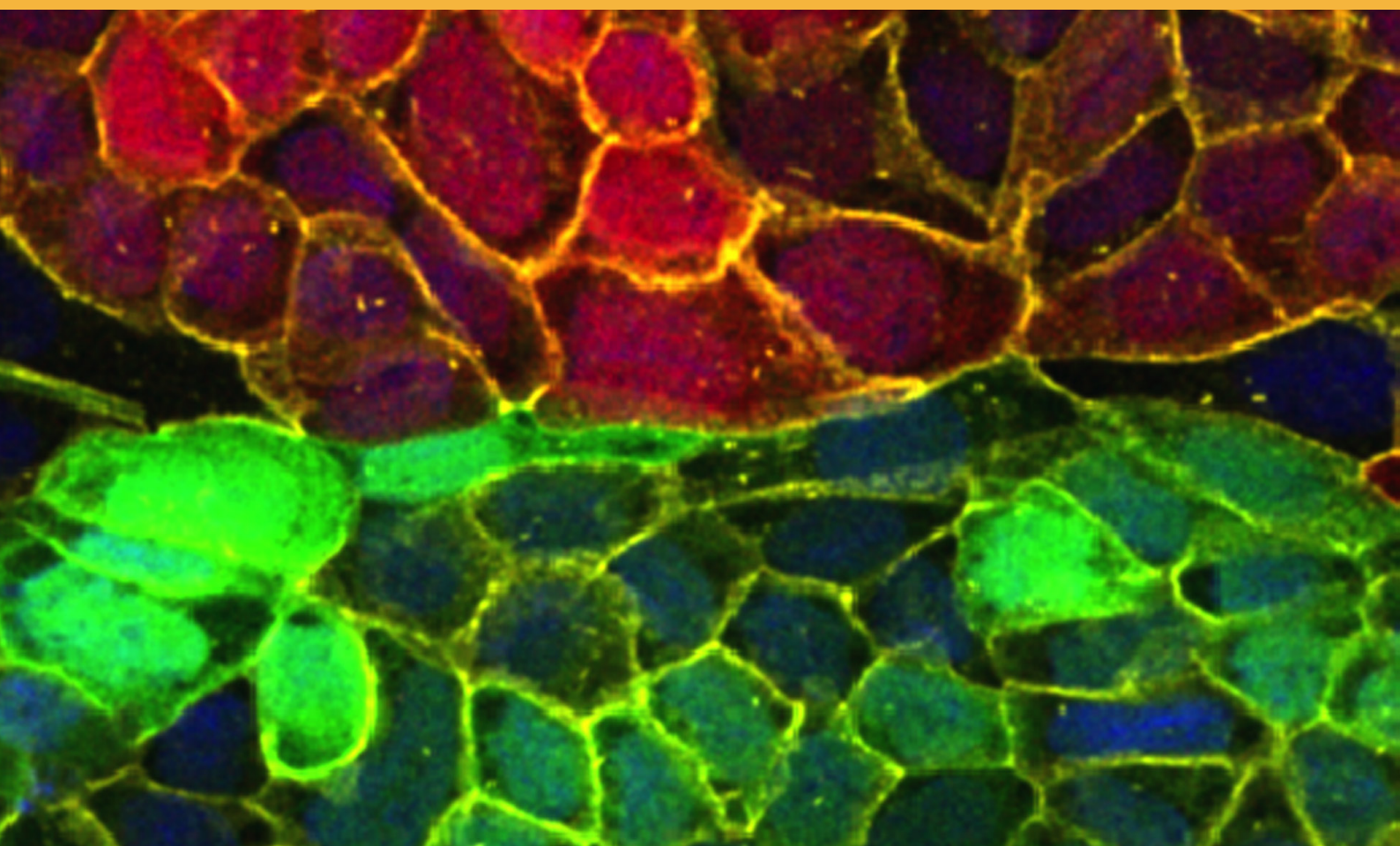


CÀNCER, METÀSTASI I MEDICINA PERSONALITZADA

Un Barcelona BioMed Workshop de IRB Barcelona
i del Programa Professors i Ciència de Fundació Catalunya-La Pedrera
7 i 8 de novembre del 2014



CÀNCER, METÀSTASI I MEDICINA PERSONALITZADA

7 i 8 de novembre del 2014, IRB Barcelona

Continguts

Antecedents i Objectius	5-8	
Participants i Programa	9-11	
Xerrada 1		
Càncer y metástasi	12	
Elena Sancho, IRB Barcelona		
Xerrada 2		
Células madre y cáncer	13	
Eduard Batlle, IRB Barcelona i ICREA		
Xerrada 3		
Medicina personalitzada i càncer.....	14	
Roger Gomis, IRB Barcelona i ICREA		
Taller 1		
Presentació del Portal Xplore Health	15	 
Rosina Malagrida, IrsiCaixa; Lluís Pagès Pons, Institut Sant Andreu		
Taller 2		
Diagnosi del càncer	16	 
Nuno Vasconcelos, Andrés Castellanos i Pablo Barrecheguren		
IRB Barcelona		
Taller 3		
Entendre la recurrència del càncer	19	 
Carme Cortina i Peter Jung		
IRB Barcelona		

Llegenda

 laboratori

 e-learning

 aula

 instruccions pas a pas

Taller 4

Hacia la medicina personalizada	24
Jelena Urosevic i Ivan del Barco	 
IRB Barcelona	

Annexos	27
---------------	----

WIFI

Usuari: irb-guest
Contrasenya:

Llegenda

 laboratori

 e-learning

 aula

 instruccions pas a pas

Antecedents i Objectius

Després de les malalties cardiovasculars, el càncer està al capdavant de les causes de mort en els països desenvolupats. Es pot definir com una divisió i una replicació cel·lular descontrolada en un teixit o òrgan que resulta en el creixement d'una massa tumoral. Els diferents tipus de càncer són causats per l'acumulació al llarg del temps d'errors en l'ADN que són la conseqüència d'una combinació de factors genètics i ambientals.

Les actuals estratègies de tractament de tumors sòlids, s'acostumen a basar en l'extracció quirúrgica del tumor i els teixits veïns, seguits de quimio- i radioteràpia amb la intenció de prevenir que cap cèl·lula cancerosa restant sobrevisqui. En teoria, aquest tractament hauria de ser suficient per parar el càncer però sabem que en realitat aquest no és el cas. El noranta per cent de les morts per càncer, de fet, no són causades pel tumor primari, sinó per la metàstasi. És el procés mitjançant el qual unes quantes cèl·lules aconsegueixen escapar del tumor primari, entren al torrent sanguini i colonitzen òrgans distants, on tornen a desenvolupar tumors. Existeixen molts factors que governen aquest procés tan complex i sofisticat, i depèn de les característiques bioquímiques i moleculars tant de les cèl·lules del tumor original com de l'òrgan amfitrió.

Els investigadors de l'IRB Barcelona treballen per trobar respostes a una sèrie de preguntes crucials. Per què alguns pacients desenvolupen metàstasis i altres no? Qui té risc de tenir metàstasi? Per què diferents tipus de càncer tendeixen a metastatitzar a òrgans específics? Què passa a nivell cel·lular i molecular que permet que passi? Quin paper hi tenen les cèl·lules mare? Com podem determinar quin tipus de quimioteràpia és millor per un pacient en concret? Quines altres coses podem fer-hi?

Tot i que encara queden moltes coses per descobrir sobre el càncer i la metàstasi, els investigadors avenços importants al respecte. Nous coneixements i conceptes, com les cèl·lules mare del càncer, i noves eines, com la bioinformàtica, els xip d'ADN i el desenvolupament de models animals sofisticats, ens doten d'armes valuoses en el nostre arsenal.

En aquest curs, els professors seran invitats a treballar conjuntament amb els investigadors de l'IRB Barcelona per tal d'explorar els últims descobriments, tècniques i eines involucrades a la recerca puntera sobre el càncer. El taller durarà un dia i mig. Durant el primer dia, els participants tindran l'oportunitat d'escoltar els últims descobriments en la recerca sobre el càncer directament de científics prominents en el camp. El segon dia, podran dur a terme una sèrie de exercicis pràctics que tocaran diferents aspectes del diagnòstic del càncer i del tractament individualitzat. Se li donarà especial rellevància a conceptes nous, com el de les cèl·lules mare del càncer i la medicina personalitzada.

Temes

Aquest curs de 2 dies de durada es divideix en dos parts. A la primera, investigadors en oncologia d'avantguarda presentaran una visió general dels coneixements actuals sobre el càncer, la metàstasi, el seu diagnosi, les teràpies actuals i la medicina personalitzada. El segon dia se centrarà en els detalls del tipus d'investigacions que s'estan fent avui en dia, la qual cosa proporcionarà una visió eminentment pràctica sobre les tècniques de biologia molecular que els investigadors utilitzen per estudiar el càncer i trobar noves eines de diagnosi i nous tractaments. Els participants també podran provar de primera mà aquests experiments mitjançant tècniques de histoquímica, genòmica, citometria i biologia molecular.

Durant el curs els professors tindran l'oportunitat de:

- Revisar el que es coneix sobre la recerca actual sobre el càncer, la metàstasi i la medicina personalitzada i enfrontar-se a algunes de les preguntes sense resposta.
- Apropar-se a algunes de les tècniques actuals per estudiar el càncer i la metàstasi.
- Dur a terme experiments pràctics per comprendre el desenvolupament de càncer.
- Reflexionar sobre l'impacte de la recerca bàsica en la medicina moderna.

Programa Professors i Ciència Fundació Catalunya-La Pedrera

La Fundació Catalunya-La Pedrera presenta la cinquena edició del Programa Professors i Ciència. El programa convida el professorat de secundària de Catalunya a participar en cursos d'especialització científica als principals centres de recerca de Catalunya. Es tracta d'una oportunitat única, que permet al professorat tenir contacte amb els laboratoris dels centres de recerca i d'acostar la recerca actual als centres educatius. Amb aquests cursos es vol també contribuir a millorar la continua formació i especialització del professorat de secundària, en les seves respectives àrees de coneixement, de manera que pugui revertir en el seu dia a dia a les aules. Els cursos són oberts a tots els professors interessats en participar-hi. No obstant això, per a l'assignació de places tindran prioritat tots els professors i professores que han recomanat a algun estudiant per al Programa Joves i Ciència, en les edicions 2012, 2013 i/o 2014.

<http://professorsciencia.com/>

**Fundació
Catalunya
La Pedrera**



**PROGRAMA
PROFESSORS I CIÈNCIA**



IRB Barcelona

L'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona) és un centre públic dedicat a la recerca bàsica i aplicada on convergeixen en un triangle únic la biologia molecular i cel·lular, la biologia estructural i computacional, i la química, amb experts en proteòmica, genòmica, bioestadística i microscòpia digital avançada. A l'IRB Barcelona treballen 23 grups de recerca estructurats en cinc programes, amb l'objectiu comú de dur a terme projectes multidisciplinaris capaços d'abordar problemes biomèdics de gran impacte socioeconòmic. La missió estratègica final és traslladar els resultats a la clínica i, des de la seva fundació, ja ha establert tres empreses biotecnològiques. Acull més de 450 treballadors de 35 nacionalitats diferents. L'IRB Barcelona va ser creat per la Generalitat de Catalunya i la Universitat de Barcelona a l'octubre de 2005, i està ubicat al Parc Científic de Barcelona. L'institut ha estat premiat amb el Distintiu de Centre d'Excel·lència Severo Ochoa, del Ministeri de Ciència i Innovació, i amb la Placa Narcís Monturiol, de la Generalitat de Catalunya.

L'IRB Barcelona creu fermament que les institucions científiques tenen l'obligació d'informar al públic del treball que desenvolupen i han d'oferir un diàleg obert sobre una àrea científica que té un enorme potencial per incidir en la vida de les persones. L'IRB Barcelona promou una imatge sòlida i realista de la cultura científica cap a la societat. Per aconseguir-ho, aposta per la comunicació de la ciència a través d'intenses relacions amb els mitjans de comunicació i amb l'organització d'activitats educatives i de divulgació per a professors, escoles i públic general.

www.irbbarcelona.org



INSTITUT
DE RECERCA
BIOMÈDICA



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Generalitat de Catalunya
**Departament d'Economia
i Coneixement**



BBVA



Universitat de Barcelona



EXCELENCIA
SEVERO
OCHOA

Professors

1. Inma Abad Nebot
2. Jordi Anton Selga
3. Margarita Asensio Casero
4. Felicidad Betés Saura
5. Maria Jesús Blasco Bailo
6. M^a Àngels Cunill Ferrer
7. Felip Fernandez Giribes
8. Empar García Pareja
9. Anna Giró Corts
10. Joan Lupiáñez Porcel
11. Jordi Morral Penella
12. Lluís Pagès Pons
13. Jesús Pedrós Cholvi
14. Neus Peres Ausinia
15. Xavier Tortosa Barbó

Institut Cor de Maria - Valls
La Salle - Manresa
Institut La Llauna - Badalona
Institut Maremar - El Masnou
Institut Roseta Mauri - Reus
Institut Pla de L'Estany - Banyoles
Escola Gem - Mataró
SES de Vallbona d'Anoia - Vallbona d'Anoia
Institut Roseta Mauri - Reus
Institut Fontanelles - Les Borges del Camp
Institut Giola - Llinars del Vallès
Institut Sant Andreu - Barcelona
Institut Barcelona-Congrés - Barcelona
Institut Montserrat - Barcelona
Institut Bon Soleil - Gavà

