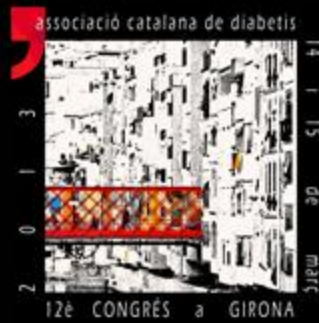




associació
catalana
de diabetis

12è CONGRÉS



GIRONA | 14 i 15 de març de 2013
Auditori Palau de Congressos

TAULA 1. Teràpia no insulínica en DM

Teràpia amb Cèl·lules Mare

Noèlia Téllez i Besolí, PhD (ntellez@idibell.cat)

Grup de Diabetis, Nutrició i Malalties Endocrines, IDIBELL

CIBERDEM

Grup de Diabetis, Nutrició i Malalties Endocrines - IDIBELL

CAP: Eduard Montanya, MD, PhD

 **Laboratori de Diabetis i Endocrinologia Experimental**
(Fac. Medicina, campus Bellvitge -Universitat de Barcelona)

Yasmina Martí, BSc – Master Student

Mar Pairó, MSc - PhD Student

Noèlia Téllez, PhD – Associate Investigator

 **UTIP (Unitat de Transplantament d'Illots Pancreàtics)**
Hospital Universitari de Bellvitge

Elisabet Estil·les, MSc - Research Assistant

Crístofer García, Technical Assistant

José Luís Moreno, MSc – PhD Student

Montserrat Nacher, PhD – Associate Investigator

 **Servei d'Endocrinologia i Nutrició**
Hospital Universitari de Bellvitge

Jordi Caballero, MD

José Manuel Gómez, MD, PhD

Manuel Pérez-Maraver, MD, PhD

Patricia San José, MD

Joan Soler, MD, PhD

Núria Vilarrasa, MD, PhD

Carles Villabona, MD, PhD

Maria Virgili, MD

Suport:


Centro de Investigación Biomédica en Red de
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas



Sociedad Española de Diabetes

II Ayudas SED de investigación
Básica en Diabetes dirigidas
por jóvenes investigadores.
2011

 associació
catalana
de diabetis



Programa de teràpia cel·lular





associació
catalana
de diabetis

12è CONGRÉS



GIRONA | 14 i 15 de març de 2013
Auditori Palau de Congressos

Teràpia amb Cèl·lules Mare

Noèlia Téllez i Besolí, PhD (ntellez@idibell.cat)

Grup de Diabetis, Nutrició i Malalties Endocrines, IDIBELL

CIBERDEM

Cè·l·ules Mare

Auto-renovació indefinida

Diferenciació cap a **tipus cel·lulars especialitzats**.

Classificació segons el potencial de diferenciació:

Totipotents, Pluripotents, Multipotents, Unipotents

Classificació segons l'origen:

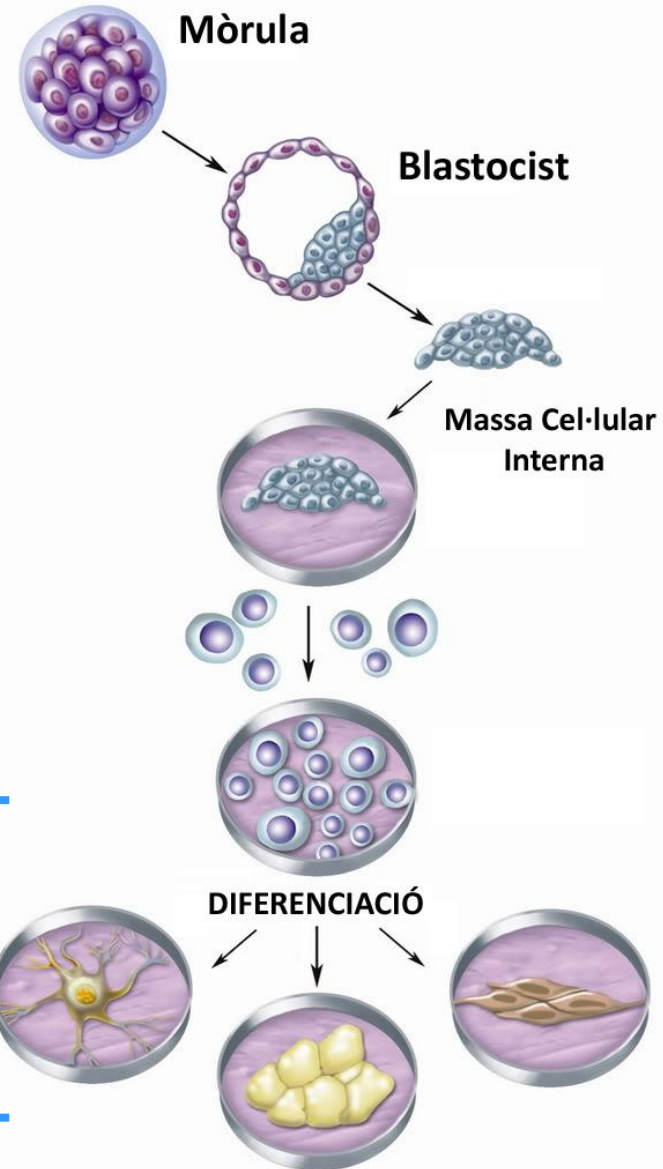
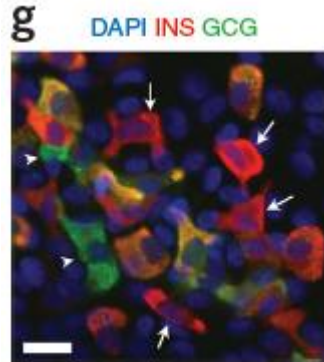
- Embrionàries (ESCs)
- Adultes (*SCs)
- Pluripotents Induïdes (IPSCs)

Aplicacions pel tractament de la DM1:

