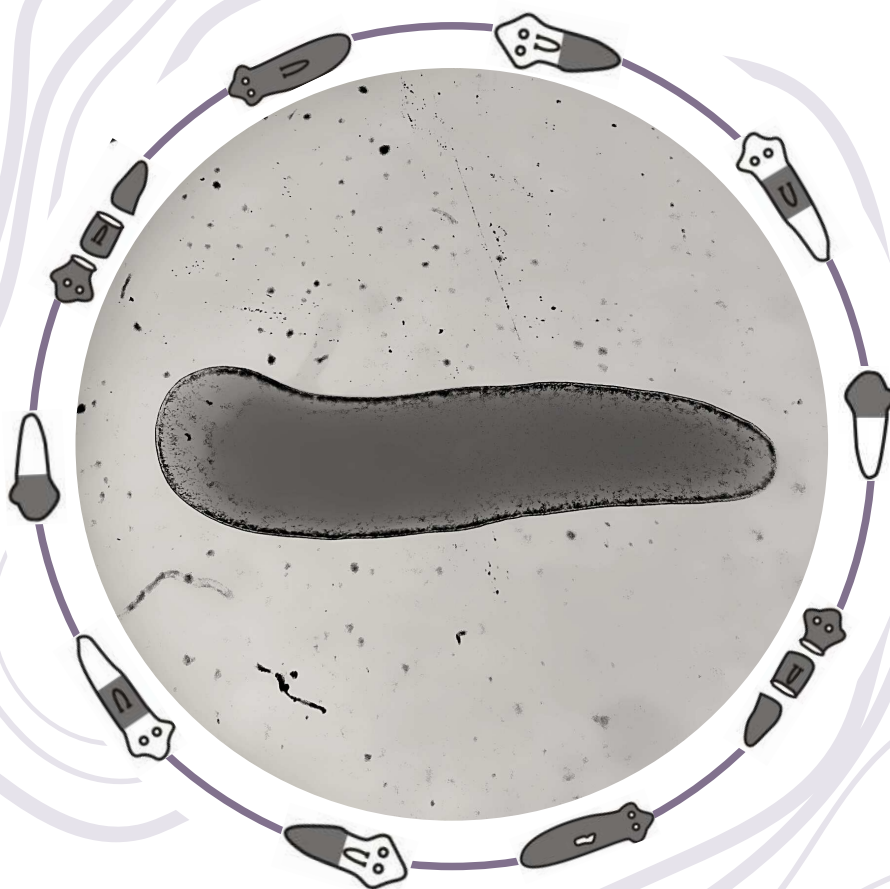


LES PLANÀRIES, UN MODEL DE REGENERACIÓ

Cami cap a la immortalitat



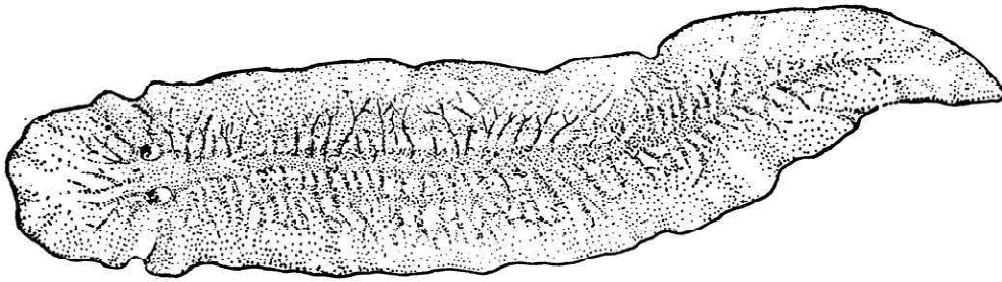
TREBALL DE RECERCA

ONA MUNTÉ GUERRERO

2N BAT A, CURS 2021-2022

TUTORA: GLÒRIA FUSTÉ CONSTANTÍ

INSTITUT JOAN GUINJOAN I GISPERT, RIUDOMS



“Immortal worms under the edge of knife”.

“Cucs immortals sota la fulla del ganivet”.