Instructors i Organitzadors

Elena Sancho	Investigadora Associada, IRB Barcelona
Eduard Batlle	Cap de Grup i Coordinador del Programa d'Oncologia, IRB Barcelona i Professor d'Investigació, ICREA
Roger Gomis	Cap de Grup, IRB Barcelona i Professor d'Investigació, ICREA
Rosina Malagrida	Responsable de Comunicació i Difusió de la Ciència, IrsiCaixa
Lluís Pagès	Professor de l'Institut Sant Andreu - Barcelona
Carme Cortina	Investigadora Postdoctoral, IRB Barcelona
Peter Jung	Investigador Postdoctoral, IRB Barcelona
Jelena Urosevic	Investigador Postdoctoral, IRB Barcelona
Ivan del Barco	Investigador Associat, IRB Barcelona
Nuno Vasconcelos	Mànager del Servei d'Histologia, IRB Barcelona
Andrés Castellanos	Ajudant a la Investigació, IRB Barcelona
Pablo Barrecheguren	Estudiant de Doctorat, IRB Barcelona
Oscar Martorell	Tècnic de Comunicació, IRB Barcelona
Helena González	Responsable de Participació Ciutadana i Educació Científica
Sarah Sherwood	Cap de Comunicació i Relacions Externes, IRB Barcelona

Programa

Divendres,
7 de novembre

Sala

15:45 - 16:00	Arribada	Recepció PCB
16:00 - 16:15	Benvinguda IRB Barcelona: Joan J. Guinovart El paper de les institucions científiques en apropar la ciència d'avui a les escoles	Fèlix Serratosa
16:15-17:00	Xerrada: Elena Sancho Cáncer y Metástasis	Fèlix Serratosa
17:00-17:45	Xerrada: Eduard Batlle Células Madre y Cáncer	Fèlix Serratosa
17:45-18:15	Cafè i discussió	Ex-recepció PCB
18:15-19:00	Xerrada: Roger Gomis Medicina personalitzada i càncer: portant la nostra recerca del laboratori als hospitals	Fèlix Serratosa

Dissabte,
8 de novembre

9:00-10:50	Taller 1: Rosina Malagrida Presentació del portal Xplore Health	Sala 1er pis IRB Barcelona
10:50-11:10	Cafè i discussió	Taules zona Oncologia
11:10-13:00	(Grup 1) Taller 2: Diagnosi del càncer (Grup 2) Taller 3: Cèl·lules mare i cèl·lules mare canceroses (Grup 3) Taller 4: Hacia la medicina personalizada	Histologia Lab. Batlle Lab. Gomis
13:00-14:00	Pausa per dinar	Taules zona Oncologia
14:00-15:50	(Grup 3) Taller 2: Diagnosi del càncer (Grup 1) Taller 3: Cèl·lules mare i cèl·lules mare canceroses (Grup 2) Taller 4: Hacia la medicina personalizada	Histologia Lab. Batlle Lab. Gomis
15:50-16:10	Cafè i discussió	Taules zona Oncologia
16:10-18:00	(Grup 2) Taller 2: Diagnosi del càncer (Grup 3) Taller 3: Cèl·lules mare i cèl·lules mare canceroses (Grup 1) Taller 4: Hacia la medicina personalizada	Histologia Lab. Batlle Lab. Gomis
18:00-18:30	Discussió i feedback	Taules zona Oncologia

Càncer y metástasis

Elena Sancho



Elena Sancho,
Investigadora associada,
IRB Barcelona

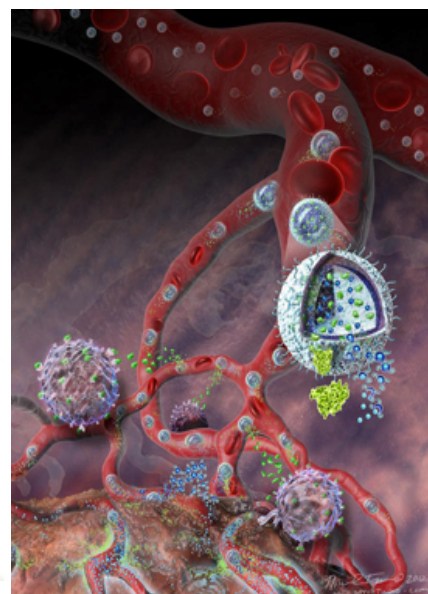
Durante esta conferencia se abordarán aspectos generales de la enfermedad del cáncer. Comenzaremos por definir qué es el cáncer, comentar cuáles son los tipos de cáncer más frecuentes y la incidencia que tienen en la población. El cáncer surge por la aparición de mutaciones en el ADN, el material genético de nuestras células. Las mutaciones pueden ser puntuales o afectar regiones cromosómicas enteras, como en el caso de la leucemia mieloide crónica. La aparición de mutaciones se debe mayoritariamente a la exposición a agentes externos causantes de mutaciones, agentes cancerígenos, que pueden ser de naturaleza variada. Comentaremos varios ejemplos y haremos un hincapié especial en la importancia de la prevención.

La diferencia entre un cáncer benigno y un cáncer maligno radica en la capacidad de invasión del tumor. A medida que el cáncer crece, puede adquirir nuevas mutaciones que le confieren propiedades adicionales a la de crecer sin control. El cáncer maligno deja de ser localizado, comienza a invadir tejidos circundantes, puede pasar al torrente sanguíneo y puede llegar a formar un nuevo tumor en un órgano diferente, es decir puede dar lugar a una metástasis. Las metástasis, son la principal causa de muerte por cáncer. Comentaremos resultados de algunas de las investigaciones más recientes sobre la capacidad metastásica de las células cancerígenas, como el por qué algunos tumores hacen metástasis preferentemente

en unos órganos y no en otros y el papel que juega el entorno del tumor para favorecer el crecimiento de las metástasis.

El tratamiento del cáncer está cambiando de manera radical, gracias a los resultados de la investigación biomédica. Las terapias clásicas utilizan agentes dirigidos a cualquier célula que se divida en el cuerpo humano y no discriminan entre las células sanas y las células del cáncer. A esto se deben los efectos secundarios de las terapias tradicionales. En la actualidad se comienzan a utilizar terapias más específicas contra las células cancerígenas. Veremos cuatro ejemplos de las estrategias terapéuticas que se persiguen en la actualidad, algunas que ya se están aplicando y otras que están en fase de desarrollo: terapias dirigidas, inmunoterapia, agentes biológicos y nanotecnología.

All Cancers Lavender	Lung Cancers White
Bladder Cancer Yellow	Lymphoma Lime
Brain Cancer Grey	Melanoma Black
Breast Cancer Pink	Multiple Myeloma Burgundy
Cervical Cancer Teal/White	Ovarian Cancer Teal
Childhood Cancer Gold	Pancreatic Cancer Purple
Colon Cancer Dark Blue	Prostate Cancer Light Blue
Esophageal Cancer Periwinkle	Sarcoma/Bone Cancer Yellow
Head & Neck Cancer Burgundy/Ivory	Stomach Cancer Periwinkle
Kidney Cancer Orange	Testicular Cancer Orchid
Leiomyosarcoma Purple	Thyroid Cancer Teal/Pink/Blue
Leukemia Orange	Uterine Cancer Peach
Liver Cancer Emerald	Honors Caregivers Plum



Células madre y cáncer

Eduard Batlle



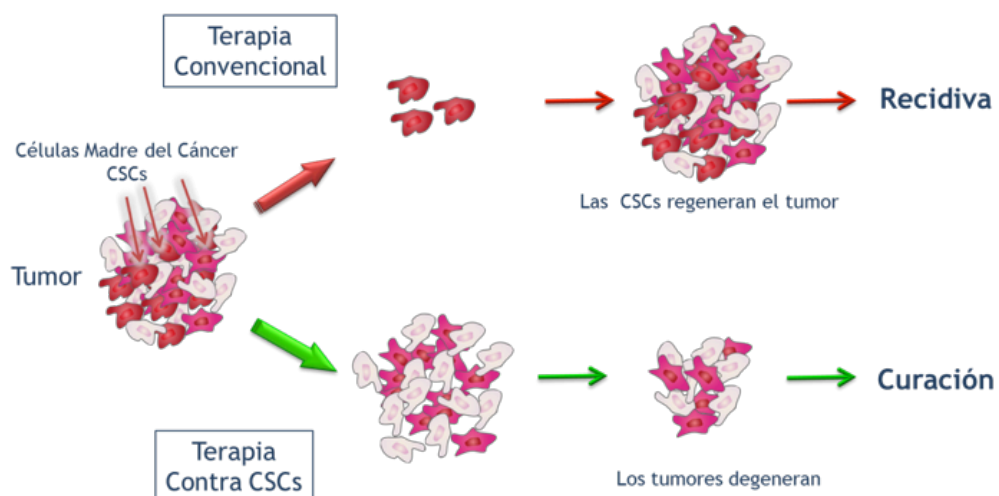
Eduard Batlle,
Cap de Grup i Coordinador del
Programa d'Oncologia, IRB Barcelona i
Professor d'Investigació, ICREA

Durante esta conferencia se abordarán conceptos fundamentales sobre la investigación de las células madre adultas y los paralelismos existentes con un tipo de células descubierto en varios tipos de cáncer a las que denominamos células madre del cáncer.

Primero haremos un recorrido histórico sobre el descubrimiento de las células madre para entender las dos propiedades esenciales que caracterizan a las células madre: autorenovación y potencialidad. Describiremos algunos tipos diferentes de células madre y la función esencial que desempeñan en nuestro organismo.

Pasaremos después a hablar de las células madre del cáncer, de dónde surge el concepto y de la aproximación experimental para su estudio. Discutiremos que supone la existencia de las células madre del cáncer para la terapia del cáncer. Comentaremos controversias en lo que se refiere al origen y a la existencia de las células madre del cáncer, y las aproximaciones que se llevan a cabo desde la investigación en este campo.

Finalmente comentaremos los resultados concretos de nuestro laboratorio en relación a la investigación del papel de las células madre en el cáncer colorrectal y la aparición de metástasis, y las aplicaciones potenciales de la tecnología desarrollada.



Medicina personalitzada i càncer:

Portant la nostra recerca dels laboratoris als hospitals

Roger Gomis



Roger Gomis,
Cap de Grup, IRB Barcelona i
Professor d'Investigació, ICREA

La medicina personalitzada consisteix en l'adequació del tractament mèdic a les característiques individuals de cada pacient. Aquesta aproximació recau en el coneixement científic que ha permès la comprensió de com el perfil molecular i genètic de cada persona les fa més o menys susceptibles a una malaltia. Endemés, aquest coneixement ens permet incrementar la nostra habilitat per predir quins tractaments mèdics són més segurs i efectius per a cada pacient, i quin no ho són.

En resum la medicina personalitzada pot ser considerada una extensió de les aproximacions tradicionals per comprendre i tractar malalties. Ara bé, mitjançant les noves tecnologies més precises, els metges poden seleccionar la teràpia o el protocol

de tractament que millor s'ajusta al perfil molecular del pacient de tal manera que pot minimitzar els efectes secundaris no desitjats i assegurar una major efectivitat del tractament, per tant, contenir els costos del tractament de la malaltia en comparació amb la aproximació de l'assaig error més habitual.

La medicina personalitzada té el potencial de canviar la manera com pensem, com identifiquem i com gestionem les malalties. Es tracta d'una realitat que, avui, ja té un considerable i exitós impacte tant en la recerca clínica com en el tractament dels pacients. Aquest impacte creixerà a mesura que el nostre coneixements i les tecnologies millorin.

Aproximació Tradicional (Talla única)

Tots els pacients amb el mateix diagnòstic reben el mateix tractament



Aproximació Medicina Personalitzada

El perfil genètic/proteic de cada pacient individualment determina l'estratègia de tractament



Perfil A:
Tractament específic

Perfil B:
Tractament estàndard

Presentació del portal Xplore Health

Rosina Malagrida i Lluís Pagès



Rosina Malagrida,
Responsable de Comunicació i Difusió de la
Ciència, IrsiCaixa

Lluís Pagès,
Professor i col·laborador de Xplore Health

Xplore Health (www.xplorehealth.eu) és un programa educatiu europeu que ofereix recursos multimèdia interactius per apropar la recerca biomèdica a l'aula amb enfocaments didàctics innovadors. El programa es desenvolupa a través d'internet, centres educatius, centres de recerca i museus de ciència i és coordinat per la Unitat de Difusió de la Recerca Biomèdica d'IrsiCaixa i l'Àrea de Ciència, Recerca i Medi Ambient de l'Obra Social "la Caixa", i compta també amb la col·laboració de la Fundació Amgen.

Xplore Health s'estructura entorn a 8 mòduls temàtics:

- Desenvolupament de fàrmacs
- Biotecnologia
- Genòmica
- Càncer de pell
- Malària
- VIH/Sida
- Salut Mental
- Obesitat

Cadascun d'aquests mòduls ofereix recursos mul-

timèdia innovadors:

- **Experiments virtuals:** per dur a terme experiments on line, seguint les etapes de la recerca biomèdica més puntera i utilitzant instruments de laboratori virtuals. Vegeu-ne un exemple a: Participa en la recerca per trobar la vacuna del VIH.
- **Vídeo Jocs:** per divertir-te, jugar i aprendre sobre els darrers avenços en recerca biomèdica. Vegeu-ne un exemple a: Stop Malaria.
- **Vídeos d'actualitat científica:** per veure investigadors que estan desenvolupant recerca en diferents laboratoris arreu d'Europa i aprendre sobre els seus projectes de recerca. Vegeu-ne un exemple a: Llegint el llibre del nostre ADN.
- **Jocs de debat:** per jugar amb jocs de cartes i estimular debats sobre aspectes ètics, legals i socials. Vegeu-ne un exemple a: Biotecnologia i ètica.
- **Documents de treball per a alumnes:** per facilitar els professors guies de com implementar les eines d'Xplore Health a l'aula promovent l'Ensenyament de les Ciències Basat en la Indagació (ECBI) i la Recerca Responsable. Vegeu-ne un exemple a: Entrevisteu un investigador que treballi en càncer. En aquest enllaç en trobareu d'altres: http://www.xplorehealth.eu/ca/recursos-per-a-educadors?text=&field_educadores_pieza_nid=All&categoria=1516
- **Protocols d'experiments:** per facilitar a museus de ciències i centres de recerca l'organització de tallers d'experiments inspirats en línies de recerca actuals. Vegeu-ne un exemple a: Investiga sobre la vacuna del VIH, tallers d'experiments i una Xarxa de centres educatius pilot.