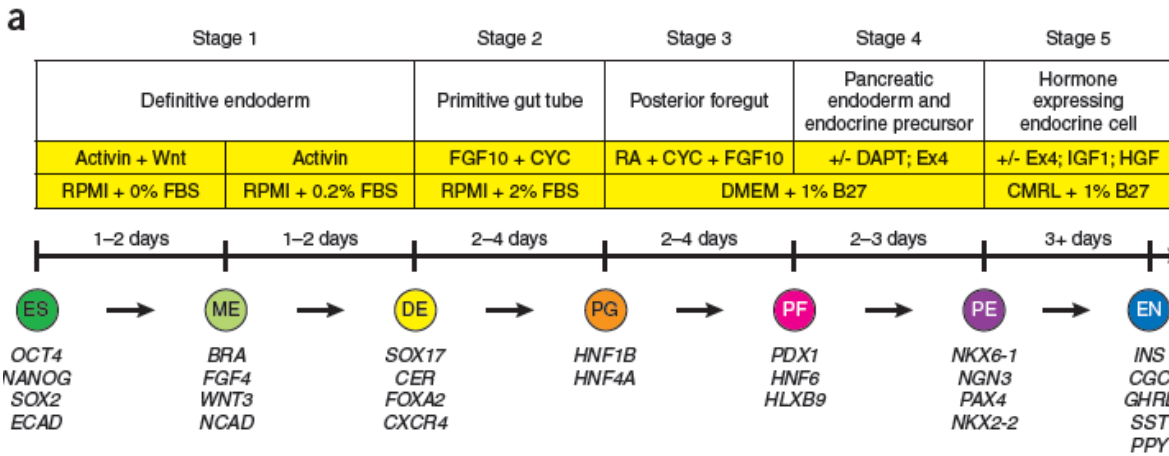
- Immunomodulació: HSC, MSC (moll de l'os, sang umbilical)
- **Regeneració pàncrees endocrí (ESC, IPSC, PSC)**

Cèl·lules Mare Embrionàries

12% cèl·lules
productores d'insulina

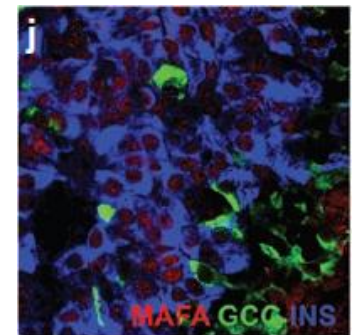
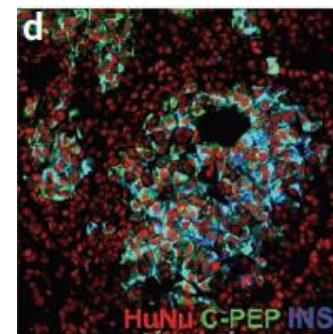
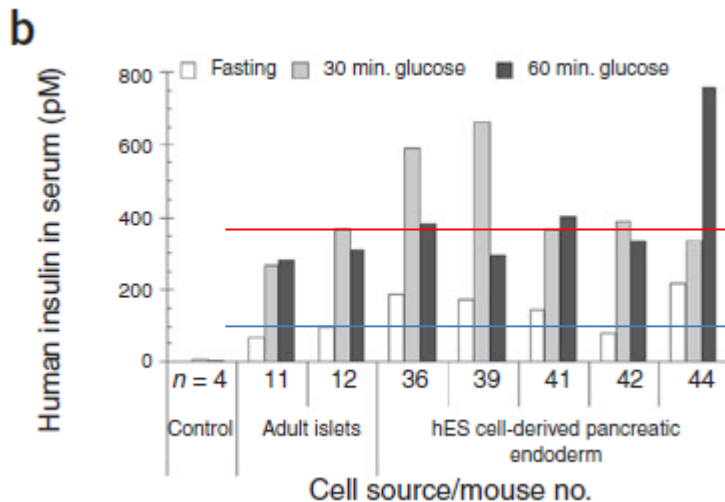
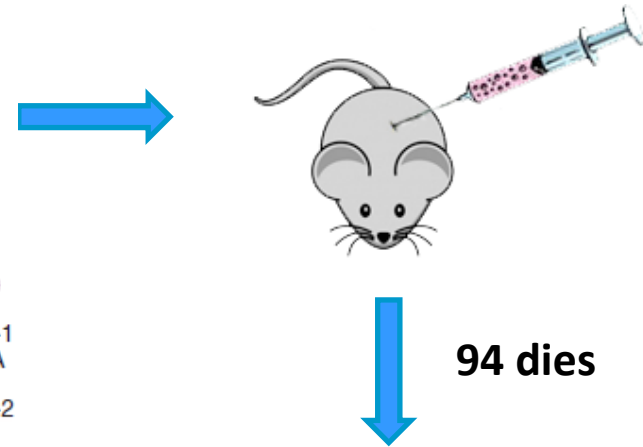
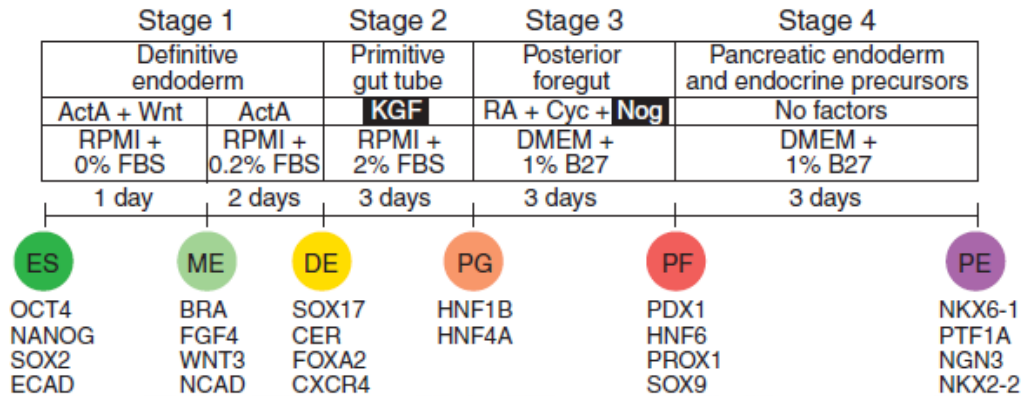


