

MEDICINA REGENERATIVA PARA LA DIABETES

IP: Rosa Gasa
Institución: IDIBAPS

Líneas de investigación

Las personas con DT1 o algunas personas con DT2 de larga duración no tienen o tienen un número muy reducido de células beta pancreáticas productoras de insulina y requieren de la administración diaria de insulina exógena para sobrevivir. El trasplante de islotes pancreáticos constituye el tratamiento más esperanzador. Sin embargo, a pesar del éxito obtenido en la reducción de episodios hipoglucémicos y en el enlentecimiento en la aparición de complicaciones crónicas, hay tres limitaciones importantes que dificultan su aplicación general: el número reducido de donantes en relación al de receptores potenciales, la necesidad de inmunosupresión sistémica tras el trasplante y la pobre supervivencia del injerto. Por ello, es necesario desarrollar estrategias combinadas que permitan, por un lado, generar células secretoras de insulina en cantidades suficientes, y por otro, mantener su viabilidad y función a largo plazo tras el trasplante.

Actualmente, se están investigando fuentes alternativas de células productoras de insulina para reemplazar a los islotes humanos, tales como las células madre pluripotentes, embrionarias (ESC) e inducidas (iPSC), así como los islotes xenogénicos (de origen no humano). Hasta la fecha, se han desarrollado protocolos para crear células beta e islotes a partir de células ESC e iPSC en el laboratorio. No obstante, persisten grandes desafíos, como la composición anómala de estos islotes y la inmadurez funcional de las células beta generadas, el riesgo de formación de tumores asociado al estado pluripotente y la supervivencia de las células una vez trasplantadas. Desde un punto de vista de accesibilidad a este tipo de tratamiento, cabe destacar también el alto costo económico de los protocolos necesarios para generar estas células sustitutas a partir de células madre.

Nuestro grupo investiga una vía alternativa para la generación de células productoras de insulina para el trasplante que no requiere el uso de células pluripotentes. Esta alternativa se basa en un proceso denominado **transdiferenciación o reprogramación directa**, que consiste en la conversión de una célula especializada adulta en otra sin pasar por un estado pluripotente. Para ello, se introducen en la célula de origen un número reducido de proteínas (factores de transcripción, FT) que regulan la expresión de genes y que participan en la formación del tipo celular de interés (en nuestro caso, la célula beta) durante el desarrollo embrionario.

Dentro de este marco conceptual, cualquier célula podría ser convertida en otra si logramos encontrar la combinación de FT adecuada. Entre las ventajas de esta aproximación destacan:

- a) **No hay riesgo de formación de tumores**, al no pasar por un estado pluripotente como las ESC y iPSC.
- b) **Posibilidad de autotrasplante**, ya que, una vez generadas las células de interés, pueden ser trasplantadas al mismo donante, evitando así el rechazo.
- c) **Protocolos más sencillos y cortos**, y en consecuencia, de menor coste.

Un aspecto fundamental para la traslación clínica de los protocolos de reprogramación directa es la selección de la célula de origen adecuada. Es crucial que sea fácilmente accesible y capaz de mantenerse y proliferar en el laboratorio. Los fibroblastos de piel, obtenidos con facilidad a partir de

biopsias del antebrazo o de la nalga, cumplen con estos requisitos. Por esta razón, nuestro proyecto se centra en la conversión de fibroblastos de piel humana en células productoras de insulina. Recientemente, hemos publicado un trabajo pionero que sirve como prueba de concepto de esta idea (publicación n1 al final del documento). Actualmente, seguimos trabajando en la optimización del protocolo mediante una variedad de estrategias que incluyen la modulación de genes con RNA de interferencia y el uso de moléculas solubles, con el fin de mejorar la funcionalidad de estas células para que puedan alcanzar la clínica.

En relación con esta línea de investigación, nuestro grupo también explora maneras de mejorar los resultados de los trasplantes, centrándonos específicamente en el desafío de la vascularización del implante. Nuestro objetivo es acelerar este proceso mediante la administración sistémica de inhibidores de fosfatasa, con el fin de reducir al mínimo el periodo en el cual no llega el riego sanguíneo, y las células no reciben el oxígeno ni los nutrientes necesarios. Esto es crucial para mejorar la supervivencia celular y, en última instancia, la eficacia del trasplante. Basamos esta aproximación en un estudio previo del grupo (publicación n7 al final del documento) en el que mostramos que los islotes deficientes en una proteína fosfatasa llamada PTP1B, revascularizan más rápidamente que los islotes normales.