Xplore Health també ofereix un programa d'activitats presencials amb cursos per a professors, tallers d'experiments i una Xarxa de centres educatius pilot.

Objectius d'Xplore Health:

- Disminuir el distanciament entre recerca i educació amb metodologies didàctiques innovadores
- Inspirar futurs investigadors
- Promoure la cultura científica
- Estimular el diàleg i contribuir a que la recerca es dugui a terme d'una manera més responsable (Responsible Research and Innovation)



Figura 1. Xplore Health, és un programa educatiu europeu que ofereix recursos multimèdia interactius per apropar la recerca biomèdica a l'aula

Diagnosi del càncer

Nuno Vasconcelos, Andrés Castellanos i Pablo Barrecheguren



Nuno Vasconcelos
Màner del servei d'histologia



Andrés Castellanos
Ajudant a la investigació



Pablo Barrecheguren
Estudiant de doctorat

Los métodos para la obtención de preparaciones histológicas ocupadas en los estudios de microscopía óptica, se engloban en la Técnica Histológica. La Técnica Histológica abarca varios procedimientos a los que se somete un tejido para proporcionar los cortes, con imágenes de estructuras contrastadas.

Para empezar la técnica histológica se debe obtener una muestra de tejido. Existen 2 formas para ello, tejido de necropsia (organismo muerto) y de biopsia (organismo vivo). Los procedimientos se resumen en las etapas siguientes:

Fijación

Este proceso se refiere al tratamiento del tejido con sustancias químicas que tienen varias finalidades:

1. Conservar los tejidos de forma que muestren el mayor parecido posible a su estado in vivo.
2. Aumentar la dureza del tejido para facilitar la preparación de finas películas de éste.
3. Interrumpir los procesos celulares dinámicos que ocurren a la muerte de la célula.

El agente más utilizado es el Formol al 10%

Deshidratación

Después que la muestra ha sido fijada se elimina el fijador y se deshidrata. Debido a que una gran parte del tejido está constituida por agua, se aplica una serie gradual de soluciones acuosas de menor a mayor de agente deshidratante (Alcohol Etílico).

Aclaramiento o diafanización

Después de deshidratar el tejido, se pasa a una solución de una sustancia que es miscible tanto con el alcohol como con el medio de inclusión a utilizar (en la mayoría de los casos se utiliza como medio de inclusión Parafina líquida). La sustancia comúnmente utilizada es el Xileno o Xilol.

Inclusión o impregnación

A fin de que se puedan obtener cortes suficientemente finos para ser observados al microscopio, los tejidos tienen que ser incluidos y envueltos por una sustancia de consistencia firme (la Parafina).

Sección o corte

Ahora se puede cortar en secciones lo suficientemente delgadas como para permitir el paso de la luz. La mayor parte de los preparados para microscopía óptica tienen un grosor entre 3 a 10 micrómetros. Para estos cortes se utiliza un aparato llamado micrótopo.

Cuando deseamos estudiar grasas o lípidos que se extraen en el proceso de aclaramiento o enzimas que quedan inactivadas por el calentamiento de la inclusión, nos auxiliamos con los tejidos congelados a través de la técnica de congelación de tejidos. Luego se corta con un aparato especial llamado criostato.

Montaje y tinción

Los cortes todavía no son aptos para su examen con el microscopio, puesto que los tejidos se hallan infiltrados en parafina y carecen de color.

De nuevo se incluyen en Xilol, y la muestra se rehidrata haciéndola pasar por una serie de graduaciones decrecientes de alcohol etílico hasta llegar a una solución acuosa.

Ya rehidratado se TIÑE EL TEJIDO. Los colorantes más utilizados son la HEMATOXILINA (núcleos) Y la EOSINA (citoplasma). Una vez teñido, se deshidrata de nuevo, de tal manera que pueda fijarse de modo permanente el CUBREOBJETOS con un medio adecuado para el MONTAJE (medio resinoso o acuoso).

Protocolo de tinción de Hematoxilina Eosina en cortes de parafina

Procedimiento

1. Deparafinización
2. Hidratar
3. Hematoxilina
4. Eliminar el exceso de hematoxilina con agua corriente del grifo
5. Eosina
6. Deshidratación y montaje

Resultados

Núcleos ----- Azul
Citoplasma ----- Naranja/rosa

Oil Red O - secciones de criostato

Procedimiento

1. Cortar las secciones congeladas
2. Teñir con Oil Red O recién preparado (controlar visualizando en el microscopio) durante 5min.
3. Diferenciar en solución al 60% de Isopropanol
4. Enjuagar en 2 cambios de agua destilada.
5. Teñir los núcleos con hematoxilina
6. Montar con gel de glicerina o con otro medio acuoso de montaje.

Resultados

Núcleos ----- Azul
Lípidos ----- Rojo

Protocolo de Immunohistoquímica de Ki67 en cortes de parafina

Procedimiento

1. Desparafinar las secciones en xileno.
2. Hidratar con serie decreciente de etanol.
3. Recuperación del antígeno.
4. Bloqueo del peróxido de hidrógeno.
5. Anticuerpo primario: incubar las secciones con ki67 atc.
6. Anticuerpo secundario: incubar las secciones con secundario atc.
7. revelar el atc con Diaminobenzidine (DAB).
8. Contra-teñir con hematoxilina.
9. Deshidratar y montar.

Resultados

Tintura positiva de Ki67 ----- Marrón
Núcleos----- Azul

Esquema del procedimiento a seguir para preparar una muestra histológica.



Cèl·lules mare i cèl·lules mare canceroses

Peter Jung i Carme Cortina

Aïllament de Cèl·lules Mare Intestinals Normals i Tumorals

Aïllament de Cèl·lules Mare Intestinals Normals

Les persones afectades per càncer colorectal, malaltia inflammatòria intestinal (MII) o diverticulosi (debilitat de la musculatura del còlon) es sotmeten a cirurgia curativa en els hospitals associats (Hospital Clínic i l'Hospital del Mar). Els cirurgians extirpen un tros gran de colon, incloent també teixit no cancerós o no afectat com a rutina de seguretat de la cirurgia. Aquest material pot ser potencialment utilitzat per a la investigació al laboratori. No obstant, els experiments han de ser aprovats per un comitè ètic i als pacients se'ls demana el consentiment per a que el teixit extirpat pugui ser utilitzat per a fins d'investigació.

Després de la cirurgia, el patòleg treu un tros de la mucosa del colon d'aproximadament 2-3 centímetres quadrats del tros d'òrgan extret. Aquesta mostra es transfereix immediatament a una solució salina i es col·loca en gel. Un missatger porta el tros de teixit mantingut en fred cap al centre de recerca. Un cop al laboratori, la mucosa humana normal es transfereix a una solució amb antibiòtics i antifúngicides que té com a objectiu netejar el teixit de bacteris i fongs parasitaris que, en cas contrari, podrien contaminar el sistema de cultiu ex-vivo. En el següent pas, la mostra es talla en trossos petits (0,5 m²) per augmentar la superfície accessible, i es transfereix a una solució que conté el producte químic TDT (Ditiotretol). Aquest compost ajuda a eliminar el moc que cobreix l'epiteli intestinal (Esquema de l'intestí, còlon vs intestí petit).

Després d'això, el teixit es torna susceptible al següent tractament que té com a objectiu eliminar les criptes epitelials del teixit connectiu subjacent. Això s'aconsegueix mitjançant una solució que té una afinitat molt alta per als ions de calci i pels de magnesi. Al segrestar aquests ions, que són essencials per mantenir les cèl·lules unides, el teixit epitelial es desconecta i es pot separar de les peces de teixit per la simple agitació del tub que conté la mostra.



Peter Jung
Investigador Postdoctoral



Carme Cortina
Investigadora Postdoctoral

Les criptes colorectals netes s'han de sotmetre ara a la disgregació enzimàtica i mecànica per tal d'obtenir una solució on totes les cèl·lules estiguin separades d'una en una, on hi estaran representats tots els tipus cel·lulars que componen l'epiteli del còlon humà. Mitjançant l'ús d'una barreja especial d'anticossos que reconeixen els marcadors dels diferents tipus cel·lulars i que estan acoblats cadascun a un colorant fluorescent específic, els diferents tipus de cèl·lules es poden etiquetar per a la posterior classificació de cèl·lules amb un citòmetre de flux. Cada anticòs especifica un determinat color fluorescent durant la classificació de cèl·lules i una combinació de colors/tints és típica per a la fracció de cèl·lules mare desitjades, mentre que les altres combinacions representen la resta de tipus cel·lulars: cèl·lules diferenciades, sanguinies o cèl·lules vasculars que no s'havien eliminat per complet durant la preparació de la mostra.

Les cèl·lules mare van a parar directament a un medi especial que conté factors de creixement que afavoreixen la supervivència i la pluripotència (per exemple, Wnt, RSP01, Noggin). Un cop transportat a la unitat de cultiu de teixits, aquestes cèl·lules es transfereixen a una matriu gelatinosa extracel·lular refredada i líquida que els hi proporciona els impulsos de supervivència i creixement necessaris. Tot seguit, es transfereix una petita gota del gel que conté les cèl·lules mare a sobre de la superfície d'una placa multi-pouet (Fig.1) on es solidifica ràpidament i forma una cúpula gelatinosa i transparent. Com a pas final, aquesta cúpula es recobreix amb un medi de cultiu optimitzat per a mantenir l'autorenovació i l'expansió de cèl·lules mare. En dues setmanes, les cèl·lules supervivents formaran un organoide epitelial de còlon fora del cos de la qual provenien.

Aïllament de Cèl·lules Mare Tumoral de l'Intestí

De manera similar a l'anterior procés, els pacients han de donar el seu consentiment i el projecte ha de ser aprovat per un comitè ètic per tal d'utilitzar les mostres de tumors ressecats per a projectes de recerca.

Una vegada que el tumor ha estat extret pel cirurgià, la major part del teixit maligne ha de ser utilitzat per classificar el tumor. Això és fonamental per decidir sobre l'estratègia terapèutica i per fer un pronòstic del pacient. El teixit restant es pot portar al laboratori per al seu processament posterior.

El teixit tumoral d'origen en l'epiteli del colon és típicament més compacte, dens, i per tant molt més difícil de disgregar que el teixit normal. Mitjançant l'ús de ganivetes quirúrgiques, el teixit es divideix en trossos molt petits. Llavors es fa servir una barreja d'enzims en una solució tamponada, que s'afegeix a la mostra per tal de destruir els components de la membrana basal i les interaccions entre cèl·lules. A més a més, els trossos de teixit encara s'han de pipetejar vigorosament amb una micropipeta i després amb una xeringa per tal d'obtenir una solució enriquida en cèl·lules individuals.

A través de filtres a diferents mides de porus (de 100-40 micròmetres), les cèl·lules tumorals individuals es poden separar de les peces de teixit restants i posteriorment utilitzades per a la classificació de cèl·lules amb un citòmetre de flux. Només les cèl·lules individuals passen a través del filtre de 40 micres, mentre que els grups de cèl·lules seran retinguts en el filtre. Atès que el nostre laboratori va descobrir que el mateix anticòs (dirigit contra el marcador de superfície EphB2) s'uneix tant a les cèl·lules mare de teixit normal com a les del tumoral, s'utilitza un còctel d'anticòsos similar que el que s'ha descrit abans per marcar les cèl·lules mare normals (Afegir esquema de tumor amb SC i cèl·lules diferenciades). Igual que en les cèl·lules normals, les cèl·lules mare tumorals s'incrusten en un gel de matriu de connexions i es transfereix a plaques de cultiu de teixits multipouet. No obstant, les cèl·lules tumorals són més autosuficients pel que fa a l'autorenovació de les senyals de creixement en el seu camí a la malignitat i, per tant, el medi de cultiu no necessita tants factors de creixement com per a la propagació de les cèl·lules mare de còlon normals.

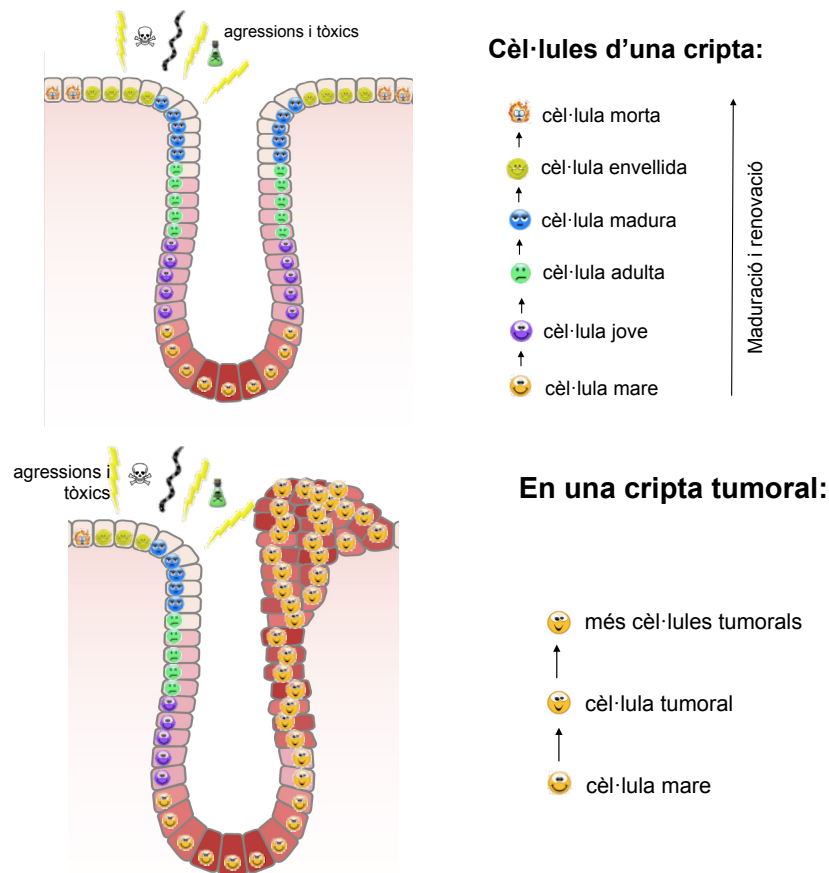


Fig.1.- Cèl·lules d'una cripta de teixit normal i tumoral.