John Graham Dalyell, 1814

Defensor, antiquari i naturalista escocès



ÍNDEX

1- Pròleg	1
2- Introducció	2
2.1- Abstract	2
2.2- Justificació del tema. Per què les planàries?	3
2.3- El projecte del BIYSC	4
2.4- Objectius	5
2.5- Eixos del treball	6
2.6- Metodologia	6
2.7- Dificultats	7
3- Fonaments teòrics:	
3.1- La medicina regenerativa	9
3.1.1- Generalitats i definicions.....	9
3.1.2- Fonament: bases de la medicina regenerativa.....	10
3.1.2.1- Què són les cèl·lules mare?.....	11
3.1.2.1.1- Tipus de cèl·lules mare segons la seva potencialitat.....	12
3.1.3- Tècniques utilitzades en medicina regenerativa.....	13
3.1.3.1- La teràpia gènica.....	13
3.1.3.2- La teràpia cel·lular.....	16
3.1.4- Consideracions ètiques.....	16
3.2 - La regeneració en el regne animal	18
3.2.1- Què és la regeneració?.....	18
3.2.2- La mitologia de la immortalitat.....	19
3.2.3- Història de la regeneració.....	20
3.2.3.1- Línia del temps.....	22
3.2.4- Capacitat regenerativa.....	23
3.2.4.1- Gens de regeneració.....	23
3.2.4.2- Creixement, envelliment i capacitat regenerativa.....	25
3.2.5- Fonts cel·lulars de regeneració.....	26
3.2.5.1- Regeneració basada en cèl·lules mare.....	27
3.2.5.2- Desdiferenciació i transdiferenciació.....	27
3.2.6- Iniciació i focalització de la regeneració.....	29
3.2.6.1- Estímuls regeneratius locals.....	29
3.2.7- Control de la proliferació i patrons.....	31
3.2.7.1- Mitògens i patrons.....	31



3.3 - Les planàries com a sistemes model per estudiar la regeneració	33
3.3.1- Filogènia i biodiversitat.....	34
3.3.1.1- <i>Schmidtea mediterranea</i>	36
3.3.2- Anatomia i fisiologia	37
3.3.2.1- Locomoció	39
3.3.2.2- L'aparell digestiu	39
3.3.2.2.1- Alimentació.....	39
3.3.2.3- L'aparell excretor	40
3.3.2.4- El sistema nerviós	40
3.3.2.5- Reproducció	42
3.3.3- Mecanismes de regeneració en planàries.....	43
3.3.3.1- Els neoblasts: el punt clau de la biologia planària.....	43
3.3.3.2- El procés de regeneració planària.....	44
4- Recerca experimental:	
Estudi de la regeneració en planàries	46
4.1- Objectius	46
4.2- Manteniment i cria de planàries	47
4.3- Experimentació	48
4.3.1- Experiment de dissecció: diferents tipus de talls	48
4.3.2- Experiment de dissecció: planàries irradiades.....	54
5- Conclusions	73
5.1- Conclusions del treball	73
5.1.1- Conclusions de la recerca experimental	73
5.2- Conclusions de les entrevistes	74
5.3- Conclusions personals	75
6- Fonts d'informació	76
7- Agraïments	79
8- Annexos	80
8.1- Annex 1: Experiment de dissecció: diferents tipus de talls	81
8.2- Annex 2: Entrevistes	88
8.2.1- Entrevista al Dr. Francesc Cebrià Sánchez	89
8.2.2- Entrevista a la Dra. Teresa Adell Creixell.....	92
8.2.3- Entrevista al Dr. Emili Saló Boix	96



1- PRÒLEG

Per què uns animals poden regenerar-se i uns altres no? Per què vertebrats com les salamandres poden regenerar de nou quelcom tan complex com tota una extremitat i nosaltres no podem regenerar ni tan sols la punta del dit? O com s'ho fa el peix zebra per regenerar no només les aletes sinó també el cor? Casos a part, i encara més fascinant, són les **planàries** o les hidres que poden regenerar un individu sencer a partir d'una petita part del seu cos. L'estudi de la regeneració en el món animal és interessant no només per entendre les bases cel·lulars i moleculars d'aquest procés biològic sinó també per l'impacte que pot tenir en el camp més aplicat de la medicina regenerativa.

Les planàries d'aigua dolça (*Schmidtea mediterranea*) han sorprès els científics des de les primeres descripcions de les seves grans capacitats regeneratives publicades ja a finals del segle XVIII. Les planàries poden regenerar un animal sencer de gairebé qualsevol tros del seu cos en molt pocs dies. Aquesta notable plasticitat depèn de la presència d'una població especial de cèl·lules mare, anomenades neoblasts. Els neoblasts planaris estan dispersos per tot el cos, són les úniques cèl·lules proliferatives i, el més important, són cèl·lules mare pluripotents adultes. Després de l'amputació o lesió, els neoblasts propers a la ferida proliferen i es diferencien en qualsevol tipus de cèl·lula necessària per restaurar les estructures que falten.



Francesc Cebrià Sánchez
Biòleg, professor i investigador de la Universitat de Barcelona



2- INTRODUCCIÓ

2.1- ABSTRACT

This research work is based on regeneration, especially on living beings that are essential in the study of regenerative medicine: the planarians. It is one of the organisms with the greatest capacity for regeneration. The regenerated fragments can grow again and produce organisms of the same size as the initial one, but younger, since they have been reconstituted by new cells.