Diferenciació cap a cèl·lules productores d'hormones insulars



Cèl·lules Mare Embrionàries

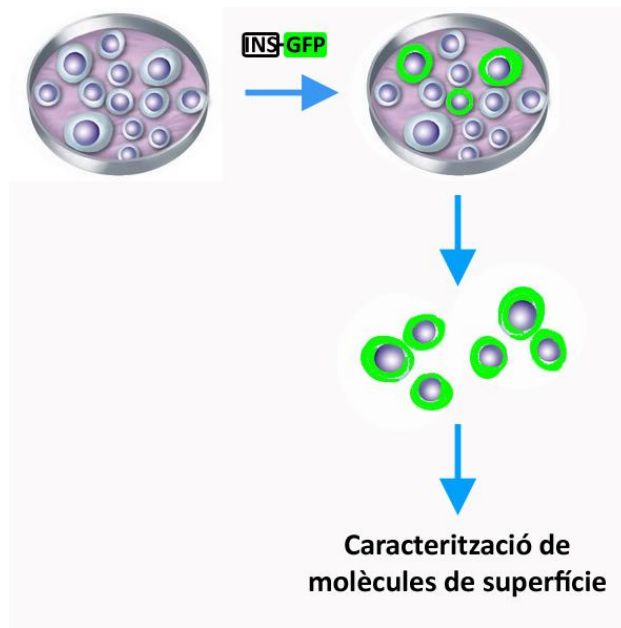
Diferenciació de progenitors endocrins cap a cèl·lules productores d'insulina. *IN VIVO*



Cèl·lules Mare Embrionàries

Reptes:

- Optimització dels Protocols de diferenciació. **Reproductibilitat**
 1. Ús de nous compostos químics “small molecules”. Borowiak M et al. Cell Stem Cell. 2009; Chen S et al. Nat Chem Biol. 2009; Zhu S et al. Cell Stem Cell. 2009
 2. Ús de cultius en 3D. Higuchi Y et al. J Cell Sci. 2010
- Diferenciació completa i/o selecció de les cèl·lules diferenciades.



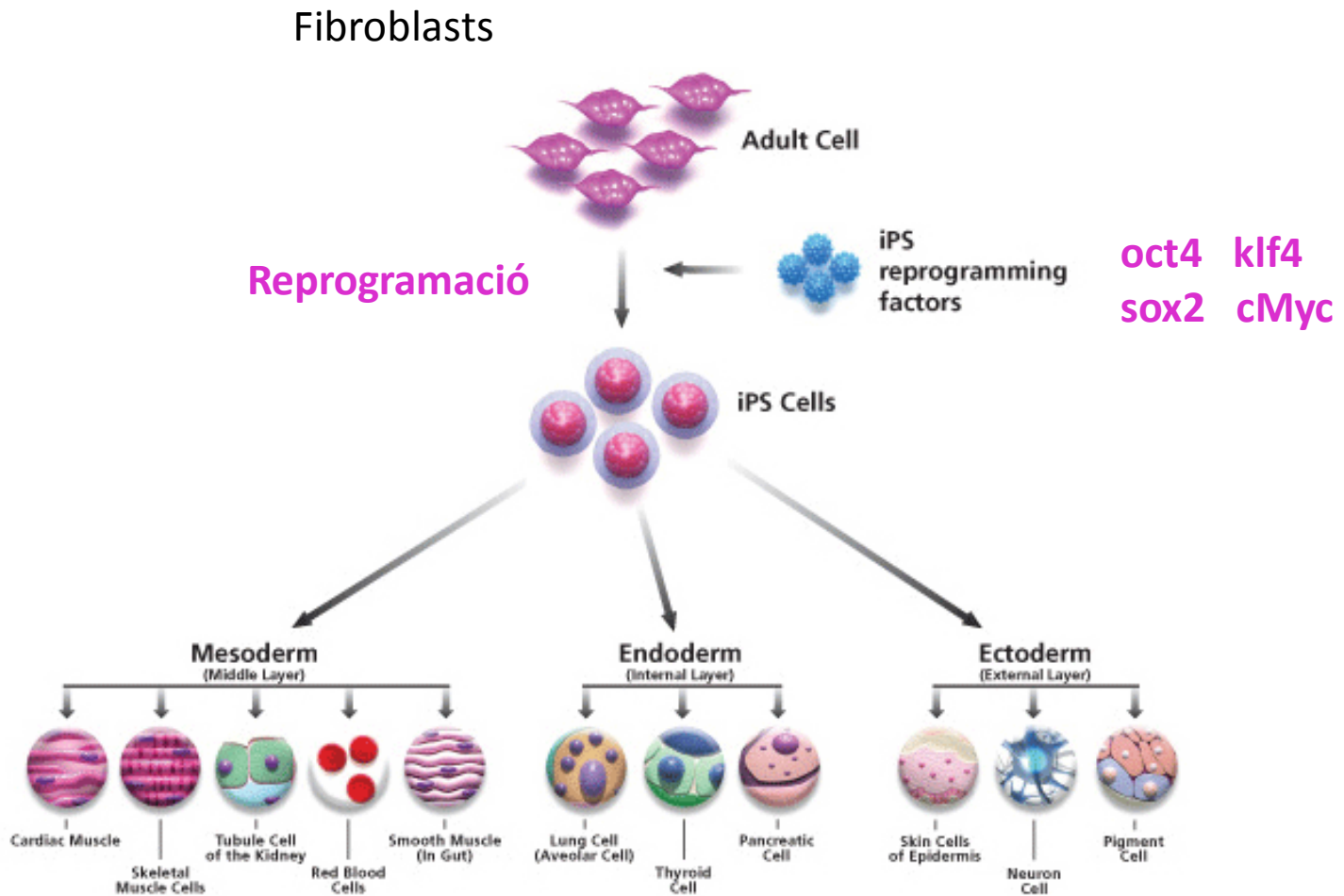
**Selecció de les cèl·lules beta
diferenciades derivades de ESCs**

Cèl·lules Mare Embrionàries

Reptes:

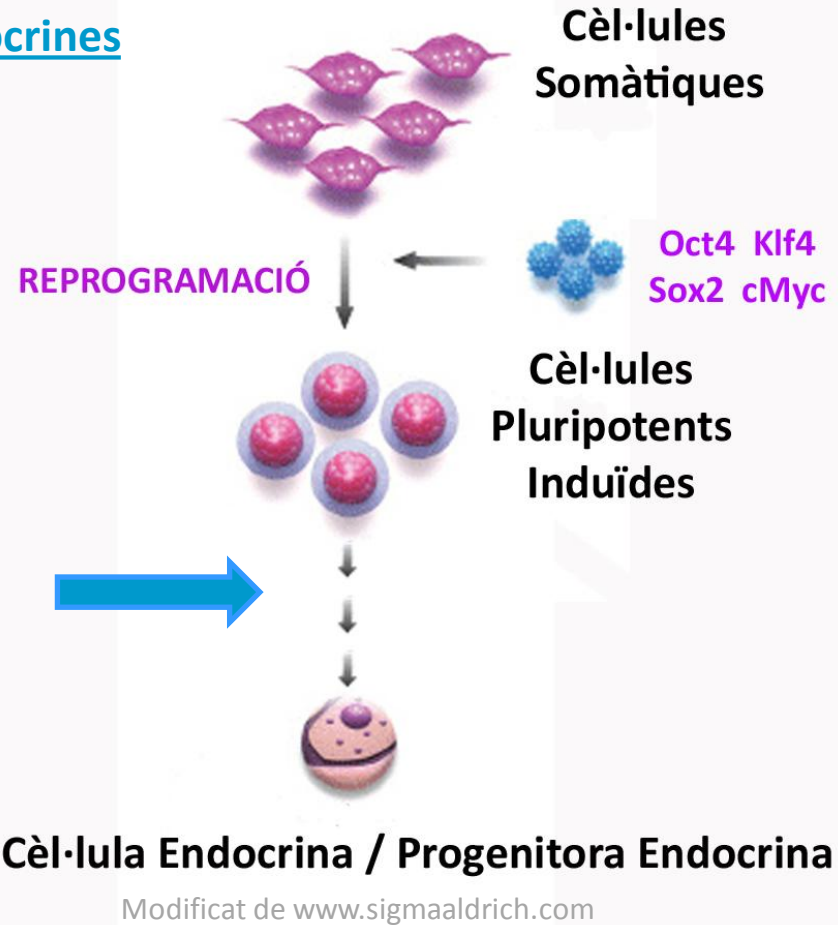
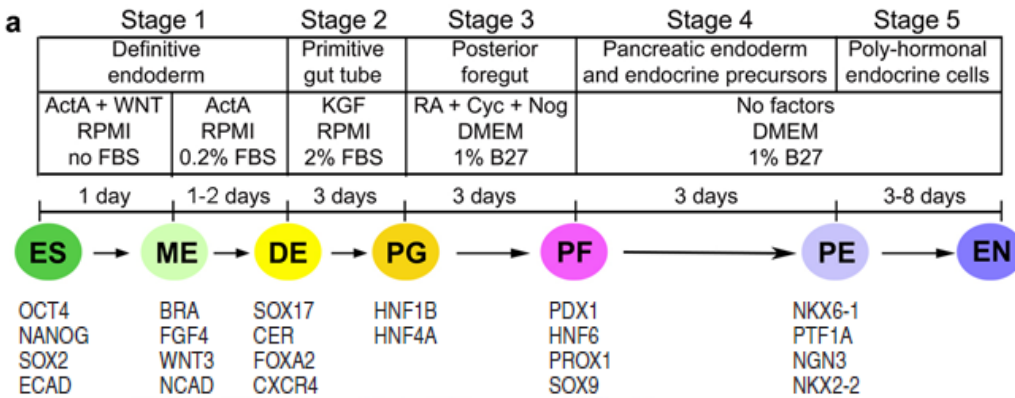
- Optimització dels Protocols de diferenciació. **Reproductibilitat**
 1. Ús de nous compostos químics “small molecules”. Borowiak M et al. Cell Stem Cell. 2009; Chen S et al. Nat Chem Biol. 2009; Zhu S et al. Cell Stem Cell. 2009
 2. Ús de cultius en 3D. Higuchi Y et al. J Cell Sci. 2010
- Diferenciació completa i/o selecció de les cèl·lules diferenciades.
- Esborrar la “memòria epigenètica” de la cèl·lula d’origen.

Cèl·lules Mare Pluripotents Induïdes



Cèl·lules Mare Pluripotents Induïdes

Diferenciació cap a cèl·lules progenitores endocrines



Avantages / Inconvenients vs ESCs

○ Utilització de cèl·lules somàtiques adultes. Permet auto-transplantaments

- Necessària la inducció de pluripotencialitat.
 - Procés llarg, complex, cost econòmic elevat
 - Baixa eficiència de reprogramació
 - Utilització de factors oncogènics (klf4, c-myc)

Moll de l'os o cordó umbilical,
"small molecules",
ARNm sintètic (protocol KMOS),
miR302/367,
vectors episòmics

Reptes:

- Optimització dels Protocols de diferenciació. Reproductibilitat
 1. Ús de compostos químics "small molecules". Borowiak M et al. Cell Stem Cell. 2009; Chen S et al. Nat Chem Biol. 2009; Zhu S et al. Cell Stem Cell. 2009
 2. Ús de cultius en 3D. Higuchi Y et al. J Cell Sci. 2010
- Diferenciació completa o selecció de les cèl·lules diferenciades.
- Esborrar la "memòria epigenètica" de la cèl·lula d'origen.
- **Evitar mutacions codificants i anomalies epigenètiques**

LETTER

doi:10.1038/nature10135

Immunogenicity of induced pluripotent stem cells

Tongbiao Zhao¹, Zhen-Ning Zhang¹, Zhili Rong¹ & Yang Xu¹

212 | NATURE | VOL 474 | 9 JUNE 2011

Cèl·lules Multipotents Mesenquimals Estromals (Cèl·lules Mare Mesenquimals)

Origen:

Moll de l'os, sang cordó umbilical, nínxol perivascular, teixit adipós

Caracterització:

CD105+ / CD73+ / CD90+

CD45- / CD34- / CD14- α CD11b- / CD79- α - α CD19- /HLA-DR -

Propietats:

Immunomoduladores (a) inhibició directa de la proliferació o diferenciació cel·lulars
(b) modulació dels perfils d'expressió de citocines en cèl·lules T, B, Dendrítiques, NK i inducció Tregs)

Font de cèl·lules productores d'insulina - expressió ectòpica de pdx-1.