Protocol resumit per l'aïllament de cèl·lules mare de l'intestí (ratolí)

1. Obrir longitudinalment amb unes estisores de dissecció l'intestí gruixut (colon) de les mostres de ratolí.
2. Transferir el colon un cop obert a un tub amb una solució amb antibiòtics.
3. Incubar el tub durant 15 minuts a temperatura ambient.
4. Tallar el colon en petits trossets utilitzant un bisturí.
5. Transferir els trossets a un tub amb 5 ml de solució salina amb l'agent dissociant EDTA (8mM).
6. Incubar durant 45-60 min a 4°C (a les pràctiques aquest pas ja estarà preparat en tub paral·lels)
7. Agitar intensament el tub amb la mostra perquè les criptes es separin de la resta de teixit intestinal.
8. Agafar 50µl de la suspensió amb una micropipeta i posar-los sobre un portaobjectes. Avaluar en el microscopi si les criptes estan ben aïllades.
9. Afegir al tub 50µl de l'enzim dispasa, que separarà les cèl·lules de la cripta en cèl·lules individuals.
10. Incubar 5 minuts a 37°C.
11. Agafar 50µl de la suspensió amb una micropipeta i posar-los sobre un portaobjectes. Avaluar en el microscopi si les cèl·lules ja estan individualitzades.

El material ja està llest per a posar en cultiu in vitro.

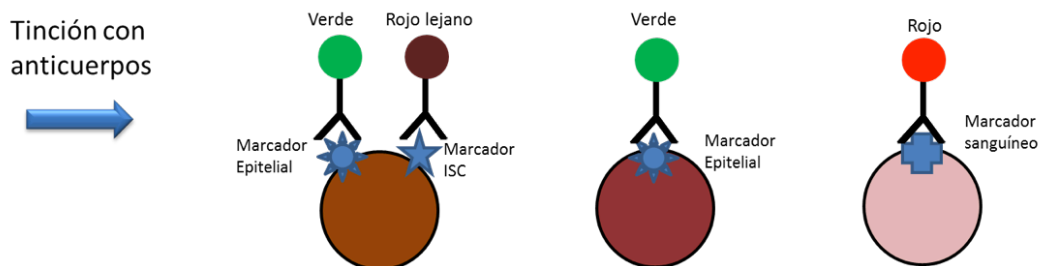
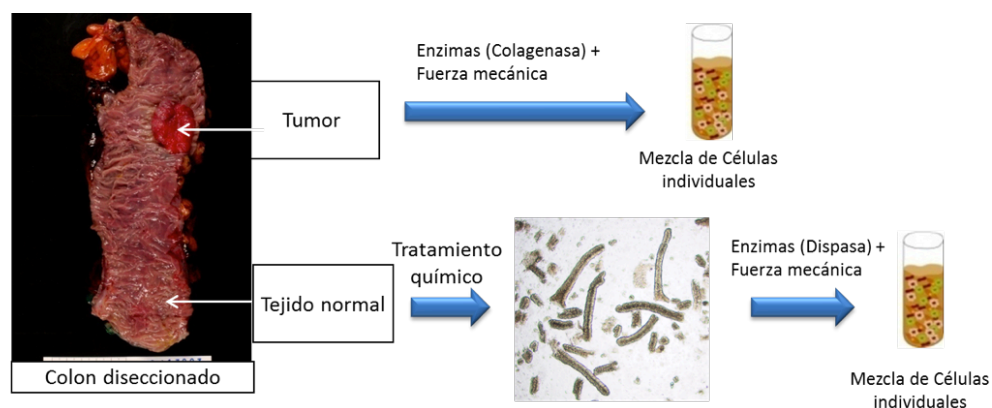


Fig.2.- Aïllament de cèl·lules mare.

Cultiu *in vitro* de cèl·lules mare intestinals (normals i tumorals)

Una vegada purificades les cèl·lules mare a partir de un fragment de intestí sa o d'una mostra de tumor, aquestes es poden mantenir i vives i cultivar *in vitro* utilitzant un medi i unes condicions de cultiu determinades que imiten les condicions en les que les cèl·lules creixen dins del cos (en incubadors a 37°C i amb un 5% de CO₂) i en un ambient estèril. Tot el material que estigui en contacte amb les cèl·lules (plaques, pipetes, etc.) ha d'estar lliure de bacteris, fongs o virus contaminants. El medi de cultiu conté els nutrients necessaris perquè les cèl·lules puguin fer el seu metabolisme (como glucosa i aminoàcids), a més de factors específics perquè les cèl·lules mare no perdin les seves propietats de cèl·lula multipotent i la seva capacitat de dividir-se i donar lloc a noves cèl·lules mare.

El cultiu cel·lular de la majoria de línies cel·lulars (sanes o tumorals) s'acostuma a fer en 2 dimensions, es a dir, les cèl·lules creixen adherides al fons dels pouets de les plaques de cultiu de plàstic, formant una capa cel·lular. En el cas de les cèl·lules mare intestinals, les cèl·lules creixen dins de gotes de matrigel, un compost format per diferents proteïnes de la matriu extracel·lular (col·lagen i laminina) i de consistència gelatinosa quan solidifica, que permet que les cèl·lules puguin expandir-se en les tres dimensions. Per formar les gotes de matrigel amb cèl·lules al seu interior, les cèl·lules s'han de barrejar amb matrigel no solidificat (fred). Un petit volum de la mescla resultant es deposita sobre un pouet d'una placa de cultiu i es posa en l'incubador a 37°C, el que fa que el matrigel polimeritzi i formi una gota sòlida. Aquest fenomen seria similar al que experimenta una clara d'ou al escalfar-la.

Aquest sistema permet que a partir d'una cèl·lula mare individual es formi una colònia o grup de cèl·lules (organoide). Amb el temps, els organoides de dins de la gota de matrigel van creixent (nº de cèl·lules/organoide). Després de 7-10 dies els organoides han crescut omplint la gota, de manera que s'han de treure les cèl·lules de la gota, diluir-les i formar noves gotes amb un número menor de cèl·lules. L'estat de creixement dels organoides es pot observar mirant les plaques en un microscopi òptic invertit. Utilitzant-ne 4 o 10 n'hi ha prou per poder veure'ls.

Per passar les cèl·lules, primer s'ha de dissoldre el matrigel, afegint un reactiu denominat matrisperse. Després d'aquest cas el pot transferir el matrigel amb les cèl·lules en suspensió a un tub estèril. Per a la total dissolució del matrigel la mescla s'ha d'incubar en gel durant 30 minuts. Després centrifuguem el tub a 1000 rpm durant 5 minuts. Aquest augment de la

gravetat aconseguit per la centrifugació fa que els organoides es dipositin en el fons del tub formant un pellet cel·lular. Amb una pipeta podem aspirar curosamment el líquid (la mescla de matrigel i matrisperse) i descartar-lo.

El pellet cel·lular d'organoides conté grups de cèl·lules unides entre sí. Per tal d'obtenir cèl·lules individuals, resuspenem els organoides amb un líquid que conté un enzim anomenat tripsina. Aquest enzim digereix les unions entre les cèl·lules, de tal manera que el resultat és una suspensió cel·lular de cèl·lules separades entre sí.

El número total de cèl·lules es pot estimar mitjançant una cambra de Neubauer. Es tracta d'un portaobjectes amb una quadrícula mil·limètrica en l'interior que permet comptar la concentració de cèl·lules en una solució utilitzant-ne només una petita quantitat.

Per eliminar la tripsina del tub, afegim medi de cultiu i centrifuguem el tub de la mateixa manera que hem fet al pas anterior. El pellet cel·lular es resuspend en un nou matrigel líquid (fred). Així, podem a formar múltiples noves gotes utilitzant el mateix procediment que en el primer passi. En un passi cel·lular, a partir d'una gota plena d'organoides podem formar 8-10 noves gotes.

El cultiu *in vitro* de cèl·lules mare, permet fer multitud de experiments amb la finalitat de caracteritzar-les i manipular-les. Per exemple, els cultius cel·lulars es poden infectar amb virus recombinats que continguin el DNA de gens concrets per a poder estudiar la seva acció a les cèl·lules mare. Aquest sistema permet augmentar o disminuir el nivell d'una proteïna de interès en les cèl·lules mare i observar-ne els canvis es que produeixen respecte a les cèl·lules control (no tractades). Es poden també canviar els factors del medi de cultiu per a induir la diferenciació de les cèl·lules mare en els seus diversos tipus cel·lulars diferenciats derivats. Aquest assaig permet comprovar la multipotència de les cèl·lules mare.

Els cultius cel·lulars es poden fixar i tnyir mitjançant l'uso d'anticossos específics. La tècnica de tinció per anticossos es basa en el reconeixement específic d'una proteïna concreta per part d'un anticòs determinat, que a la seva vegada està unit a una proteïna fluorescent que permet la seva detecció en un microscopi de fluorescència.

Per determinar gens que estan actius o inactius en els diferents cultius de cèl·lules mare, també es pot extreure el RNA de les cèl·lules a partir d'un pellet d'organoides i determinar el nivell de RNA de gens d'interès mitjançant la tècnica de la PCR quantitativa (que serà explicada en el Laboratori Metlab).

Protocol resumit per al passi cel·lular d'organoides:

1. Mirar en el microscopi invertit les gotes de matrigel amb organoides per a veure el seu estat de creixement.
2. Afegir 1ml de matrisperse sobre la gota de matrigel que conté els organoides i pipetejar-la varies vegades per a trencar-la en varis fragments.
3. Transferir tot el contingut del pouet a un tub eppendorf estèril.
4. Incubar el tub en gel durant 30 minuts.
5. Centrifugar el tub a 1000rpm durant 5 minuts.
6. Amb una pipeta, descartar el sobrenedant.
7. Resuspendre el pellet cel·lular del fons del tub afegint 0.5ml de tripsina-PBS-50%.
8. Transferir-lo a un nou pouet i pipetejar a dalt - a baix varies vegades durant 2-3 minuts per a separar els organoides en cèl·lules individuals.
9. Afegir 0.5ml de medi de cultiu al pouet i barrejar-ho amb la tripsina + cèl·lules.
10. Transferir 100µl de la mescla a un nou eppendorf (1ml que conté les cèl·lules disgregades).
11. Centrifugar el tub a 1000rpm durant 5 minuts.
12. Descartar amb cura el sobrenedant.
13. Resuspendre el pellet cel·lular en 50µl de matrigel fred.
14. Pipetejar-lo a dalt i a baix de dos a tres vegades i dipositar el matrigel en el medi de un pouet d'una placa nova (prèviament precalentada a 37°C).
15. Amb cura, posar la placa en l'incubador durant 5 minuts per a que el matrigel polimeritzi.
16. Una vegada solidificat, afegir 0.5ml de medi de cultiu per a organoides en el pouet.

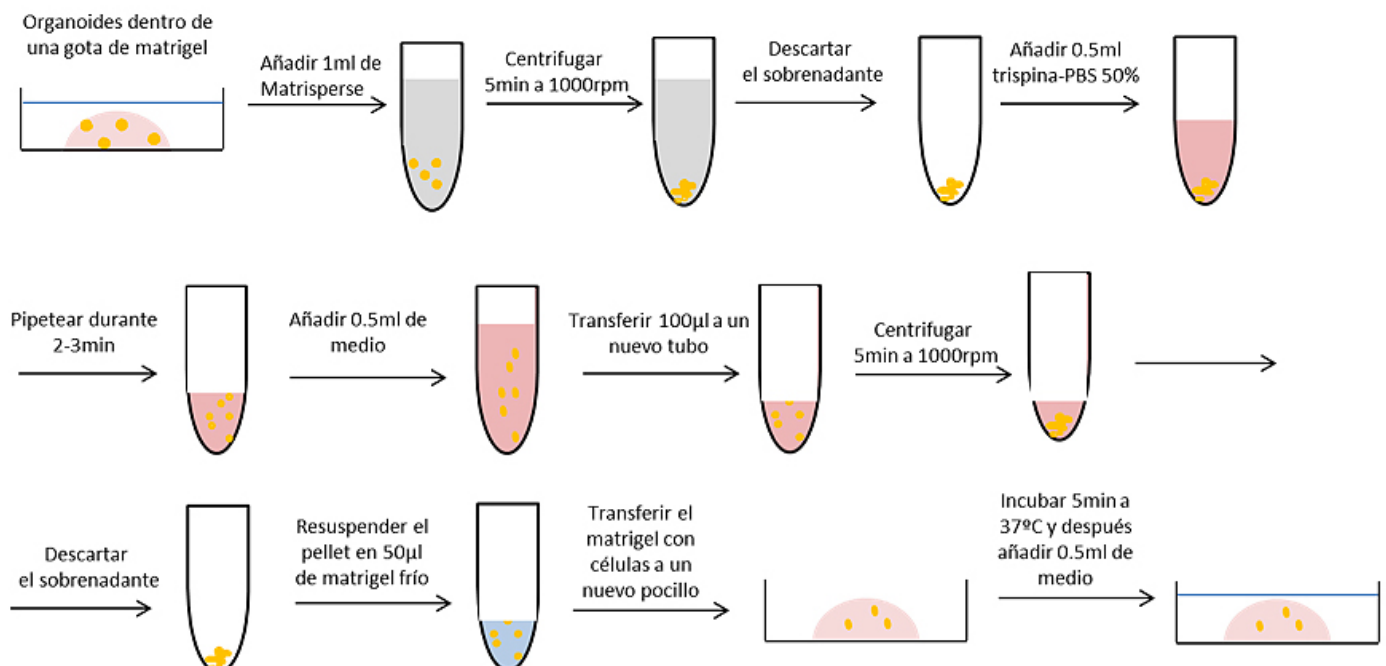


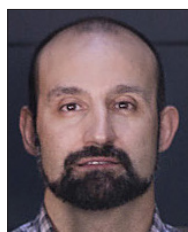
Fig.3.- Passi cel·lular d'organoides.