The main objective of this work is the observation of the planarians of the species *Schmidtea mediterranea*, to study the regeneration and the importance of their stem cells, the neoblasts. Through this work the following questions will be answered: *What are the differences between planarians and us? Why are there organisms with a great capacity to regenerate, while others do not have this capacity?*

The work is separated in a theoretical and a practical part. Thanks to various sources of information it has been possible to carry out the first part of the work, the theoretical part. First, the work begins with a detailed explanation of regenerative medicine: bases of regenerative medicine, techniques used and ethical considerations. Next, the project explains regeneration from antiquity to the present day world, regenerative capacity, cellular sources of regeneration, etc. This section is important to understand the mechanisms of regeneration in planarians, explained in the following section. In this new section it is studied the anatomy and physiology of planarians, and also the neoblasts, which are very important cells for the regeneration process.

The experimental objectives of the work are based on the practical part, using the scientific method. Thus, in this section it is studied the regeneration in irradiated and non-irradiated planarians.

The research question proposed in the practical part is the following: will both irradiated and non-irradiated planarians regenerate? This question is answered through an experiment involving the dissection and irradiation of planarians.



In conclusion, the results obtained show that neoblasts have a great influence on planarian regeneration since, without them, planarians would be unable to regenerate.

As future lines, research on planarians may be essential for the future of regenerative medicine and the treatment of diseases that are currently incurable, such as Alzheimer's or Parkinson's disease.

2.2- JUSTIFICACIÓ DEL TEMA. PER QUÈ LES PLANÀRIES?

Tot va començar a principis d'aquest any quan ja havia de decidir quin tema fer pel meu treball de recerca, una decisió que no va ser del tot fàcil, ja que el meu propòsit era investigar un tema científic, original i innovador, en el que pogués gaudir i poder adquirir nous coneixements en el món de la recerca científica.

Sempre he estat encuriósida per l'àmbit científic, però sobretot per la genètica. Per aquesta raó, des d'un primer moment tenia clar que volia que el meu treball de recerca se centrés en el món de la genètica i en com influiria aquesta en el futur de la medicina. Més endavant, la professora Lali Ivern em va parlar sobre un programa anomenat BIYSC (*Barcelona International Youth Science Challenge*) on podria dur a terme l'estada a l'empresa i la part pràctica del meu treball de recerca, a més de la possibilitat de poder gaudir d'una experiència molt útil per al meu futur professional.

El BIYSC és un programa d'excel·lència internacional coordinat per la Fundació Catalunya- La Pedrera, que té com a objectiu estimular el talent entre joves de tot el món i encoratjar el seu entusiasme per la investigació i les carreres científiques. Així doncs, vaig decidir començar aquesta aventura i, després de ser preseleccionada gràcies a una sèrie de documentacions revisades pels investigadors i professionals del projecte que vaig escollir, vaig ser convocada en una entrevista personal. Al cap de poques setmanes em van anunciar que havia estat seleccionada al projecte "*Planarian stem cells: the genetics of immortality*", dut a terme pel departament de Genètica, Microbiologia i Estadística de la Universitat de Barcelona (UB).



Quasi sempre em pregunto el perquè de les coses i que, malauradament, són dubtes que en moltes ocasions encara no els hi puc donar resposta. Per aquest motiu, estava molt motivada i entusiasmada de poder participar en aquest projecte, ja que ho veia com una projecció per encaminar-me cap al món científic. Des del moment que vaig ser seleccionada vaig tenir clar el tema del qual tractaria el meu treball de recerca: *la regeneració de les planàries*. En aquell moment em van sorgir un conjunt de preguntes: *com es poden regenerar les planàries gràcies a les seves cèl·lules mare? Per què les planàries es poden regenerar i els humans no podem fer-ho? En un futur, els humans podrem arribar a regenerar-nos i poder ser immortals?*, etc. En fi, un seguit de qüestions que necessitava respondre i que, gràcies a la recerca i investigació que he dut a terme, aquests dubtes han anat desapareixent a poc a poc. Per a mi, d'això es tracta la ciència. És una porta oberta a un món ple de noves possibilitats on poder compartir noves idees i diverses maneres de pensar i, amb tot això, iniciar la recerca de nous coneixements per poder avançar científicament.

2.3- EL PROJECTE DEL BIYSC

Des del moment que la professora Lali Ivern em va proposar participar en el BIYSC, el meu interès a poder gaudir del projecte "*Planarian stem cells: the genetics of immortality*", es va despertar.

En el BIYSC 2021, 132 estudiants de secundària d'arreu del món hauríem pogut viure una experiència engrescadora i brillant pels nostres futurs acadèmics, des del 5 de juliol fins al 16 de juliol del 2021 a Barcelona. Malauradament, quan ja feia tres dies que estàvem en el programa ens van informar a tots els i les participants de la cancel·lació d'aquest. La causa d'aquest fet va ser deguda a la situació pandèmica que ens trobàvem en aquells moments, amb augments exponencials d'infeccions associades a la variant Delta de la COVID-19. Des del principi del programa van detectar alguns casos positius entre els participants i alguns membres de l'equip personal, cosa que els va obligar a replantejar-se els primers dies del programa, sempre prioritzant la seguretat i la salut de totes les persones implicades en el BIYSC.



