

ENGINYERIA DE TEIXITS I ASSAIG CLÍNIC FARMACOLÒGIC MITJANÇANT ÒRGANS EN XIP

Ona Redon Muñoz

INS Alella

Introducció

El 93% de les morts són causades per malalties on, nous fàrmacs podrien millorar-ne e tractament o fins i tot curar-les [1]. Actualment, els mètodes de desenvolupament de fàrmacs s'enfronten a la necessitat de ser més ràpids i eficients. Aquest desenvolupament consta de diverses fases [2], en aquest treball em centro en la fase preclínica. Tradicionalment, aquesta fase consta de proves *in vitro* (en plaques de cultiu 2D) i proves *in vivo* (amb animals de laboratori) però des del 1990 s'ha començat a utilitzar un nou mètode anomenat òrgan en xip [3]. Els òrgans en xip són unes estructures tridimensionals que inclouen cèl·lules vives i reproduïxen en miniatura el funcionament d'un òrgan.

Hipòtesis i objectius

La hipòtesi d'aquest treball és que els òrgans en xip proporcionen un entorn d'estudi farmacològic eficaç. Aquest projecte té com a objectiu dissenyar i crear dos òrgans en xip que permetin provar nous tractaments farmacològics per a la diabetis. Específicament, aquest estudi investiga si l'òrgan en xip és una solució adequada per a la recerca de la diabetis.

Metodologia

Els principals òrgans implicats en la diabetis mellitus són el pàncrees i el múscul esquelètic [4]. Utilitzaré teixits d'aquests dos òrgans per poder observar com es comporten en un òrgan en xip i d'aquesta manera estudiar funcions fisiològiques dels dos teixits.

Per donar estabilitat a un cultiu cel·lular tridimensional és necessari crear una bastida a on les cèl·lules es puguin adherir. En aquest estudi he emprat dos enfocaments diferents, una bastida d'hidrogel pel teixit muscular i una de criogel pel pancreàtic.

En la part pràctica del meu projecte he seguit el següent procés que consta de quatre fases per cada òrgan en xip:

(i) Creació de la bastida; (ii) Activació biològica, afegint cèl·lules a la bastida seguint el protocol de laboratori; (iii) Creixement cel·lular: durant una setmana canvio el medi cel·lular dels cultius per tal de que les cèl·lules creixin i es diferenciïn; (iv) Tinció i observació, assaig de viabilitat i tinció d'immunofluorescència: Es realitzen i analitzen

diversos experiments que permeten comprovar l'eficàcia del encapsulament de les cèl·lules en la bastida;

A més a més, he creat un control per cada òrgan en xip on només he posat les cèl·lules i medi cel·lular al cultiu (2D) per fer la comparativa i treure'n conclusions.

Resultats

Les cèl·lules musculars esquelètiques al control es troben distribuïdes aleatòriament per tot el cultiu sense cap forma diferenciada, i en canvi, les cèl·lules musculars que conté la bastida d'hidrogel es troben en una distribució de fibres musculars, igual que es trobarien en el cos humà.

A partir de l'assaig de viabilitat he pogut observar que en els òrgans en xip hi ha una proporció més gran de cèl·lules vives que en el control.

Les cèl·lules pancreàtiques amb la bastida de criogel es distribueixen en els illots pancreàtics al igual que al cos humà, mentre que en el control no s'observen aquestes estructures. Els illots pancreàtics són necessaris per la fabricació d'insulina i són, per tant, necessaris per investigar la diabetis mitjançant òrgans en xip.

La planificació inicial d'aquest treball incloïa utilitzar els òrgans en xip creats per provocar la diabetis i realitzar diferents experiments d'assaig clínic farmacològic. A causa de la pandèmia del coronavirus, la part practica d'aquest treball es va veure reduïda a la creació de les dues bastides i els òrgans en xip.

Una possible millora del treball consistiria en utilitzar cèl·lules humanes del pacient, aquestes cèl·lules diferenciant cèl·lules pancreàtiques i musculars a partir de cèl·lules mare.

Conclusions

Els experiments realitzats demostren que els òrgans en xip són més eficaços que els mètodes *in vitro* de dues dimensions (com ara plaques petri o tubs d'assaig). Es pot observar que ambdues bastides han funcionat perfectament i que les cèl·lules s'han encapsulat als òrgans en xip sense problemes i han demostrat ser més funcionals a l'hora de secretar insulina. És, per tant, un mètode efectiu per estudiar la diabetis.

Tot i que, actualment, és un dels millors mètodes, potser d'aquí a uns anys se'n trobaran de nous, més eficaços i econòmics. Cal més recerca i innovació per trobar medicaments per a totes les malalties a les quals ens enfrontem, per exemple la COVID-19. Les farmacèutiques que han desenvolupat vacunes per la COVID-19 han incorporat en els darrers anys els òrgans en xip com a mètode de recerca al laboratori [5 ,6 ,7 ,8].

Bibliografia

- [1] IHME, Global Burden of Disease. <https://ourworldindata.org/causes-of-death>
- [2] GSK: Research and development Development. How we develop new medicine. <https://www.gsk.com/en-gb/research-and-development/development/how-we-develop-new-medicines/>
- [3] MARK D., HAEBERLE S., ROTH G., VON STTETEN F., and ZENGERLE R. Microfluidic lab-on-a-chip platforms: Requirements, characteristics and applications. 2010.
- [4] Hospital Clínic de Barcelona. 2018. Portal Clínic. La diabetis. <https://www.clinicbarcelona.org/ca/asistencia/malalties/diabetis>
- [5] The Science Advisory Board. 2020. Javelin, Pfizer to develop organ-on-a-chip platform <https://www.scienceboard.net/index.aspx?sec=sup&sub=cell&pag=dis&ItemID=1398>
- [6] University of Oxford. 2020. A human disease model of SARS-CoV-2-induced lung injury and immune responses with a microengineered organ chip <https://www.immunology.ox.ac.uk/covid-19/covid-19-immunology-literature-reviews/a-human-disease-model-of-sars-cov-2-induced-lung-injury-and-immune-responses-with-a-microengineered-organ-chip>
- [7] nature reviews materials. 2020. A materials-science perspective on tackling COVID-19 <https://www.nature.com/articles/s41578-020-00247-y>
- [8] GEN: Genetic Engineering & Biotechnology News. 2020. Janssen to Use Emulate's Organs-on-Chips in Drug Development Alliance <https://www.genengnews.com/news/janssen-to-use-emulates-organs-on-chips-in-drug-development-alliance/>