Hacia la medicina personalizada

Jelena Urosevic i Ivan del Barco



Jelena Urosevic
Investigadora Postdoctoral



Ivan del Barco
Investigador Associat

Medicina personalizada

La medicina personalizada se define como el diseño del tratamiento acorde a las características individuales de cada paciente. Los principios de la medicina personalizada los podemos encontrar en la antigua Grecia donde Hipócrates estableció la teoría de 4 humores de los cuales está compuesto el cuerpo humano. Según esta teoría, la enfermedad es el resultado del desequilibrio de alguno de estos elementos específicos en cada individuo. Durante los años, la idea de la medicina personalizada ha ido progresando, pero el mayor impacto se consiguió en 2003 cuando se concluyó por completo la secuenciación del genoma humano. El conocimiento sobre el genoma humano ha puesto las bases para conocer mejor todos los genes y su función, así mismo, se identificaron los SNPs, pudiendo explicar las diferencias individuales y, sobre todo, se comenzaron a realizar estudios de asociación génica para identificar los genes que pudieran estar relacionados directamente con varias enfermedades.

Aparte del proyecto de genoma humano hoy en día también se habla de proyectos sobre el proteoma, el metaboloma y el epigenoma humano.

Medicina personalizada en cáncer

Actualmente la medicina personalizada en cáncer ya se está utilizando parcialmente. Una vez que el tumor se extrae del paciente se determinan sus propiedades patológicas. Los patólogos determinan exactamente el tipo tumoral así como el estadio de progresión que presenta dicho tumor. Basándose en estos datos los oncólogos determinan una terapia. Hasta ahora se había conseguido que la terapia tumoral variase en base del estadio y las propiedades patológicas tumorales, pero aún no se ha conseguido la variación entre los pacientes. Esto quiere decir que, por ejemplo, todos los pacientes que sufren de un tumor de intestino grueso estadio III van a recibir la misma terapia. Por esa razón aunque en muchos casos el cáncer se puede curar todavía existen pacientes que no responden a la terapia que se les haya proporcionado.

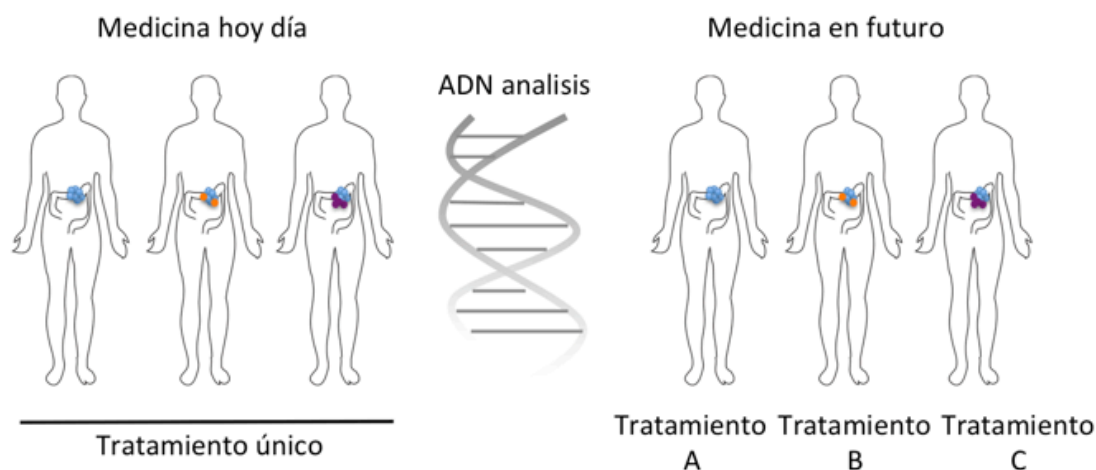


Fig.4.-Esquema representativo de la medicina personalizada en el cáncer de intestino grueso.

Primeros fármacos

En la última década nuestro avance sobre el conocimiento de los genes humanos y sus funciones, tanto en tejido sano como en tejido tumoral, ha llevado a importantes progresos terapéuticos en oncología. Ejemplos claros son los siguientes:

- 1 Cáncer de mama: Trastuzumab, anticuerpo contra la proteína HER2. 30% de los pacientes con cáncer de mama tiene niveles aumentados de esta proteína, lo cual hace que dichos pacientes no pueden responder adecuadamente a la terapia estándar. Sin embargo, la aplicación de Trastuzumab a estos pacientes junto con la terapia estándar ha llevado a reducir la recurrencia del tumor en un 52% de los pacientes
- 2 Cáncer de piel: Vemurafenib, inhibidor de mutaciones en BRAF. La mutación V600E sufrida por el gen de BRAF fue descubierta en 2003, y es responsable de la aparición de alrededor del 60% de los tumores de la piel. En 2011 Vemurafenib fue aprobado para el tratamiento de los pacientes de cáncer de piel avanzado.
- 3 Cáncer de pulmón: Crizotinib, inhibidor de la proteína ALK. Esta proteína se encuentra expresada en algunos pacientes con cáncer de pulmón que no reaccionan a las terapias convencionales.
- 4 Cáncer de intestino grueso: Cetuximab y panintumab, inhibidores de la proteína EGFR. Esta proteína se encuentra expresada en algunos tumores de intestino grueso. Sin embargo, solamente los pacientes carentes de mutación en los genes pertenecientes a la misma ruta de señalización, concretamente aquellos que están libres de mutaciones en el gen KRAS, se verán beneficiados por este tratamiento.

Diagnóstico genético

Aparte de los tests genéticos que detectan cambios de la expresión de ciertos genes en los tumores, últimamente se utilizan pruebas más sofisticadas. Estas pruebas (llamadas chips) consisten en la detección de la expresión génica de un conjunto de genes concreto, los cuales pueden determinar si el paciente va a responder a la terapia o si en un futuro es más propenso a desarrollar procesos metastáticos.

Hoy día estas pruebas se utilizan en cáncer de mama (MammaPrint®, Oncotype DX® mama), en cáncer de intestino grueso (Oncotype DX® colon) o de próstata (Oncotype DX® próstata).

La medicina personalizada se puede aplicar también para identificar pacientes con un incremento en el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer. Un ejemplo muy claro son los pacientes que presentan la mutación en los genes BRCA1 o BRCA2, lo cual les hace susceptibles al desarrollo de cáncer de mama y ovario. Estos pacientes pueden seguir

una monitorización exhaustiva o se les pueden aplicar cirugías preventivas.

Igualmente la medicina personalizada se utiliza para identificar pacientes para los cuales algún tratamiento puede ser más tóxico debido a las mutaciones en sus enzimas que participan en el metabolismo de procesamiento de los fármacos. Por ejemplo, los pacientes portadores de la mutación en el gen TPMT tienen que reducir la dosis recibida de las drogas cuyo componente activo está basado en las tiopurinas. Dicho compuesto se encuentra presente en algunos fármacos utilizados para tratar leucemias o enfermedades autoinmunes.

El futuro de la medicina es la medicina personalizada, una medicina que tendrá en cuenta las singularidades de cada individuo, siguiendo las bases establecidas en el siglo XIX por Claude Bernard :

“No hay enfermedades sino enfermos”.

Protocolo de aislamiento de ARN de las células

Material:

- PBS
- columnas QIAshredder (Quiagen)
- kit de aislamiento de ARN Pure Link RNA Mini Kit de Ambion
- 70% etanol

Procedimiento:

1. Poner las placas con las células en hielo
2. Sacar el medio de la placa y lavarla 2 veces con PBS frío
3. Poner 0.3ml de Buffer de Lysis en la placa
4. Arrastrar y levantar las células
5. Transferir el lisado a la columna QIAshredder y centrifugar 2min velocidad 13000rpm
6. Descartar la columna y guardar el lisado
7. Poner un volumen de etanol 70% y mezclar con vortex
8. Transferir 0.7ml de la muestra a la columna de Pure Link Kit
9. Centrifugar 30s velocidad 10000rpm y descartar el líquido que atraviesa la columna
11. Añadir 0.7ml de Buffer de lavado I a la columna
12. Centrifugar 30s velocidad 10000rpm y descartar el líquido que atraviesa la columna
13. Añadir 0.5ml de Buffer de lavado II a la columna
14. Centrifugar 30s velocidad 10000rpm y descartar el líquido que atraviesa la columna.
15. Repetir los pasos 13 y 14 una vez más
16. Centrifugar la columna 1-2min velocidad 10000rpm y descartar el líquido que atraviesa la columna. Poner la columna en un tubo eppendorf de 1.5ml.
17. Añadir 35µl de agua al centro de la columna e incubar 1min a temperatura ambiente.
18. Centrifugar 2min velocidad 13000rpm y poner el ARN aislado en hielo.
19. Comprobar la calidad de ARN en el espectrofotómetro.

Protocolo para medir los niveles de expresión génica por RQ-PCR (“real-time quantitative polymerase chain reaction”)

Material:

- placas de 384 pocillos
- agua destilada

Procedimiento:

1. Hacer la mezcla de los siguientes componentes para cada muestra en triplicado:
 - 4 µl de la reacción de RT
 - 5 µl de PCR mix
 - 0.5 µl de la sonda del gen
 - 0.5 µl de agua destilada
2. Pipetear 9.8 µl de mix en cada pocillo de la placa
3. Sellar la placa y centrifugarla 2min a 1200rpm
4. Poner la placa en la máquina y encenderla.

Annexos

1. Recursos a la xarxa
2. Vocabulari
3. Notícies relacionades

Recursos a la xarxa

NCBI

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Web del Nacional Center of Biotechnology Information. És el web que engloba tota la informació relacionada amb aspectes biològics o biomèdics. Té enllaços a molts altres recursos, com ara Pubmed.

Pubmed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Base de dades bibliogràfica de tota la comunitat científica. Trobareu articles de qualsevol tema, no tan sols de biologia i biomedicina, sinó també física i química entre d'altres.

Xplore Heath

<http://www.xplorehealth.eu/>

Eines multimèdia, vídeos, jocs en línia i experiments virtuals, com a recursos per a educadors. Documents de treball, guies, protocols d'experiments o jocs de cartes per estimular el debat entorn als aspectes ètics, legals i socials de la ciència.

Vídeos

Xerrada d'Elena Sancho per l'anunci del Banc Saba-dell: ¿Cuanto vamos a vivir?

<http://www.youtube.com/watch?v=854bcJUT2O4>

Yourekascience: explicació divulgativa d'articles científics:

<http://www.youtube.com/watch?v=945Mrg-yGsE>

<http://www.youtube.com/watch?v=lEg4GegOluA&feature=c4-overview&list=UUH6d7Y-hqRhQFncAC-nuTyw>

Un vídeo de TV3 molt interessant sobre la recerca a Barcelona i a Catalunya del programa Sense Ficció, "LLUITANT PER LA VIDA":

<http://www.tv3.cat/videos/4377290/Lluitant-per-la-vida>

Vocabulari

Epitelio intestinal: Es el tejido que recubre la luz intestinal (lumen). Su funciones son: absorción de nutrientes (células de absorción), secreción de moco (células calciformes), protección contra microorganismos (células de Paneth), i secreción de hormonas (células endocrinas).

El tipo de epitelio es cilíndrico simple, es decir sus células son más altas que anchas i solo estan dispuestas en una capa.

Criptas i vellosidades intestinales:

1. Las criptas (de Lieberkuhn) son invaginaciones del epitelio y están cubiertas con células epiteliales jóvenes las cuales están implicadas en el proceso de secreción de moco en el intestino). En la base de las criptas están las células madre que continuamente se dividen y son la fuente de todas las células epiteliales en las criptas y en las vellosidades.
2. Las vellosidades son proyecciones hacia la luz del intestino (lumen) cubiertas de células diferenciadas: predominantemente enterocitos maduros, que realizan la función de absorción de agua y nutrientes, y en menor número células mucosecretoras, que secretan moco. Las células en las vellosidades viven sólo pocos días, mueren y se descaman a la luz del intestino para a ser parte del contenido intestinal.

Tipos celulares del epitelio intestinal:

El epitelio intestinal está compuesto por diferentes tipos celulares tales como les células madre intestinales (ISC) y los varios tipos de células diferenciadas (células absortivas o enterocitos, células calciformes, células de Paneth y células endocrinas).

- **ISC** (célula mare intestinal, Intestinal Stem Cell): Se trata de un tipo celular del epitelio intestinal capaz de autoregenerarse y/o de diferenciarse en cualquier tipo celular especializado del intestino. Son un ejemplo de célula mare adulta.

- **CSC** (célula mare tumoral / cancerosa, Cancer Stem Cell): La célula mare cancerosa es un tipo de célula mare que se encuentra en los tumores. Tiene propiedades de célula mare como autorenovación y la habilidad de diferenciarse en múltiples tipos de células en el tumor, de manera que es la responsable de formar nuevos tumores a partir de un tumor original.

Progresión tumoral: Proceso por el cual un tumor es va malignizando, adquiriendo propiedades que le confieren mayor resistencia i agresividad, mediante la acumulación de mutaciones en els tumores que le confieren nuevas habilidades como por ejemplo,

la capacidad de salir del tejido de origen del tumor, resistir vivos en el torrente sanguíneo y colonizar tejidos distantes (metástasis). Los tumores en sus fases iniciales es denominan adenomas, y en sus fases finales de malignización se denominan carcinomas. Éstos últimos son más difíciles de tratar y presentan peor pronóstico. Se cree que els tumores más malignos tienen una mayor proporción de células madre cancerígenas.