Quan vaig saber la notícia em vaig entristir i desanimar molt, ja que la recerca de la pràctica que hagués pogut fer al laboratori de la UB m'hagués servit de gran ajuda per a la meva part pràctica.

Malgrat tot, dues setmanes després del BIYSC vaig tenir la gran sort de poder-me reunir de forma telemàtica amb el Dr. Francesc Cebrà, un dels investigadors del projecte "*Planarian stem cells: the genetics of immortality*". Vam fer la reunió per tal de poder reconduir la part pràctica del meu treball de recerca i gràcies a això vaig poder dur a terme una part de l'experimentació al seu laboratori.

2.4- OBJECTIUS

La regeneració de les planàries és un tema que em va causar una gran fascinació i interès. És per això que necessitava donar una resposta a totes les meves preguntes. Per a la confecció del treball, els objectius plantejats són els següents:

- Aprendre a fer un treball científic sobre un tema de recurrència actual aplicant el mètode científic. Generació d'una hipòtesi, disseny d'un experiment, seguiment d'un protocol i interpretació dels resultats.
- Capacitat de pensament crític i resolució de problemes.
- Adquirir nous coneixements sobre la medicina regenerativa, la regeneració i les planàries.
- Manipular les planàries de l'espècie *Schmidtea mediterranea* i treballar amb elles com a organisme model de regeneració.
- Observació del procés de regeneració de les planàries disseccionades de diferents maneres i comparació de la regeneració amb planàries irradiades i planàries sense irradiar.
- Estudiar la importància de les cèl·lules mare en la regeneració en planàries.



2.5- EIXOS DEL TREBALL

Aquest treball de recerca es pot estructurar bàsicament en dues parts fonamentals: els **fonaments teòrics**, on s'explica la medicina regenerativa, la regeneració en el regne animal i les planàries, un model fonamental de regeneració, i la **part pràctica**, que l'he anomenat "*Estudi de la regeneració en planàries*", on he estudiat la regeneració de les planàries i la importància de les cèl·lules mare en elles.

En els annexos del treball de recerca, concretament a l'annex 1, es mostra el primer experiment de dissecció que vaig dur a terme. Finalment, a l'annex 2, he adjuntat les entrevistes realitzades a tres professors especialistes en regeneració planària de la UB per tal d'adquirir més coneixements sobre aquest tema.

2.6- METODOLOGIA

La metodologia de recerca que he emprat en el meu treball de recerca ha estat el treball experimental.

Per dur a terme la part teòrica del treball, he hagut de fer una recerca i tria d'informació en les diferents pàgines web on es tracten els fonaments teòrics d'aquest tema. He contrastat tota la informació rebuda, l'he llegida i finalment he seleccionat els continguts teòrics que he cregut més importants. En definitiva, he fet una síntesi de la informació trobada. Totes les fonts d'informació consultades es poden trobar a l'apartat **Fonts d'informació** al final del treball.

En la recerca experimental, la metodologia emprada ha estat el mètode científic. Per la finalitat de la meva recerca, aquest mètode ha estat el més adequat tenint en compte les possibilitats i els materials dels quals he pogut disposar. S'ha dissenyat un experiment de dissecció de planàries per poder veure la importància de les cèl·lules mare en la seva regeneració, i s'ha realitzat una observació i presa de dades molt acurada durant tot el procés d'experimentació, amb una descripció molt detallada de tota l'observació directa que s'ha fet de les planàries. També cal dir que per l'extracció de les conclusions finals d'aquesta part pràctica, he anat identificant les possibles



variables que han pogut influir en el resultat final de l'experiència, fent una interpretació dels resultats i obtenint conclusions finals.

En aquesta part pràctica també he fet un recull de dades de la informació obtinguda en les entrevistes que vaig fer als investigadors i experts en planàries.

2.7- DIFICULTATS

Abans de desenvolupar aquest apartat vull explicar que les dificultats que m'han anat apareixent en el procés d'elaboració del meu treball de recerca, m'han ajudat a:

- Adquirir un coneixement més detallat d'aquest tema.
- Poder tenir una presa de contacte en el món de la investigació, on m'ha quedat palès que m'ha agradat molt, tot i els obstacles que he hagut de superar.
- Sintetitzar tot el contingut de la informació buscada i rebuda, seleccionar la informació necessària i saber organitzar les idees per fer un bon desenvolupament del meu TDR.

Dit això, la primera dificultat en la qual vaig trobar-me va ser l'anul·lació del programa BIYSC al cap de tres dies de l'estada. En aquest moment em vaig sentir molt perduda i desolada perquè la pràctica del treball l'havia de dur a terme en aquest programa científic (l'observació directa de planàries, la disposició de diferents espais preparats, la visita als laboratoris de la UB, l'adquisició dels materials específics per desenvolupar la pràctica, etc.). Certament, em vaig desanimar una mica, però un cop vaig arribar a casa, el fet de rebre els ànims de la meva família i l'ajut de la meva tutora, em va ajudar a encaminar el meu TDR i buscar-ne les solucions necessàries per desenvolupar-lo.