Finalmente, una tercera línea de nuestro grupo busca encontrar nuevos factores que puedan ayudar en la maduración y el crecimiento de las células beta. Para lograrlo, nos concentramos en estudiar la etapa temprana posnatal, que es cuando ocurre la maduración y la expansión de las células beta producidas durante el desarrollo embrionario. Es importante destacar que después de esta etapa, la célula beta pierde su habilidad de multiplicarse y lo hace con muy poca frecuencia. Consideramos que los factores circulantes en la sangre joven fomentan la maduración y la proliferación de las células beta. En esta línea, identificamos el factor circulante Wisp1 que tiene la capacidad de estimular la proliferación celular beta (publicación n6 al final del documento). Los hallazgos de esta línea pueden ser muy útiles para mejorar la funcionalidad de las células productoras de insulina producidas en laboratorio *in vitro*.

El grupo de investigación



Nuestro grupo de investigación forma parte del equipo multidisciplinario “Investigación traslacional en diabetes, lípidos y obesidad” del *Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)- Instituto de Investigaciones Sanitarias ISCiii y Hospital Clínic de Barcelona*. También formamos parte de CIBERDEM (Centro de Investigación Biomédica en Red: Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas).

En la actualidad nuestro equipo está compuesto por tres investigadoras posdoctorales (Marta

Fontcuberta, Rebeca Fernández, Ainhoa García), una investigadora predoctoral (Marta Perea) y una investigadora principal (Rosa Gasa). La Dra. **Rosa Gasa** posee una amplia experiencia en el estudio de la célula beta, tanto en el aspecto funcional como en su ontogénesis durante el desarrollo embrionario y etapa posnatal temprana. La Dra. **Marta Fontcuberta** desarrolló su tesis doctoral sobre la reprogramación de fibroblastos humanos bajo la dirección de la Dra. Gasa y sigue trabajando en el mismo proyecto como investigadora posdoctoral. La Dra. **Rebeca Fernández** ha desarrollado su labor investigadora en el campo del metabolismo y desde su incorporación a nuestro grupo el año 2009 se ha centrado en la célula beta pancreática y, más concretamente, en el conocimiento de los mecanismos que regulan su proliferación y maduración posnatal. La Dra. **Ainhoa García** está especializada en trabajo con modelos animales experimentales y recientemente obtuvo el grado de doctor con una tesis dedicada a la mejora de la vascularización del trasplante de fibroblastos reprogramados a célula beta en modelos preclínicos bajo la dirección de la Dra. Gasa. **Marta Perea** se incorporó hace un año a nuestro grupo como investigadora predoctoral y su tesis se enfoca a la optimización del protocolo de reprogramación celular de fibroblastos humanos mediante la inhibición de genes específicos.

Publicaciones recientes del grupo

1. Fontcuberta-PiSunyer M, García-Alamán A, Prades E, Téllez N, Figueiredo H, Ramos-Rodríguez M, Enrich C, Fernandez-Ruiz R, Cervantes S, Clua L, Ramón-Azcón J, Broca C, Wojtusciszyn A, Montserrat N, Pasquali L, Novials A, Servitja JM, Vidal J, Gomis R, Gasa R. Direct reprogramming of human fibroblasts into insulin-producing cells using transcription factors. *COMMUN BIOL* 6: 256 (2023)
2. Téllez N, Rojas A, Gasa R. Editorial: Look who's talking: Dialogues with beta cells. *FRONT ENDOCRINOL* 13:1117181 (2023)
3. Fernandez-Ruiz R, Gasa R. Evaluation of the effects of CCN4 on pancreatic beta cell proliferation. *METHODS MOLEC BIOL*; 2528: 191-208 (2023)
4. Clua-Ferré L, de Chiara F, Rodriguez-Comas J, Comelles J, Martinez E, Godeau AL, Garcia-Alaman A, Gasa R, Ramon-Azcon J. Collagen-tannic acid spheroids for beta-cell encapsulation fabricated using a 3D bioprinter. *ADV MATER TECHNOL* 210696 (2022)
5. Serra-Navarro B, Fernandez-Ruiz, R, García-Alamán A, Pradas-Juni M, Fernandez-Rebollo E, Esteban Y, Mir-Coll J, Mathieu J, Dalle Stephane, Hahn M, Ahlgren U, Weinstein LS, Vidal J, Gomis R, Gasa R. Gsa-dependent signaling is required for postnatal establishment of a functional b-cell mass. *MOL METAB* 53: 101264 (2021)
6. Fernandez-Ruiz R, Garcia A, Esteban Y, Mir-Coll J, Serra-Navarro B, Fontcuberta-PiSunyer M, Broca C, Armanet M, Wojtusciszyn A, Kram V, Young MF, Vidal J, Gomis R and Gasa R. *Wisp1* is a circulating factor that stimulates proliferation of adult mouse and human beta cells. *NAT COMMUN* 11:5982 (2020)
7. Figueiredo H, Figueroa ALC, Garcia A, Fernandez-Ruiz R, Broca C, Wojtusciszyn A, Malpique R, Gasa R*; Gomis R*. Targeting pancreatic islet PTP1B improves islet graft vascularization and transplant outcomes. *SCI TRANSL MED* 11: aar6294 (2019)