STEM CELLS

TISSUE-SPECIFIC STEM CELLS

Generation of Insulin-Producing Cells from Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells by Genetic Manipulation

OHAD KARNIELI,^a YAEL IZHAR-PRATO,^a SHLOMO BULVIK,^b SHIMON EFRAT^a

^aDepartment of Human Molecular Genetics and Biochemistry, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Tel Aviv, Israel; ^bLaniado Medical Center, Nethanya, Israel

STEM CELLS 2007;25:2837-2844

Cèl·lules Mare Pancreàtiques o Progenitors Pancreàtics

Formació de colònies/pancreatosferes

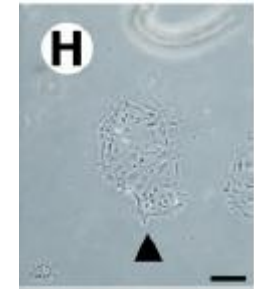
Isolation of Mouse Pancreatic Ductal Progenitor Cells Expressing CD133 and c-Met by Flow Cytometric Cell Sorting

YUJI OSHIMA,^{*,‡} ATSUSHI SUZUKI,^{*} KANEAKI KAWASHIMO,[§] MOMOTAROU ISHIKAWA,^{*,§} NOBUHIRO OHKOHCHI,[¶] and HIDEKI TANIGUCHI^{*,§,||}

^{*}Research Unit for Organ Regeneration, Center for Developmental Biology, RIKEN, Chuo-ku, Kobe, Japan; [‡]Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan; [§]Department of Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama, Japan; [¶]Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan; ^{||}Biomaterials Center, National Institute for Materials Science, Tsukuba, Japan

GASTROENTEROLOGY 2007;132:720–732

c-met+ / CD133+
Subpoblació ductal



Isolation and characterization of centroacinar/terminal ductal progenitor cells in adult mouse pancreas

Meritxell Rovira^a, Sherri-Gae Scott^a, Andrew S. Liss^b, Jan Jensen^c, Sarah P. Thayer^b, and Steven D. Leach^{a,1}

^aDepartment of Surgery and the McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD 21205; ^bDepartment of Surgery, Massachusetts General Hospital and Harvard University, Boston, MA 02114; and ^cDepartment of Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH 44195

Communicated by Donald D. Brown, Carnegie Institution, Baltimore, MD, November 12, 2009 (received for review August 26, 2009)

PNAS | January 5, 2010 | vol. 107 | no. 1 | 75–80

Aldefluor (Aldh1)
Subpoblació ductal



Colony-forming cells in the adult mouse pancreas are expandable in Matrigel and form endocrine/acinar colonies in laminin hydrogel

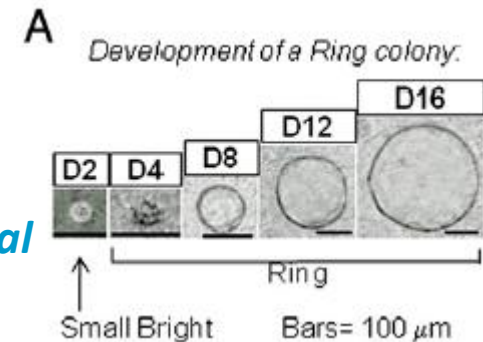
Liang Jin^a, Tao Feng^a, Hung Ping Shih^b, Ricardo Zerda^c, Angela Luo^a, Jasper Hsu^a, Alborz Mahdavi^d, Maiké Sander^b, David A. Tirrell^e, Arthur D. Riggs^{a,1}, and Hsun Teresa Ku^{a,f,1}

^aDepartment of Diabetes and Metabolic Diseases Research, ^eElectron Microscopy Core, and ^fThe Irrell and Manella Graduate School of Biological Sciences, Beckman Research Institute of City of Hope, Duarte, CA 91010; ^bDepartment of Pediatrics and Cellular and Molecular Medicine, University of California at San Diego, La Jolla, CA 92093-0695; and ^cDepartment of Bioengineering, and ^dDivision of Chemistry and Chemical Engineering, California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125

Contributed by Arthur D. Riggs, January 29, 2013 (sent for review December 26, 2012)

PNAS Early Edition

Sox9+ / CD133+
Subpoblació ductal

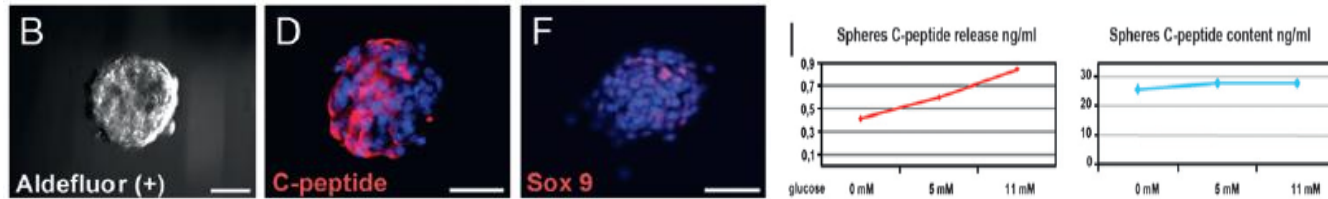


Triprotents: ductal, acinar, endocrí

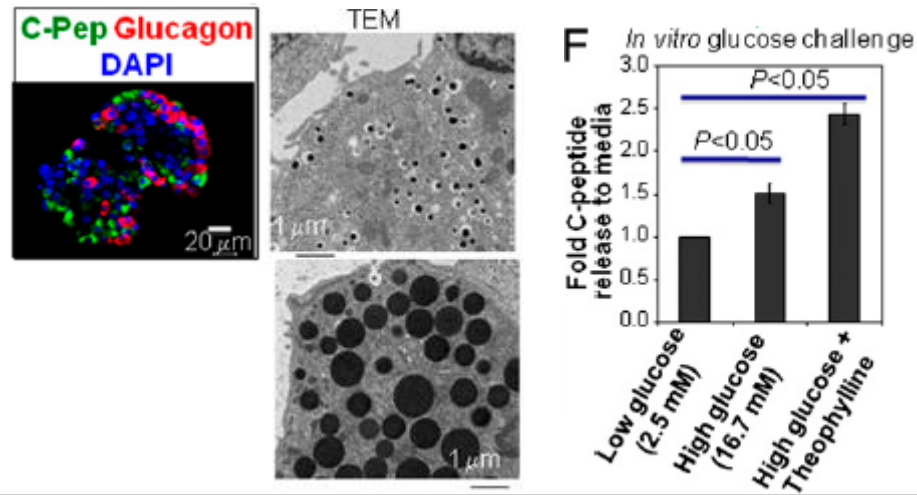
Cèl·lules Mare Pancreàtiques o Progenitors Pancreàtics