A partir d'aquí, vaig posar-me en contacte amb la meva tutora, la Glòria Fusté. Li vaig explicar la meva situació i em va marcar unes primeres directrius per a poder continuar amb el TDR, i també em va proporcionar el subministrament de material de laboratori. Passat uns dies vaig poder contactar amb el professor Cebrià, el qual es va comprometre a orientar-me en el treball i a donar-me unes directrius concretes en la recerca.



Una altra de les dificultats sorgides va ser el fet de com aconseguir les planàries per poder-les investigar. La meua tutora em va facilitar el contacte amb el CESIRE (*centre de recursos per la recerca educativa*) a Barcelona, els quals em van subministrar planàries en dues ocasions, però malauradament, van morir pocs dies després de començar a experimentar amb elles, frustrant la meua recerca. Finalment i després d'explicar-ho al professor Cebrià, va ser ell qui em va dotar d'un tercer subministrament de planàries, en aquest cas de laboratori, donat que les anteriors planàries eren directament del seu hàbitat natural, unes basses ubicades a Montjuïc, Barcelona. Va ser amb aquestes últimes planàries que vaig poder realitzar a casa totes les pràctiques necessàries per a dur a terme el meu propòsit d'observació i regeneració de les planàries.

Una tercera dificultat també va ser la presa d'imatges amb el microscopi donat que no disposava dels suficients recursos i també pel continu moviment de les planàries que no em deixaven prendre la millor imatge. Vaig haver de fer centenars de fotografies, però finalment crec que me'n vaig sortir força bé.

I una última dificultat ha estat en la recerca d'informació d'aquest tema per diferents motius. Encara és un tema molt desconegut fora de l'àmbit científic i dificulta la seva recerca en àmbits més generals i no tan científics. Les principals fonts d'informació es troben en diferents articles publicats en revistes científiques i amb continguts tècnics, difícils de sintetitzar i entendre, tot dificultant-ne la comprensió. A més, aquesta informació l'he trobada generalment en un anglès força tècnic, la qual cosa ha estat un plus de dificultat.

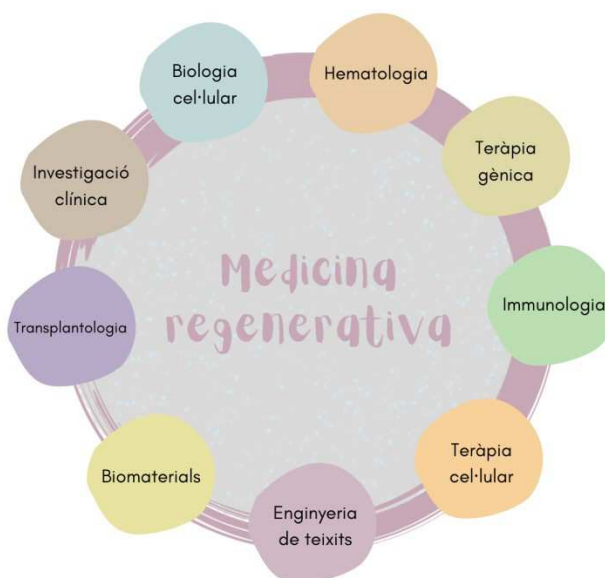
Per acabar vull dir que, totes aquestes dificultats m'han ajudat a madurar com a persona i a creure en mi mateixa, donat que es pot aconseguir tot allò que ens proposem hi hagi els obstacles que hi hagi. Cada dificultat superada ha estat un èxit i alhora una satisfacció que m'ha donat l'energia necessària i la il·lusió per poder desenvolupar el meu TDR. Això ho podria resumir en una frase del científic Albert Einstein: **Enmig de les dificultats es troba l'oportunitat.**



3- FONAMENTS TEÒRICS

3.1- LA MEDICINA REGENERATIVA

En els últims anys s'ha produït un extraordinari avenç en els coneixements relacionats amb diferents branques biomèdiques, entre elles la biologia cel·lular, la qual cosa ha donat un notable impuls a una nova branca de la medicina anomenada **medicina regenerativa**. Aquesta està relacionada amb diferents àrees de la biomedicina, amb les que manté estrets vincles.



Il·lustració 1: caràcter multidisciplinari de la medicina regenerativa. Font: pròpia.

L'esplendor d'aquesta àrea d'investigació biomèdica i el seu potencial pel tractament d'una gran varietat de malalties com les neurodegeneratives, hepàtiques i cardíaques, o cremades de pell i altres traumes, demana una anàlisi continua sobre l'estat de les investigacions actuals, el seu impacte, el que s'espera en els pròxims anys i els debats ètics associats. En això recau la importància d'aquesta ciència.