FACS: La técnica de clasificación de células activadas por fluorescencia FACS por sus siglas en inglés (Fluorescence-Activated Cell Sorting) es un tipo especializado de citometría de flujo. Esta técnica provee un método per a la clasificación y selección de células provenientes d'una mezcla de varias poblaciones en dos o más contenedores de a una célula por vez, según las características particulares de dispersión y fluorescencia de cada célula. (fuente: Wikipedia)

Citómetro de flujo (Flow cytometry): La citometría de flujo es una tecnología biofísica basada en la utilización de luz láser, empleada en el recuento y clasificación de células según sus características morfológicas, presencia de biomarcadores, y en la ingeniería de proteínas. (fuente: Wikipedia)

Tinción amb anticuerpos marcados: La técnica FACS (Fluorescence-associated cell sorting) aprovecha la capacidad que tienen els anticuerpos per a unirse con alta especificidad a una determinada molécula diana. En nuestro caso, la marca unida al anticuerpo es una molécula fluorescente. Después de exponerla a una fuente de luz (láser), la molécula fluorescente acoplada al anticuerpo emite luz a una longitud d'onda(color) específica. (fuente: Wikipedia)

Célula indiferenciada: Célula con alta capacidad de autoregeneración (división celular), y que aún no ha pasado por el proceso de diferenciación hacia un tipo celular diferenciado/especializado. les células madre son células indiferenciadas.

Célula progenitora: Célula a medio camino de diferenciación. Aún mantiene activa la capacidad de dividirse pero sólo tiene la capacidad de dar lugar un solo tipo celular, es por tanto, unipotente.

Célula diferenciada: Célula perteneciente a un tipo celular especializado en la realización d'una función concreta en un tejido particular. Las células a medida que es diferencian, pierden su capacidad de dividirse y su potencial per a dar lugar a otros tipos celulares.

Célula mare embrionaria: Son las células madre que es encuentran en un embrión. Según la fase del desarrollo pueden ser de varios tipos:

- Célula madre totipotente

Puede crecer y formar un organismo completo, tanto els componentes embrionarios (como por ejemplo, las tres capas embrionarias, el linaje germinal y los tejidos que darán lugar al saco vitelino), como los extraembrionarios (como la placenta). Es decir, pueden formar todos los tipos celulares. La célula madre totipotente por excelencia es el cigoto, formado cuando un óvulo es fecundado por un espermatozoide. (fuente: Wikipedia).

- Célula madre pluripotente

No pueden formar un organismo completo, pero sí cualquier otro tipo de célula correspondiente a los tres linajes embrionarios (endodermo, ectodermo y mesodermo), así como el germinal y el saco vitelino. Pueden, por tanto, formar linajes celulares. se encuentran en distintas etapas del desarrollo embrionario. Las células mare pluripotentes más estudiadas son las células madre embrionarias (ES) que se pueden aislar de la masa celular interna del blastocisto. El blastocisto està formado por una capa externa denominada trofoblasto, formada por unes 70 células, y una masa celular interna constituida por unes 30 células que son las células madre embrionarias que tienen la capacidad de diferenciarse en todos els tipos celulares que aparecen en el organismo adulto, dando lugar a els tejidos y órganos. (fuente: Wikipedia).

Actualmente se han desarrollado técnicas de biología celular in vitro que permiten conseguir células mare embrionarias a partir de la dediferenciación de células diferenciadas adultas, por un proceso que es denomina reprogramación celular. les células resultantes tienen les mismas propiedades que les células madre embrionarias pluripotentes, y se denominan células madre de pluripotencia inducida (iPS).

Célula mare adulta: Es una célula madre que se encuentra en els tejidos adultos. Son multipotentes, es decir, sólo puede generar tipos celulares de ese tejido en particular. Por ejemplo: una célula mare hematopoiética (de la sangre) puede diferenciarse en els múltiples tipos celulares de la sangre. Otro ejemplo son les células madre intestinales (ver definición).

Cultivo celular in vitro: Proceso mediante el cual se pueden mantener células vivas fuera del cuerpo por un periodo largo en el tiempo. Las células se cultivan y mantienen bajo unes condiciones controladas de temperatura y mezcla de gases (habitualmente, 37°C, 5% CO₂ i 95% O₂) en un incubador celular. Las condiciones de cultiu varían ampliamente para a cada tipo celular. Además de la temperatura y la mezcla de gases, el factor más comúnmente variado en els sistemas de cultiu es el medio de crecimiento per a cultiu celular. Las recetas para los medios de crecimiento pueden variar en pH, concentración de glucosa, factores de crecimiento y la presencia de otros componentes nutritivos. El cultivo celular in vitro se realiza en un ambiente estéril (en ausencia de bacterias, virus o hongos contaminantes).

Según el tipo celular, células es mantienen en suspensión, sin unirse a la superficie como es el caso de células sanguíneas, o de manera adherente, sobre el plástico per a cultius celulares. El cultivo celular adherente puede ser en 2D (monocapa de células sobre el plástico) o en 3D (que consiste en cultivar las células en un ambiente tridimensional dentro de una matriz extracelular semisólida).

Línea celular: Cultivo celular in vitro de un tipo celular concreto proveniente d'una mismamostra biológica concreta. Existen líneas celulares establecidas a partir de múltiples orígenes y tejidos, tanto sanos como tumorales.

Organoide: Grupo de células originado en cultius celulares in vitro de 3D que proviene de una una sola célula. En los cultivos celulares de células madre intestinales, estos organoides contienen células madre y también poden contener células intestinales diferenciadas, reproduciendo in vitro el epitelio intestinal. La propoción de células madre y células diferenciadas en un cultiu d'organoides es puede variar cambiando la composición de factores en el medi de cultiu.

Pase celular: Procedimiento de cultivo celular in vitro por el cual a partir de una placa o cultivo lleno, en la que las células ya han proliferado, se puede volver a diluir en nuevas placas. Este proceso permite la expansión de líneas celulares y permite que se mantengan en estado proliferativo.

Matrigel: Reactivo usado en el cultivo celular in vitro de organoides. Está compuesto por proteínas de la matriz extracelular, que es mantienen líquidas a 4°C i polimerizan formando un gel semi-sólido al calentarse a una temperatura superior a 20°C.

Matrisperse (Cell Recovery Solution): Reactivo de cultivo celular in vitro que disuelve el matrigel, pasándolo de estado de gel a estado líquido. Permite recuperar células u organoides creciendo dentro d'una gota de matrigel.

Tripsina: Reactivo de cultiu celular in vitro que consiste en una enzima capaz de digerir proteínas. Aplicada en las células durante un plazo breve de tiempo, permite romper los enlaces entre células, de manera que a partir de grupos de células (ej. Organoides) se pueden obretenr células individuales.

Pellet celular: Depósito de células en el fondo de un tubo, después de centrifugarlo.

Resuspender: Volver a mezclar un pellet celular en una solució líquida.

Rpm: Revoluciones por minuto

Microscopi óptico invertido: Microscopio óptico que tiene los objetivos en la parte inferior. Permite visualizar las células dentro d'una placa de cultiu.

Microscopi de fluorescencia: Microscopio óptico que tiene acoplado una lámpara de mercurio que permite ver moléculas fluorescentes presentes en un cultivo celular o en una preparación o tinción celular.

Virus recombinantes: Agente biológico usado en cultivos celulares que permite la introducción de genes de interés en un cultiu celular, mediante la infección con virus de las células de un cultivo. Dichos virus se han modificado previamente per a introducir genes humanos de interés de estudio. Los virus más comúnmente usados son los lentivirus, retrovirus i adenovirus.

Condiciones control: En un experimento, condición que no presenta el tratamiento. Sirve per a poder comparar el efecto del tratamiento en estudio.

PCR (“polymerase chain reacton”): la reacción en cadena de la polimerasa es la técnica que permite amplificación rápida de una parte específica de ADN utilizando cantidades mínimas de material genético.

PCR cuantitativa (PCR en tiempo real): es una variante de la reacción en cadena de la polimerasa que permite al mismo tiempo la amplificación de parte específica de ADN y su cuantificación de forma absoluta.

SNP (“single nucleotide polymorphism”): polimorfismo de un solo nucleótido es el cambio en la secuencia de ADN que afecta a una sola base.

Descobert un mecanisme de seguretat que limita la formació de tumors en colòn

Variacions en el genoma podrien explicar que aquest mecanisme sigui menys efectiu en algunes persones

JOSÉ A. RODRÍGUEZ

Barcelona

Un equip liderat per científics de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona ha fet un pas molt important per entendre l'evolució del càncer de colòn. Han descobert que el colòn disposa d'un mecanisme de seguretat que restringeix la formació d'adenomes i el seu ràpid desenvolupament. Els adenomes són uns tumors benignes que, amb el pas del temps, poden evolucionar en un càncer de colòn. Són molt freqüents, ja que entre el 30 i el 50 per cent de les persones majors de 50 anys els desenvolupen. I aquest mecanisme de seguretat s'activa automàticament quan apareixen els adenomes.

Un circuit de seguretat

Eduard Batlle, investigador ICREA i cap del Laboratori de Càncer Colorectal a l'IRB Barcelona, ha encapçalat aquesta investigació, que serà portada del número de juliol de la revista *Nature Cell Biology*. La versió online del treball ja està disponible. "El que hem vist és que, quan es forma un adenoma al colòn, s'inicia la producció de la molècula bone morphogenetic protein (BNP). Aquesta molècula limita la capacitat d'autorenovació de les cèl·lules mare de l'adenoma. I això evita que l'adenoma, que és una lesió precancerosa, evolucioni ràpidament". Es tracta, doncs, d'un circuit de seguretat que intenta eliminar aquests tumors o,



Eduard Batlle ha liderat la investigació, en la qual han participat el Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques, l'Hospital Clínic de Barcelona i el Centre de Regulació Genòmica.

almenys, intenta controlar el seu desenvolupament. "El càncer de colòn és una malaltia de desenvolupament lent i és possible que aquesta lentitud es degui a l'existència d'aquest mecanisme de seguretat".

Variacions en la població

Però aquest mecanisme de seguretat no funciona amb la mateixa eficàcia en totes les persones. "La nostra hipòtesi és que aquestes diferències es deuen a variacions en el genoma. Sabem que hi ha variacions genòmiques entre la població que estan associades amb el risc de patir càncer de colòn. Nosaltres hem identificat la regió genòmica que controla la producció de la BNP i que, per tant, regula el mecanisme de seguretat que protegeix contra aquest càncer. I és el mateix lloc on sabem que hi ha variacions genòmiques entre la població que estan associades amb el risc de patir càncer de colòn". Aquestes variacions genòmiques podrien afectar al funcionament del mecanisme de seguretat. La investigació liderada per Eduard Batlle obre una porta per lluitar amb més eficàcia contra aquesta malaltia, un dels càncers més prevalents, ja que presenta una incidència mundial d'1.600.000 casos anuals, i que té una mortalitat del 50 per cent. "Pensem que properes investigacions permetran descobrir nous biomarcadors per identificar millor als grups de població que tenen major risc de patir càncer de colòn i, potser, quin grau de risc presenten".



Batlle, premiado por sus investigaciones sobre las células madre del cáncer

El Banc Sabadell otorga su premio de biomedicina al biólogo del IRB

JOSEP CORBELLÀ
Barcelona

El biólogo Eduard Batlle, una figura emergente en el mundo de la investigación del cáncer, recibió ayer el premio Banc Sabadell de Investigación Biomédica por sus descubrimientos sobre las células madre del cáncer colorrectal. Estas investigaciones han aclarado cómo se origina el cáncer de colon, que es el tipo de cáncer más frecuente en Catalunya y

cer a investigadores consolidados, sino a apoyar a científicos jóvenes que tienen en marcha líneas de investigación prometedoras. En el caso de Batlle, que a sus 39 años dirige el programa de oncología del Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, su línea de trabajo tiene el potencial de transformar el modo en que se trata el cáncer colorrectal en todo el mundo.

“Es uno de los investigadores más prometedores del mundo en el campo del cáncer”, destacó ayer en rueda de prensa el oncólogo Josep Baselga, presidente del jurado que ha otorgado el premio a Batlle entre 26 candidatos.

Los sucesivos descubrimientos de Batlle, citados más de dos mil veces en la literatura científica, son reconocidos por sus colegas como avances que han abierto nuevos campos de investigación. El primero de ellos fue el descubrimiento del gen Snail, que permite que las células escapen de los tumores para ir a formar metástasis, mientras estaba haciendo la tesis doctoral en el Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona.

En 1999 se marchó a Alemania, y después a Holanda, para ampliar su formación en laboratorios de primer nivel. Regresó a Barcelona en el 2004, fichado por Joan Massagué gracias a un contrato Icrea, para desarrollar su investigación sobre cáncer colorrectal en el IRB. Ha sido desde su regreso a Catalunya que Batlle ha descubierto que el cáncer de colon se origina a partir de células madre del aparato digestivo. Según Baselga, “los avances actuales frente al cáncer de colon nos permiten mirar al futuro con bastante optimismo”.

MÁS MECENAZGO

Donación al Clínic para investigación

■ El instituto de investigación Idibaps del hospital Clínic ha recibido una donación de más de diez millones de euros de la fundación Cellex para adecuar y ampliar los destartalados laboratorios del ala sur de la facultad de Medicina. Unos 240 investigadores trabajarán en las instalaciones, que se destinarán a estudios de neurociencias, oncología, sistema cardiovascular, aparato respiratorio y enfermedades infecciosas.

el segundo en número de muertes. Además, los descubrimientos de Batlle están abriendo la vía a mejorar el diagnóstico del cáncer colorrectal y a desarrollar nuevos tratamientos que ataquen directamente las células madre que originan el tumor.