Diferenciació de colònies cap a cèl·lules endocrines. *IN VITRO*

1. Rovira et al. PNAS, 2010



2. Jin et al. PNAS, 2013



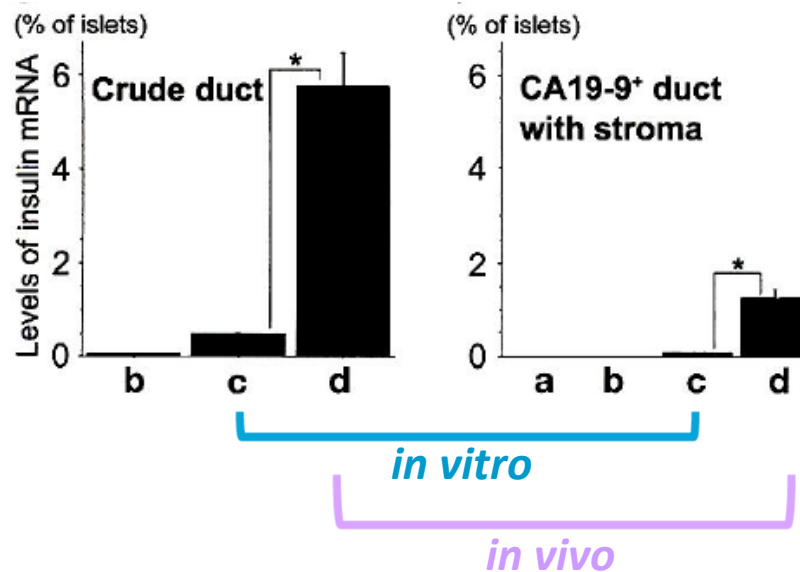
Cèl·lules Mare Pancreàtiques o Progenitors Pancreàtics

Diferenciació de cèl·lules ductals (CA19-9+) cap a cèl·lules endocrines.

Differentiation of Affinity-Purified Human Pancreatic Duct Cells to β -Cells

Shigeru Yatoh, Rikke Dodge, Tomoyuki Akashi, Abdulkadir Omer, Arun Sharma, Gordon C. Weir, and Susan Bonner-Weir

Nivells d'expressió del gen d'insulina (% d'illots)

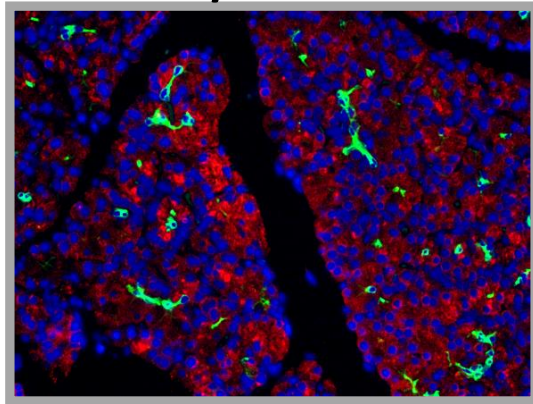


Cèl·lules Mare Pancreàtiques o Progenitors Pancreàtics

Regeneració del pàncrees endocrí. *IN VIVO*

Pàncrees Exocrí

KRTs / AMILASA

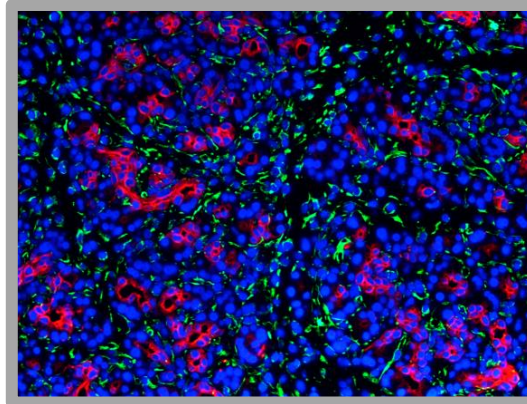


90%-Px



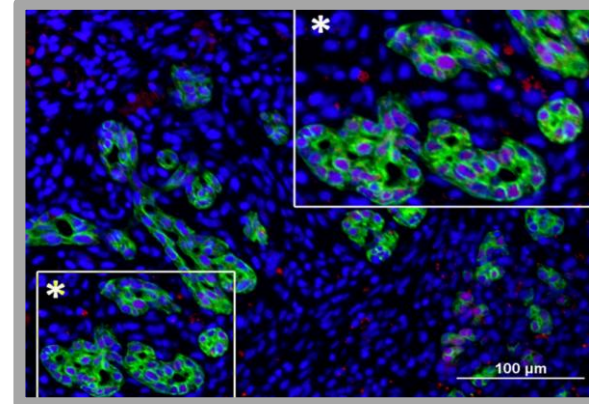
Àrees de Regeneració Pancreàtica

Vimentina / KRT20



20-30% del teixit pancreàtic

KRTs / NKX6.1



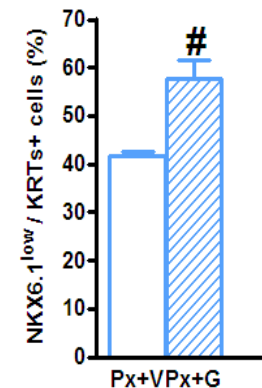
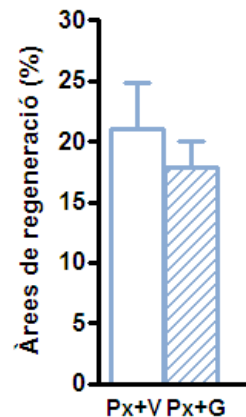
40% de cèl·lules "ductals regeneratives" expressen NKX6.1