3.1.1- GENERALITATS I DEFINICIONS

La medicina regenerativa és un camp interdisciplinari d'investigació i aplicacions clíniques centrat en la reparació, substitució o regeneració de cèl·lules, teixits o òrgans per restablir la funció deteriorada resultant de qualsevol causa, inclosos defectes congènits, malalties, traumes i envelliment. Utilitza una combinació de diversos enfocaments tecnològics, que



la trasllada més enllà de les teràpies tradicionals de trasplantament i reemplaçament.

És molt important diferenciar la medicina regenerativa d'altres branques o àrees, ja que podem confondre les seves definicions fàcilment. Quan escoltem medicina regenerativa pensem que només es tracta del desenvolupament d'òrgans i teixits a partir de materials sintètics o de cèl·lules de forma externa al cos. Això no és del tot correcte, ja que l'àrea que s'encarrega de fer aquest tipus de funcions és l'enginyeria de teixits. La medicina regenerativa no pretén construir teixits o òrgans *in vitro* sinó promoure la regeneració d'alguns òrgans i teixits *in situ* en proporcionar els estímuls o suplementes apropiats, més els que es troba al seu entorn i obté de forma fisiològica.

La medicina regenerativa ha sorgit com una nova disciplina mèdica impulsada fonamentalment pels nous coneixements sobre les **cèl·lules mare** i la seva capacitat de convertir-se en cèl·lules de diferents teixits. Les investigacions bàsiques i clíniques realitzades en els últims anys sobre les cèl·lules mare i les seves possibilitats terapèutiques han constituït el que s'ha definit com a "una revolució en la medicina regenerativa".

3.1.2- FONAMENT: BASES DE LA MEDICINA REGENERATIVA

Les cèl·lules són els components fonamentals dels teixits, i aquests són la unitat bàsica per al funcionament del nostre cos. A més, les cèl·lules tenen la capacitat de produir les substàncies necessàries per a la seva estructura i desenvolupament i, aprofitant aquesta característica, es converteixen en la millor opció de biomaterial perquè puguin donar com a resultat un teixit desitjat i viable perquè el pacient receptor ho accepti i el marge de rebuig disminueixi. Les cèl·lules, al seu torn, conserven la informació genètica capaç de portar endavant el desenvolupament d'un organisme complet, ja que la informació no es perd sinó que s'expressa i després se silencia o viceversa, la seva expressió pot estar reprimida i en algun moment de l'ontogènia¹ cel·lular es comença a expressar.

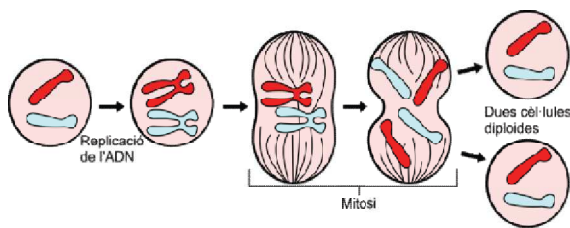
¹ Procés de formació d'un organisme o d'un òrgan, des de la fase més simple fins a la fase més desenvolupada.



Si les cèl·lules es reprogramen a un estat pluripotencial i se'ls dona els senyals adequats perquè es tornin a diferenciar en un tipus cel·lular d'interès, es podria obtenir el substrat per a regenerar diferents òrgans desgastats.

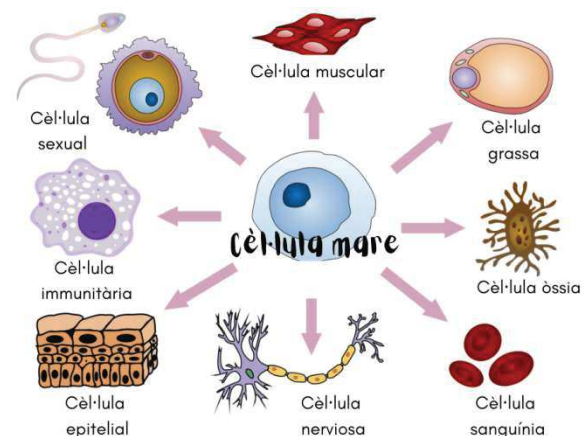
3.1.2.1- Què són les cèl·lules mare?

Les cèl·lules mare són cèl·lules que es troben en tots els **organismes pluricel·lulars** i que tenen la capacitat de dividir-se [a través de la **mitosi**² (il·lustració 2)] i diferenciar-se en diversos tipus de cèl·lules (il·lustració 3) especialitzades (són exemples les neurones o les cèl·lules cardíques), a més d'autorenovar-se per produir més cèl·lules mare. També podem dir que es tracta de cèl·lules indiferenciades que, segons si s'hi activa l'expressió d'uns gens³ o d'uns altres, poden generar cèl·lules d'un teixit o d'un altre completament diferent.