El premio del Banc Sabadell, limitado a investigadores menores de 43 años y dotado con 50.000 euros, no está destinado a recono-



OPINE EN EL FORO: TENGO CÁNCER,
¿AHORA QUÉ HAGO?
www.lavanguardia.es/foros

Eduard Batlle. DIRECTOR DEL PROGRAMA D'ONCOLOGIA DE L'INSTITUT DE RECERCA BIOMÈDICA DE BARCELONA

«Una colonoscòpia periòdica a partir dels 50 anys pot salvar moltes vides»

El biòleg Eduard Batlle ha estat guardonat amb el V Premi Banc Sabadell a la Investigació Biomèdica per haver descobert el paper clau que tenen les cèl·lules mare en l'expansió del càncer de còlon

VIRTUDES PÉREZ / Barcelona

● Amb només 39 anys, el doctor en biologia Eduard Batlle ha obtingut el V Premi Banc Sabadell a la Investigació Biomèdica per haver descobert algunes de les claus que expliquen l'expansió del càncer de còlon i la seva relació amb la regeneració de les cèl·lules mare. El descobriment té rellevància clínica perquè amb el temps permetrà trobar fàrmacs que controlin els mecanismes de regeneració d'aquestes cèl·lules mare, unes cèl·lules immortals immunes fins ara als fàrmacs.

—Vostè ha estat seleccionat entre 26 joves investigadors de tot l'Estat per haver descobert les claus de l'expansió del càncer de còlon. Quina és l'aportació més important de la seva investigació?

—«El que investiguem és la relació entre el càncer de còlon i les cèl·lules mare, unes cèl·lules que tenen una forta capacitat regenerativa i que, a més, són immortals. El que hem descobert és que el càncer de còlon s'inicia a partir d'aquestes cèl·lules i també que els tumors que es regeneren ho fan utilitzant mecanismes similars als de les cèl·lules mare.»

—En quin percentatge de pacients es produeix aquest rebrot de la malaltia?

—«Estem parlant d'entre un 30% i un 40% dels casos. L'evolució del càncer de còlon és lenta. Des que es produeixen les primeres mutacions fins que es manifesta la malaltia poden passar de deu a vint anys. El que hem comprovat és que els tumors més agressius que trobem als hospitals retenen algunes de les característiques de les cèl·lules mare que els van originar.»

—Vol dir això que els fàrmacs actuals ataquen les cèl·lules cancerígenes però no poden fer res amb les cèl·lules mare?

—«Efectivament, els fàrmacs actuals són ineficaces amb les cèl·lules mare i el gran repte és trobar me-



Descobridor del gen Snail

● A banda de dirigir el programa d'oncologia de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona, Eduard Batlle treballa des de l'any 2004 com a professor d'investigació de la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), una de les institucions científiques més prestigioses de Catalunya. L'any 1999 va descobrir un gen anomenat Snail, essencial en el procés de migració de cèl·lules tumorals durant la metàstasi. / JOSEP LOSADA

dicaments que puguin eliminar aquest tipus de cèl·lules.»

—En aquest sentit, el descobriment té una rellevància clínica?

—«Sens dubte. Quan operen algú i li fan teràpia, els oncòlegs no poden predir quina gent recaurà. Aquests descobriments podrien ajudar a identificar aquests pacients i també a trobar fàrmacs per controlar els mecanismes de regeneració de les cèl·lules.»

—Sembla esperançador... Falta molt perquè

el càncer sigui una malaltia crònica?

—«Ja hi ha algunes leucèmies que són malalties cròniques. La gent es cura molt més que abans, però encara hi ha molt camí per recórrer per poder identificar les teràpies, fer un bon diagnòstic i saber quins són els pacients amb més risc.»

—Aquest descobriment és aplicable a altres tumors?

—«Sí, és clar que les cèl·lules mare són les que provoquen molts tipus de leucèmia, algun tipus de càn-

cer de mama i alguns tumors cerebrals...»

—El de còlon és un dels més devastadors. Quina és la incidència actual?

—«A l'Estat espanyol es diagnostiquen al voltant de 25.000 casos nous cada any i, al contrari que passa amb el càncer de pulmó, que va disminuint, la incidència del càncer de còlon va creixent.»

—I això per què?

—«Potser perquè la gent viu més anys. La majoria dels càncers estan associats a l'edat, són errors en

la nostra màquina. Però és indubtable que també hi incideixen altres factors, com ara la dieta, l'estrès o la qualitat ambiental.»

—Quina és la millor prevenció?

—«La dieta és important, però la prevenció més efectiva és la colonoscòpia. Un control periòdic a partir dels 50 anys pot salvar moltes vides perquè molts dels pòlips benignes que es troben no són més que acumulacions de cèl·lules mare. Si extirpes el pòlip, el càncer no es desenvolupa.»

—Aquestes lesions benignes són habituals?

—La freqüència és molt alta. Es calcula que un terç de la població més gran de 50 anys pot desenvolupar algun pòlip i alguna d'aquestes lesions poden acabar en càncer.»

—Les persones que tenen malalties com ara la síndrome de còlon irritable tenen més probabilitats de tenir un càncer de còlon?

—«Sí. Totes les malalties inflamàtores que afecten l'intestí representen un risc incrementat de tenir un càncer de còlon amb el temps. Això passa perquè en el càncer de còlon hi ha un component inflamatori molt important que juga a favor de la propagació del càncer.»

—Vostè ha investigat a Alemanya i Holanda. Quin és l'estat de salut de la recerca al nostre país?

—«Jo crec que hi ha pocs llocs —l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona n'és un— on les condicions per investigar són equivalents a les de qualsevol centre de referència del nord d'Europa o dels Estats Units. La gran diferència és que aquesta classe alta estem molt bé però som pocs en comparació del que passa a la Gran Bretanya o Holanda. I falten més recursos econòmics perquè s'ha de tenir en compte que la recerca d'avui és la medicina del demà. Seria greu que moltes investigacions no es poguessin continuar perquè ens hagin tallat el finançament...»

TORTOSA

La travessia nàutica turística per l'Ebre arriba a la 23a edició

● Tortosa. El Club de Rem de Tortosa i els clubs nàutics de les Cases d'Alcanar, Sant Carles de la Ràpita, Deltebre i l'Ampolla organitzaran els dies 3 i 4 de juliol la 23a edició de la travessia nàutica turística per l'Ebre, un acte que té el suport de la Cambra de Comerç de Tortosa i l'Institut per al Desenvolupament de les Comarques de l'Ebre. Les embarcacions sortiran dels ports de la Ràpita, l'Ametlla de Mar, l'Ampolla i les Cases d'Alcanar i es dirigiran a la desembocadura de l'Ebre, on seran rebudes per les embarcacions de Deltebre i remuntaran riu amunt fins a arribar a Tortosa, on s'entregaran els diplomes als nous participants, que seran nomenats llop de riu, si rena de riu o grumet de riu. / EL PUNT

CENTRO DEL ROTULO, SA

Comunica, por la presente, que el 21 de junio de 2010 acordó mediante Junta Universal de Socios el cambio de domicilio de la sociedad, quedando fijado el nuevo domicilio en Paseo Pere III, 30, 4º B, Manresa. Y que también acordó el cambio de denominación de la sociedad que pasa a ser el siguiente: RETOLACIÓ 2010, SA. Manresa, 21 de junio de 2010. DOÑA MONTSERRAT FONT GARCIA, administradora única de la compañía

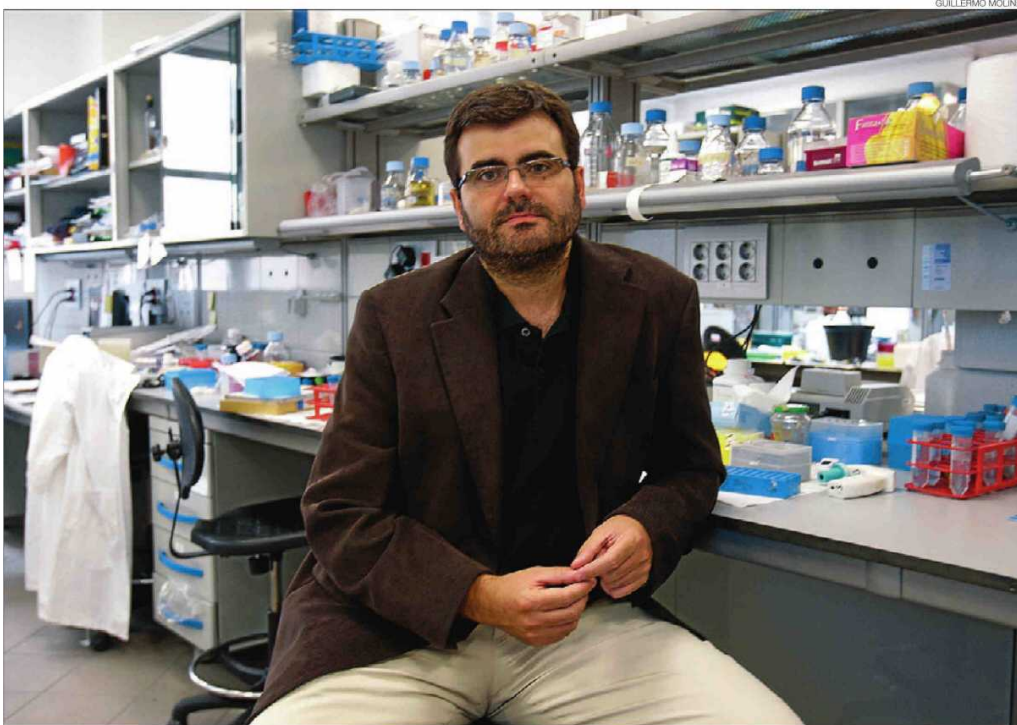
Ajuntament de Cabriels

ANUNCI

El Ple de l'Ajuntament, en sessió extraordinària en data 21 de juny de 2010, va aprovar l'avang del Pla d'ordenació urbanística municipal de Cabriels, així com el programa de participació ciutadana, la qual cosa es sotmet a informació pública durant el termini d'un mes.

Durant aquest termini tothom que hi estigui interessat podrà consultar la documentació escrita i gràfica corresponent, al carrer Domènec Carles, núm. 1, a les oficines de l'Àrea de Territori, 2a planta, en horari de dilluns a divendres laborals, en horari de 9 h a 14 hores, i també a la web de l'Ajuntament, www.cabriels.cat, presentar-hi alternatives i/o suggeriments, així com aportar els informes i/o documents que consideri oportuns.

Cabriels, 23 de juny de 2010
L'alcalde
Joaquim Colomer Godàs



► El investigador Eduard Batlle, en su laboratorio del Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona.

El cáncer de colon imita a las células madre al hacer metástasis

► Un investigador del IRB detecta por qué algunos tumores darán lugar a recaídas

ÁNGELS GALLARDO
BARCELONA

Todos los tejidos del cuerpo humano contienen un núcleo de células madre que les permiten regenerar constantemente los órganos a medida que la vida del individuo los va deteriorando. Algunas de esas células madre -que, por estar muy próximas al estado embrionario, se reproducen en infinitas copias idénticas a sí mismas- dan lugar a los distintos cánceres que afectan al organismo: los tumores malignos también se copian indefinidamente a sí mismos. Esta idea, sugerida en incipientes estudios contra el cáncer desarrollados en Europa y EEUU, está siendo investigada por el biólogo Eduard Batlle, que dirige el equipo de oncología en el Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona.

Al igual que las células cancerígenas, las células madre de los tejidos son las únicas que no desaparecen jamás del organismo porque son inmortales. Sin las células madre, las personas no lograrían recuperarse tras cualquiera de las lesiones que arrasan los tejidos: una gran quemadura, una infección intestinal agresi-

va o cualquier otra dolencia. Esa regeneración es imprescindible para que haya sanación, y para que exista la renovación natural de los tejidos. De hecho, toda la pared del intestino se renueva cada semana, excepto sus células madre, que son el *patrón de copia* que no cambia. De igual forma pero en sentido inverso, los cánceres de colon se inician a partir de algunas de las células madre presentes en el tejido epitelial del intestino y, como ellas, evolucionan copiándose a sí mismas de forma indefinida e inmortal. «El tumor de colon reproduce la jerarquía de las células que existen en un tejido sano, pero lo hacen de manera alterada, totalmente distorsionada», explica Batlle, que acaba de obtener el quinto premio Banc Sabadell de investigación por estos estudios. El premio consta de una dotación de 50.000 euros.

SOLO ALGUNAS // Pero no todo el tejido que compone un cáncer de colon está constituido por células madre malignizadas y, de ahí que, no todas las extirpaciones de los tumores acaben definitivamente con la enfermedad, explica Batlle. «Todos sabemos que, a veces, el cáncer reaparece en forma de metástasis -prosigue-. En el caso del de colon, la cirugía es muy efectiva: el primer tumor se extirpa cortando el trozo de colon en el que se alojaba». «Pero, si una sola de las células tumorales con las características de las células madre se ha

reproducción

POR QUÉ SURGE EN EL HÍGADO

► Uno de los primeros órganos que son invadidos por un cáncer de colon, dando lugar a una metástasis, es el hígado. Y, en segundo lugar, los pulmones. El equipo científico de Eduard Batlle tiene entre sus principales objetivos averiguar por qué se da esa reaparición en un órgano imprescindible como el hígado.

► El cáncer colorrectal es uno de los más frecuentes en Occidente, junto al de mama, próstata y pulmón. El enorme avance del cáncer de colon en Occidente es atribuido al tipo de dieta habitual y al estrés. En Oriente, donde se consumen pocas grasas y carnes rojas, apenas existe. Su dieta consta de verdura, arroz y pescado. El recurso más eficaz para detectar el cáncer de colon es la colonoscopia, que capta las lesiones iniciales que dan lugar a un tumor. Esas lesiones son los pólipos que, aunque en origen «siempre son benignos», según los científicos, se transforman malignos en un 15% de casos.

escapado a otros órganos del cuerpo a través de la sangre, el cáncer reaparecerá años después», añade. Se sabe que esto es así en más de un 35% de los cánceres de colon.

Esas células imitadoras de las células madre son capaces de permanecer latentes en el cuerpo durante muchos años, pueden reproducirse hasta invadir por completo un tejido a partir de una sola unidad, y son invulnerables a la quimioterapia. «Su invulnerabilidad es un factor muy importante», indica Batlle.

El objetivo de este investigador es poder detectar si un tumor contiene células madre o no, y en qué proporción. «Con ese dato, los oncólogos podrían aplicar más o menos dosis de fármacos a los enfermos, y controlarlos de forma más eficaz».