[15Leu]Gastrina17

150 µg/kg · 12h



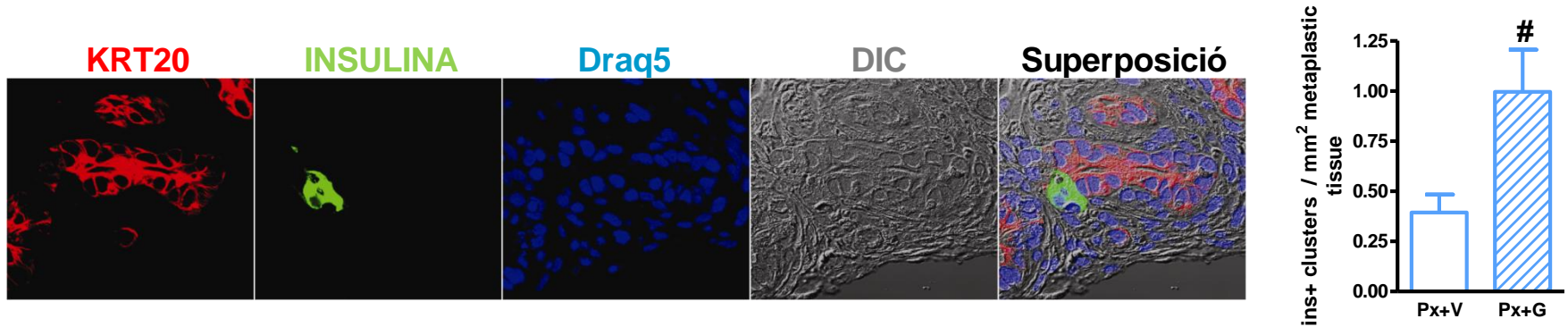
90%-Px



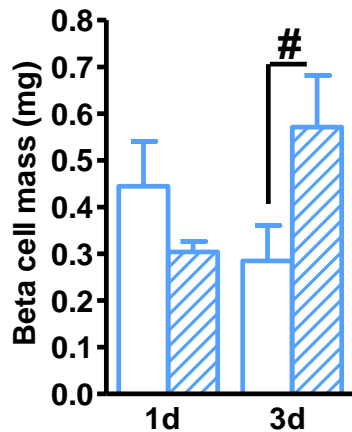
Cèl·lules Mare Pancreàtiques o Progenitors Pancreàtics

Regeneració del pàncrees endocrí. *IN VIVO*

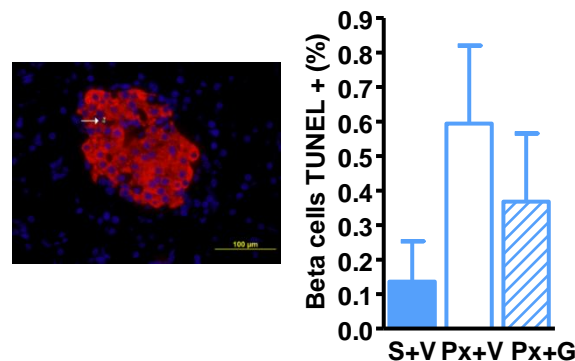
Formació de noves cèl·lules productores d'insulina en àrees de regeneració pancreàtica