Il·lustració 2: divisió mitòtica. Font:

https://ca.wikipedia.org/wiki/Mitosi#/media/Fitxer:Major_events_in_mitosis_ca.svg



Il·lustració 3: diferenciació cel·lular. Font: pròpia.

Les cèl·lules mare- en anglès **stem cells** (on *stem* significa tronc, traduït-se sovint com "cèl·lules troncal") tenen la capacitat de dividir-se de forma asimètrica⁴ donant lloc a dues cèl·lules filles, una de les quals té les mateixes propietats que la cèl·lula mare original (autorenovació) i l'altra obté la capacitat de poder diferenciar-se si les condicions ambientals són adequades. La major part dels teixits d'un organisme adult posseeix una població resident de cèl·lules mare que permeten la seva renovació periòdica o la seva regeneració quan es produeix una ferida.

² En biologia, és un procés que té lloc en el nucli de les cèl·lules eucariotes i que precedeix immediatament a la divisió cel·lular.

³ És una unitat d'informació dins del genoma que conté tots els elements necessaris per a la seva expressió de manera regulada.

⁴ De forma desigual, irregular.



Algunes cèl·lules mare adultes són capaces de diferenciar-se en més d'un sol tipus de cèl·lules mare mesenquimàtiques⁵ i cèl·lules mare hematopoètiques⁶. En canvi, altres són precursoras directes de les cèl·lules del teixit en el qual es troben, com per exemple les cèl·lules mare epitelials, musculars o les germinals.

3.1.2.1.1- Tipus de cèl·lules mare segons la seva potencialitat

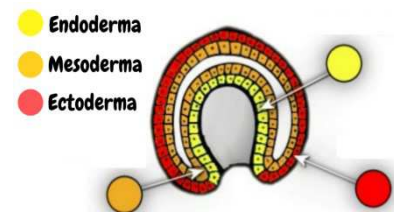
Les **cèl·lules mare** es poden categoritzar per la seva capacitat de **diferenciació**, és a dir, segons el tipus cel·lular que es pot obtenir a partir d'aquestes cèl·lules. Aquesta propietat l'anomenem **potencialitat**.

❖ **Cèl·lules mare totipotents.** Aquest tipus de cèl·lules mare es caracteritza pel fet que és capaç de desenvolupar un organisme viu completament funcional, tant els components embrionaris com les estructures de suport extraembrionàries durant la gestació. Són les cèl·lules que formen l'embrió, des del zigot⁷ (il·lustració 4) fins a la mòrula, abans de la formació del blastocist.



Il·lustració 4: zigot. Font: <https://www.istockphoto.com/es/fotos/zigoto>

❖ **Cèl·lules mare pluripotents.** Són cèl·lules mare que no poden formar un organisme sencer, però tenen la capacitat de produir totes les cèl·lules de la varietat de teixits que componen un organisme. Per tant, es poden autorenovar i diferenciar en les **tres capes germinals** (il·lustració 5): l'ectoderma, el mesoderma i l'endoderma.



Il·lustració 5: capes germinals. Font: pròpia.

❖ **Cèl·lules mare multipotents.** Amb potencial per generar un nombre limitat de tipus cel·lulars diferents i únicament aquells molt propers entre ells en termes de desenvolupament. En són un exemple les cèl·lules mare hematopoètiques (il·lustració 6) de la medul·la òssia, que poden generar tots

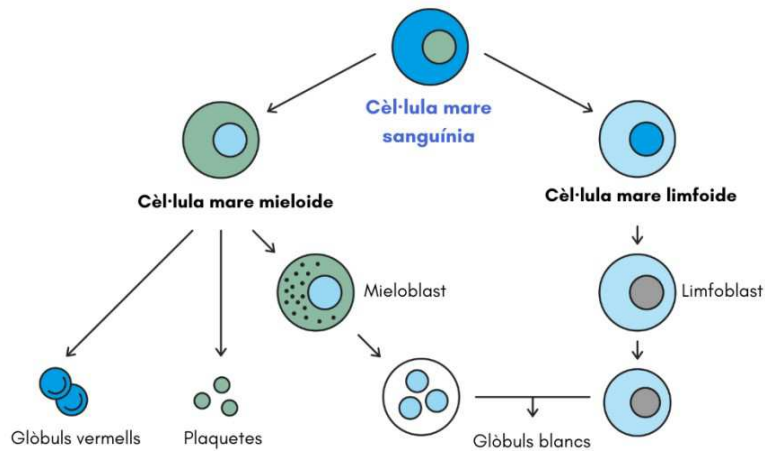
⁵ Tipus cel·lular amb morfologia estelada fusiforme en estat indiferenciat a partir del qual s'originen diversos tipus cel·lulars, com per exemple, la majoria dels que formen el teixit connectiu.

⁶ Cèl·lula indiferenciada que donarà lloc a cèl·lules sanguínies.