PREDECIR // La hipótesis del equipo de Batlle indica que midiendo los genes característicos de las células madre que contienen los cánceres sería posible predecir cuáles harán metástasis, o recaídas, años después de eliminar el primer tumor, y cuáles no reaparecerán porque su composición hace imposible que así sea. «Los genes de las células madre de los tumores ya están identificados», asegura. El objetivo es que el tratamiento incluya la medición de la presencia de genes que pueden causar recaídas. «Medir ese factor significará conocer en directo el porvenir del enfermo», concluye Batlle. ■

Renovarse es vivir

Las investigaciones sobre células madre cambian la visión de cómo funciona y cómo enferma el cuerpo humano

Salud | 12/05/2011 - 00:06h



JOSEP CORBELLA
Barcelona

0

316 visitas

Compartir

Notificar error

Tengo más información

Trece años después de que científicos de Estados Unidos anunciaran el hito que revolucionó la investigación sobre **células madre** —la obtención de células embrionarias humanas en laboratorio—, los estudios sobre estas células van camino de transformar el mundo de la medicina. “Están cambiando nuestra visión de cómo funciona el cuerpo humano, están ayudando a comprender el origen de algunas enfermedades, especialmente de algunos cánceres, y en el futuro nos permitirán desarrollar nuevos tratamientos”, resume Eduard Batlle, investigador Icrea que dirige el programa de oncología en el Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona.

Una nueva visión del cuerpo humano. Vivir es renovarse: la mayoría de tejidos del cuerpo humano están formados por células que viven poco tiempo y al morir son sustituidas por otras. Por lo tanto, debe haber algunas células capaces de regenerar los tejidos. Esta idea teórica no es nueva. Pero las investigaciones realizadas en la última década han permitido identificar las células madre que regeneran órganos como el corazón, el páncreas, el hígado o, ahora, los pulmones. “La idea de que nuestro cuerpo está formado sobre todo por células transitorias y que las que se perpetúan son las células madre ha madurado en la última década”, explica Eduard Batlle.

“El estudio de las células madre adultas a partir de las que regeneran los tejidos ha cobrado un interés renovado en estos últimos años”, corrobora Àngel Raya, investigador Icrea del Institut de Bioenginyeria de Catalunya. “Hasta que no hemos identificado estas células, no hemos podido empezar a trabajar con ellas. Pero es un campo de investigación que ahora está avanzando con gran rapidez”.

Cómo se originan las enfermedades. Si la mayoría de nuestras células son efímeras, argumenta Batlle, difícilmente podrán acumular las mutaciones genéticas necesarias para originar un cáncer: aunque estas células efímeras adquieran alguna mutación, pronto serán eliminadas y sustituidas por otras células libres de mutaciones. Sin embargo, si las mutaciones se producen en las células madre de los tejidos, podrán perpetuarse y acabar originando un cáncer. Hasta aquí la teoría.

En la práctica, “se ha observado que algunos cánceres de colon sólo pueden generarse a partir de células madre; también se ha observado que lo mismo ocurre en algunas leucemias, y hay indicios de que distintos tipos de cánceres de piel, de mama y algunos tumores cerebrales tienen su origen en células madre”, explica Batlle, que investiga el papel de estas células en el cáncer de colon.

Más allá del cáncer, “cualquier enfermedad ligada al envejecimiento podría estar relacionada con defectos en la capacidad regenerativa de las células madre. No hay nada demostrado, es algo que habrá que estudiar”, advierte el investigador del IRB. Pero “no podemos excluir que las

enfermedades neurodegenerativas, o bien la arteriosclerosis, entre otras, estén relacionadas con las células madre”.

Nuevas terapias. “La investigación sobre células madre está revolucionando la medicina moderna”, coincide Thomas Graf, del Centre de Regulació Genòmica. Pero los tratamientos de medicina regenerativa para curar enfermedades como la diabetes, el parkinson o la insuficiencia cardíaca, pese a las expectativas creadas, “no serán un resultado inmediato”, explica Graf.

“Nos encontramos con dificultades técnicas importantes que hay que resolver”, explica Batlle. Por ejemplo, cómo hacer llegar las células al lugar apropiado para que regeneren un tejido dañado. O cómo conseguir que formen una estructura tridimensional igual que la del órgano original. Y después está el problema de la seguridad: ya que las células madre tienen el potencial de dividirse indefinidamente, habrá que asegurarse de que no generarán cánceres en lugar de curar enfermedades. “Las dificultades técnicas son enormes, pero resolverlas es cuestión de tiempo —sostiene Batlle—. La hoja de ruta está trazada”.



La prevención de la metástasis en el cáncer de colon, cada vez más cerca

ANTHONY COYLE, Barcelona

Una investigación hecha en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB) abre la puerta al futuro desarrollo de tratamientos para prevenir la metástasis en los casos de recaída de cáncer de colon. Capitaneados por Eduard Batlle y Elena Sancho, el equipo de 17 investigadores del IRB demuestra en una publicación científica que las células cancerígenas corrompen a las sanas en el proceso de metástasis.

"Lo más importante [en la expansión del tumor] no es la capacidad de enviar células tumora-

les a otros órganos, sino que estas puedan anidar en los nuevos tejidos", para lo cual las células sanas tienen un importante papel, dijo ayer en rueda de prensa el investigador Batlle. "Hasta ahora investigábamos solo las células tumorales y a partir de este trabajo examinaremos más la tierra que las semillas", añadió. El hallazgo permitirá predecir si se producirá o no una metástasis, "algo que sucede con el 50% de los enfermos que se recuperan de un primer tratamiento", aseguró Batlle.

El trabajo ha contado con la colaboración de médicos del hospital Clínic, del Mar y Sant Pau

de Barcelona, y del Memorial Sloan Kettering Center de Nueva York. El IRB ha realizado pruebas en 345 pacientes con el objetivo de detectar los actores

Dentro de cinco años será posible predecir casos de posibles recaídas

que participan en el proceso de metástasis del cáncer de colon. Han demostrado que cuando las células madre tumorales llegan

al hígado—órgano habitual de la metástasis del cáncer colonorrectal— liberan al ambiente una molécula que, en contacto con las células sanas, dota a las células cancerígenas de la capacidad de sobrevivir en el nuevo órgano colonizado.

La hipótesis, barajada desde hace tiempo por varios investigadores, ha recibido por primera vez el respaldo de la comunidad científica con su publicación hoy—en portada— en *Cancer Cell*. "En unos cinco años podríamos tener en el mercado una prueba diagnóstica para identificar a los pacientes con riesgo de metástasis y ajustar un trata-

miento según esa predicción", comentó ayer Elena Sancho, líder del grupo junto a Batlle. El problema es el de siempre: la falta de dinero. "Tenemos la intención de trasladar estos resultados a la clínica y existe un proyecto muy inicial de captación de fondos". El cáncer de colon afecta a 14.000 españoles al año y, en todo el mundo, es el segundo tumor más letal por detrás del de pulmón. El tratamiento habitual para combatirlo combina la cirugía con la quimioterapia. El hallazgo también permitirá ahorrar dinero y disgustos. Las células sanas de alrededor del 15% de los pacientes examinados no presentaron el contagio descrito. El estudio y la detección a tiempo de los pacientes que no sufrirán metástasis evitará tratamientos más agresivos, y, en los casos opuestos, un seguimiento más exhaustivo.

SPIN OFF DE L'IRB BARCELONA PER DESENVOLUPAR UN KIT DE DIAGNOSI I NOVES TERÀPIES CONTRA LA METÀSTASI

Supragen, impulsada pel científic Roger Gomis, és la tercera spin-off del centre, les dues últimes creades aquest 2011

3 Octubre 2011

 Twittear 0

 M'agrada 0

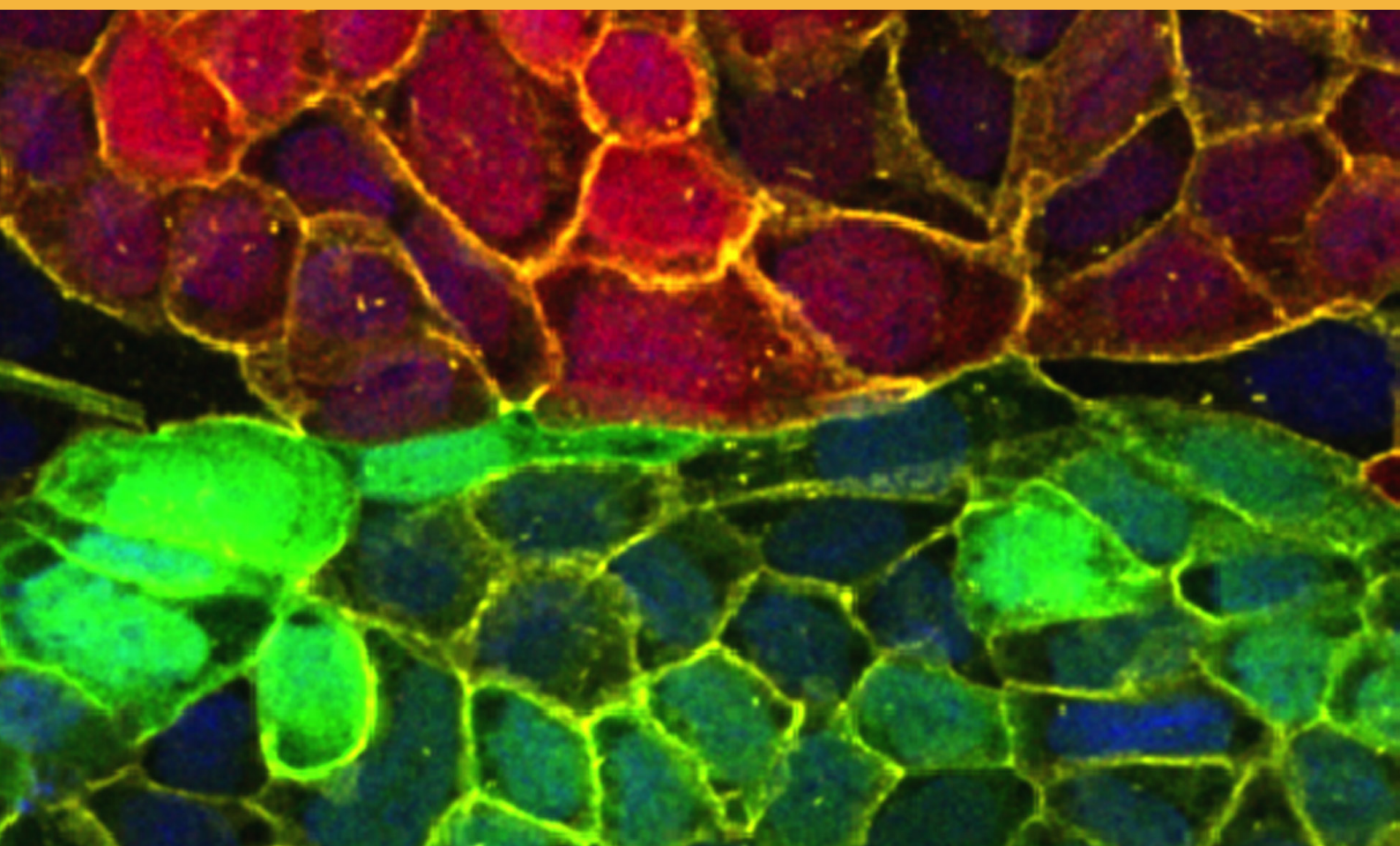


Roger Gomis (c) IRB Barcelona

Roger Gomis, investigador ICREA a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona), ha creat amb el suport de l'IRB Barcelona i la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), la spin off *Supragen*, la segona empresa biotecnològica de l'Institut des del mes de juny de 2011 i la tercera des de la creació del centre a finals del 2005. Els objectius de *SupraGen* són generar un kit de diagnòstic i noves teràpies contra les metàstasis del càncer de mama. L'empresa, inscrita a Barcelona, compta amb les aportacions de capital base del socis fundadors i es troba en fase de tancar a mitjans d'octubre la primera ronda de captació de capital risc.

Supragen neix de la recerca de l'equip de Gomis en el *Laboratori de Control de Creixement i Metàstasi del Càncer* de l'IRB Barcelona. Els investigadors han identificat recentment un gen que té capacitat per predir el risc de metàstasi de càncer de mama a os. "Supragen desenvoluparà dues oportunitats de mercat en paral·lel" explica Gomis. Per una banda, generarà un seguit d'eines per diagnosticar els pacients que tenen risc elevat de patir metàstasi de càncer de mama a os (la metàstasi més habitual d'aquest tipus de càncer), el què permetrà dissenyar o adequar les teràpies existents en relació al risc de cada pacient i, per tant, millorar la seva qualitat de vida. Per l'altra banda, desenvoluparà noves molècules terapèutiques contra el gen ja que la seva activitat és necessària per a que hi hagi metàstasi a os, el que el converteix en un "excel·lent candidat" per dirigir-hi inhibidors.

És la tercera empresa biotecnològica sorgida dels laboratoris de l'IRB Barcelona. La transferència de tecnologia i la generació de riquesa i benestar és una de les missions claus del centre i una responsabilitat dels investigadors cap a la societat, segons estableixen els estatuts del centre. La cap de transferència de tecnologia de l'IRB Barcelona, Cristina Horcajada, explica que "aquesta és una mostra de com la recerca d'excel·lència pot arribar a millorar la vida dels pacients i crear riquesa econòmica per a la societat; és obligació dels centres ajudar als investigadors a crear valor econòmic fruit de la recerca que desenvolupen". *Supragen* se suma a les ja fundades *Omnia Molecular* (2005) de Lluís Ribas de Pouplana (ICREA-IRB Barcelona) i *Iprateos* (2011), d'Ernest Giralte (IRB Barcelona-UB) i *Teresa Tarragó* (IRB Barcelona).



Programa Professors i Ciència
Fundació Catalunya-La Pedrera
www.professorsciencia.com

Barcelona BioMed Workshops
Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona)
www.irbbarcelona.org