Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears
IdISBa

GENERACIÓN DE UN PARCHE DE CÉLULAS EPITELIALES RESPIRATORIAS DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS HUMANAS (HIPSCS), USANDO BIOMATERIALES, PARA APLICACIONES DE TERAPIA CELULAR EN PACIENTES DE FIBROSIS QUÍSTICA

IP DEL PROYECTO	MARTA VILÀ GONZÁLEZ
GRUPO	Terapia Celular e Ingeniería Tisular (TERCIT)
IP DEL GRUPO	MARTA MONJO CABRER Y JOANA MARÍA RAMIS MOREY
ENTIDAD	Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa). Hospital Universitario Son Espases. Edificio S. 07120 Palma. Illes Balears. España.

RESUMEN DEL PROYECTO

El objetivo de la investigación es encontrar mejores tratamientos, incluida la terapia celular, a partir de la comprensión del funcionamiento del epitelio respiratorio y la fisiopatología de la fibrosis quística (CF, de sus siglas en inglés).

La CF es la enfermedad genética más común en la población caucásica y está causada por mutaciones en el gen CFTR, que codifica la proteína del canal de transporte de cloruro de las células. Como esta proteína se encuentra en muchas partes del cuerpo, la enfermedad afecta a múltiples órganos, pero la mayor parte de la morbilidad y mortalidad viene dada por las complicaciones relacionadas con el sistema respiratorio, por lo que una gran proporción de pacientes acaban necesitando un trasplante de pulmón. Esto tiene importantes limitaciones relacionados con la disponibilidad de órganos y la inmunocompatibilidad del paciente.

El uso de células madre pluripotentes inducidas (hiPSCs) como fuente para la fabricación de tejido respiratorio podría ofrecer una solución a estos problemas. Éstas se obtienen a partir de la reprogramación de células somáticas como las de la piel o la sangre y tienen la ventaja de que se pueden replicar de manera indefinida, constituyendo una fuente infinita de células que se pueden diferenciar en epitelio respiratorio, entre otros. Estas células también son fáciles de modificar genéticamente para, por ejemplo, corregir la mutación de CFTR en células de pacientes con CF y obtener células sanas.

Durante los últimos cuatro años, durante mi experiencia postdoctoral en el Cambridge Stem Cell Institute (CSCI), he desarrollado un protocolo para producir células epiteliales respiratorias (AECs) a partir de hiPSCs (hiPS-AECs). Este modelo de *hiPSC-AECs* ha sido utilizado para estudiar la función de

los ionocitos (un tipo de célula poco abundante, pero con alto contenido de proteína CFTR) en el epitelio respiratorio sano. Los resultados han mostrado que los ionocitos podrían tener una función en la especificación de las células ciliadas y en el mantenimiento de un buen sistema de barrera en el epitelio. Ambas funciones están relacionadas con la CF, ya que los pacientes muestran epitelios con movimientos ciliares más lentos y una función de barrera del epitelio afectada.

Este nuevo proyecto pretende ir más allá y utilizar esta tecnología de reprogramación celular como herramienta para la terapia celular. Para ello, se investigarán diferentes biomateriales que, gracias a sus propiedades, ayuden a la generación de un epitelio de hiPSC-AECs más maduro y funcional, con un alto potencial en aplicaciones de trasplante celular. Para ello, estudiará el efecto de los distintos materiales sobre las características y funcionalidad de las células usando técnicas en las que he adquirido experiencia durante mi investigación postdoctoral. Posteriormente, se elegirán los dos mejores candidatos para construir un parche compuesto por dichos biomateriales y las hiPSC-AECs y se evaluará la capacidad de las células de sobrevivir y mantener su función en el laboratorio. Finalmente, se evaluará su potencial en aplicaciones de terapia celular a partir del injerto de los parches de hiPSC-AECs en tráqueas descelularizadas ex vivo. Se estudiará la capacidad de las células de repoblar el tejido y de cumplir sus funciones fisiológicas a corto y largo plazo.

Este proyecto también cuenta con el apoyo del grupo TERCIT (Terapia Celular e Ingeniería Tissular) del IUNICS (Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut) y asociado al IdISBa (Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears), coliderado por la Profesora Marta Monjo y la Doctora Joana Maria Ramis, al que me he incorporado recientemente y que tiene una amplia experiencia en el uso de biomateriales y en el desarrollo y traslacionalidad de tecnología relacionada con la medicina regenerativa.

En conclusión, este proyecto proporcionará información clave para el uso de células madre pluripotentes inducidas en aplicaciones de terapia celular para la fibrosis quística. Aunque su aplicabilidad es a medio-largo plazo, su objetivo es buscar una alternativa terapéutica centrada en curar la enfermedad desde su causa en lugar de proporcionar soluciones a sus síntomas. Se trata de un proyecto puntero que generará un importante impacto no solo en el campo de la investigación en fibrosis quística, sino también en el de las enfermedades respiratorias y la medicina regenerativa.

OBJETIVOS DEL PROYECTO

Objetivo 1. Determinar los biomateriales que pueden utilizarse como andamiajes para favorecer la maduración y el trasplante de hiPSC-AECs y conseguir su fabricación y caracterización completa en términos de propiedades químicas y físicas (por ejemplo, composición, rigidez y elasticidad).

Objetivo 2. Probar estos biomateriales como andamios para apoyar la maduración de hiPSC-AECs y su posible trasplante.

Objetivo 3. Investigar el potencial de esta plataforma para aplicaciones de terapia celular.