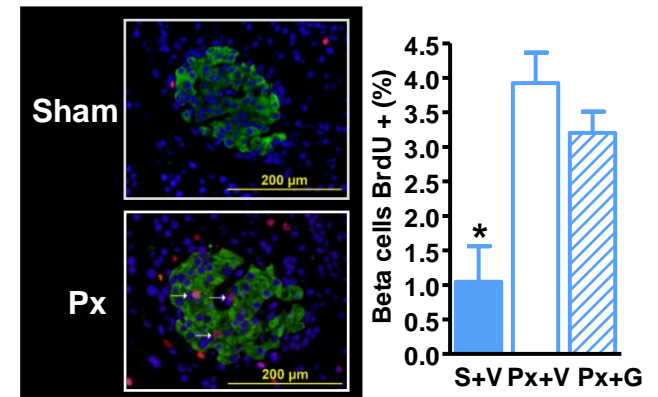
Massa de cèl·lules Beta



Apoptosi de cèl·lules beta



Replicació de cèl·lules Beta

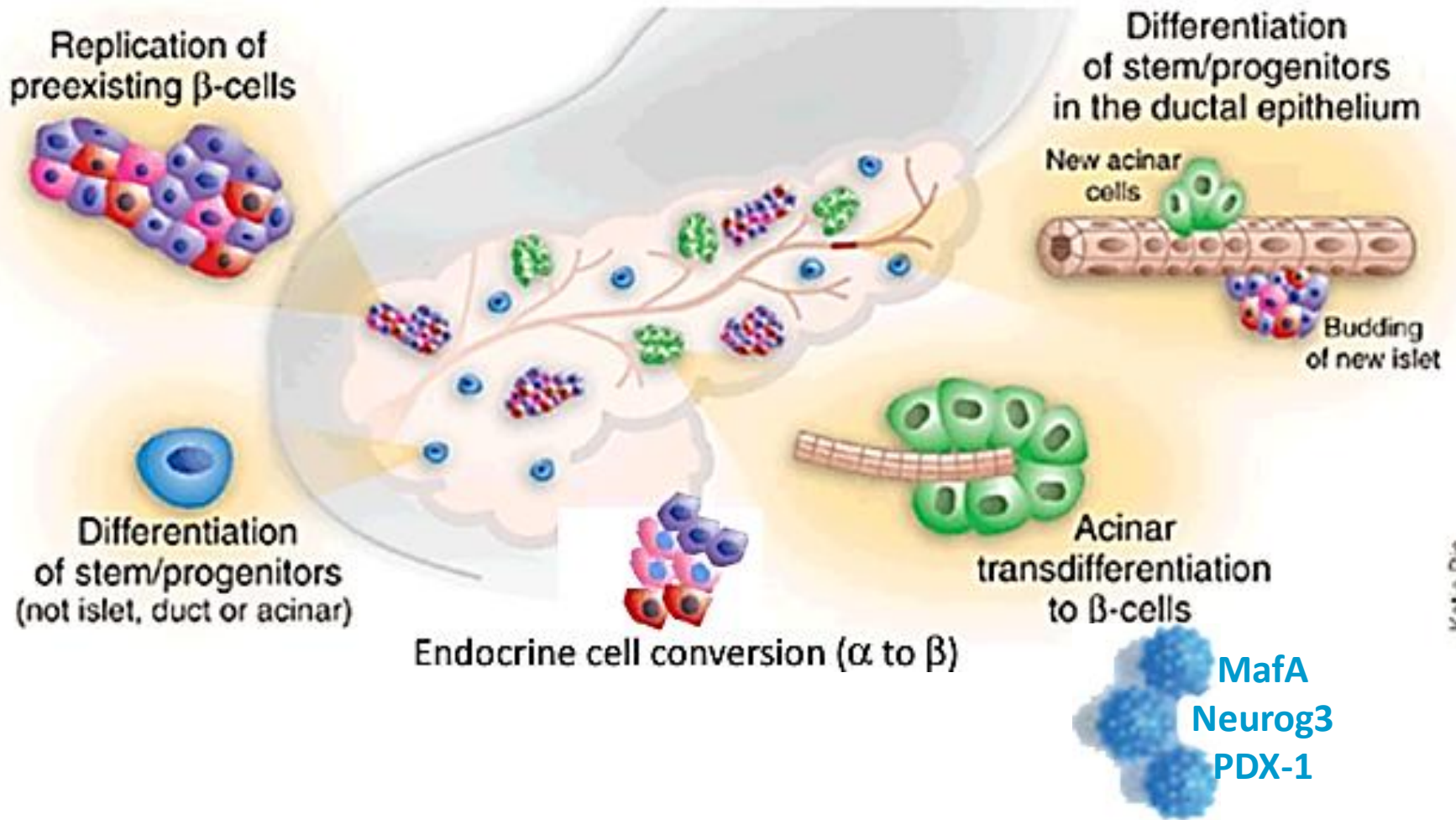


Cèl·lules Mare Pancreàtiques o Progenitors Pancreàtics

Reptes:

- Disseny de marcadors específics de cèl·lules progenitores pancreàtiques.
 - Selecció de les cèl·lules amb potencial per diferenciar-se cap a cèl·lules endocrines
 - Augmentar el rendiment de la generació de noves cèl·lules endocrines
- Identificació de molècules que estimulin la diferenciació *in vitro* i *in vivo*

Altres fonts de cèl·lules beta pancreàtiques



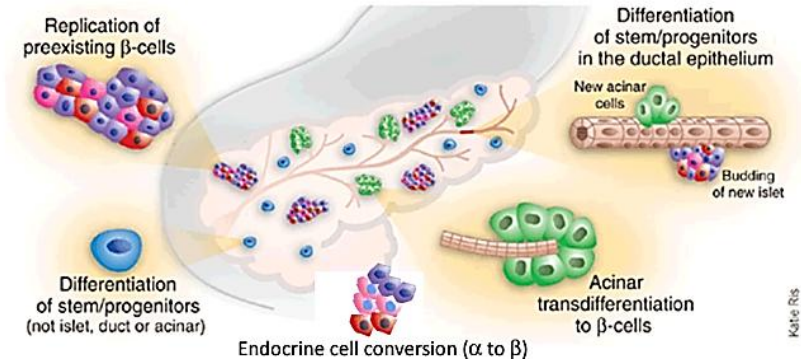
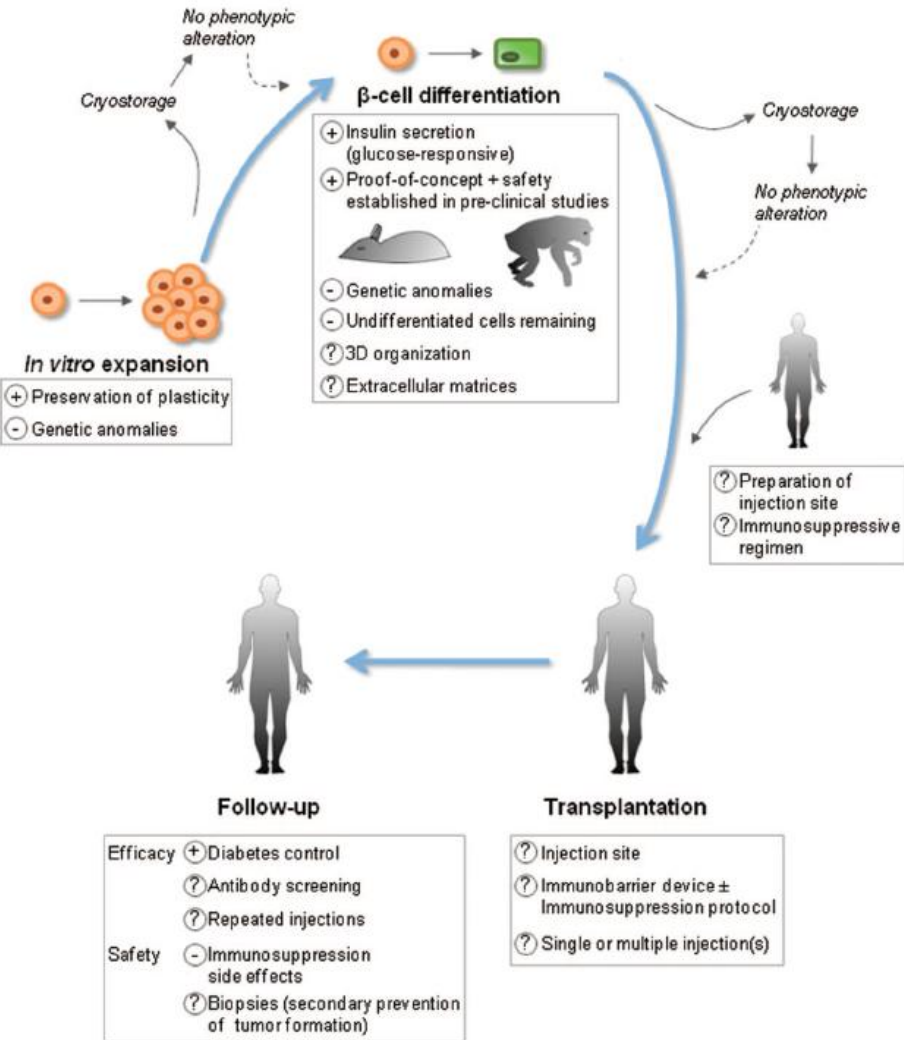
Kate Ris

Modified from Bonner-Weir et al. Nature biotechnology, 2005

Transferència a la Pràctica Clínica

Generació de cèl·lules productores d'insulina in vitro

(Re)Generació de cèl·lules productores d'insulina in vivo



Eficàcia
Vies i sistemes d'administració
Especificitat

Restabliment del sistema immunitari