⁷ Primera cèl·lula d'un nou individu.



els tipus cel·lulars de la sang com serien limfòcits-T, limfòcits-B, cèl·lules NK, eritròcits, plaquetes, eosinòfils, neutròfils, macròfags i mastòcits.



Il·lustració 6: cèl·lules mare hematopoètiques. Font: <https://www.clinicbarcelona.org/ca/asistencia/proves-i-procediments/trasplantament-de-medul-la-ossia/definicio>

❖ **Cèl·lules mare oligopotents.** Tot i que aquestes cèl·lules es poden autorenovar i diferenciar, només ho poden fer un tipus de cèl·lules estretament relacionades. Seguint amb l'exemple anterior, ho són les cèl·lules mare del llinatge limfoide⁸, que poden generar els limfòcits-T, limfòcits-B i les cèl·lules NK, però no la resta.

❖ **Cèl·lules mare unipotents.** Són cèl·lules mare que tenen la capacitat de generar un únic tipus cel·lular. Per exemple, les cèl·lules mare espermatogèniques que poden autorenovar-se i generar els espermatozoides.

3.1.3- TÈCNiques UTILITZADES EN MEDICINA REGENERATIVA

La medicina regenerativa utilitza diferents tècniques per a aconseguir la reparació de les cèl·lules o òrgans danyats, que poden ser utilitzades en combinació per tal de maximitzar l'efecte.

3.1.3.1- La teràpia gènica

Una de les maneres de promoure la reparació de teixits és la **teràpia gènica**, una tècnica experimental que ha suposat una revolució en la manera d'abordar el tractament de les malalties genètiques, ja que ha obert un nou

⁸ Teixits on es produeix la maduració de la cèl·lula.

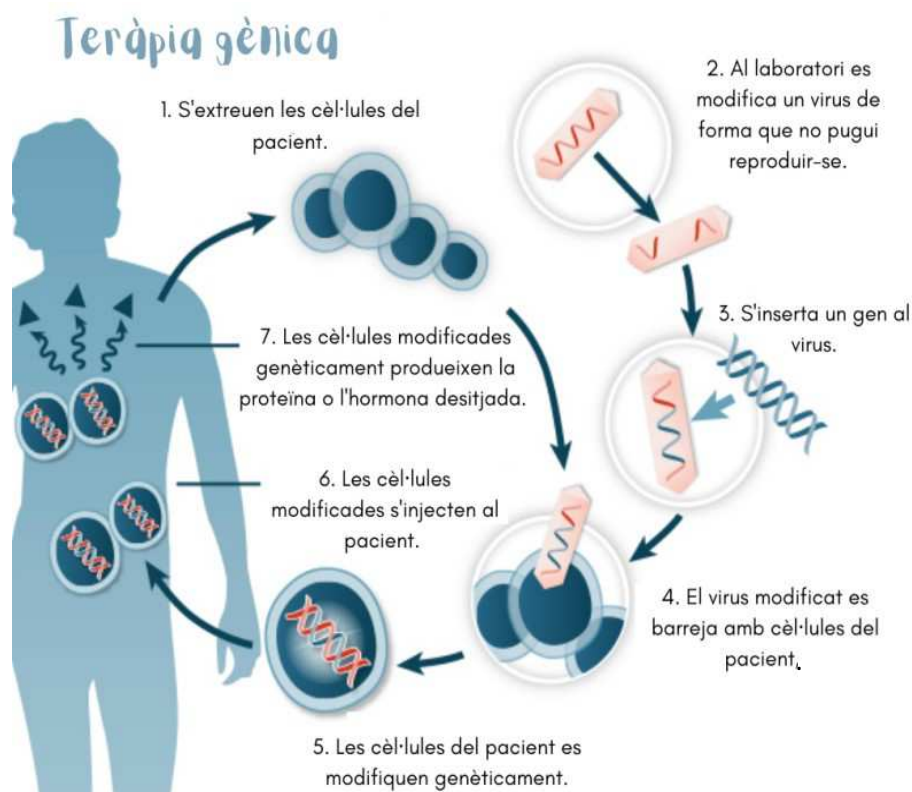


horitzó per curar malalties per a les quals fins al moment només existien tractaments orientats a suavitzar-ne els símptomes.

La teràpia gènica és l'administració deliberada de material genètic a un pacient humà amb la intenció de corregir un defecte genètic específic. És a dir, és la inserció de material genètic a les cèl·lules d'un organisme a través d'un vector, reemplaçant els gens mutats per gens amb la funció desitjada per tal de tractar o prevenir el desenvolupament d'una malaltia.

Actualment, el tipus més comú de vectors utilitzats són els virus, que poden ser genèticament alterats per deixar de ser patògens i portar gens d'altres organismes. No obstant això, existeixen altres tipus de vectors d'origen no víric que també han estat usats.

Si es coneix la seqüència d'ADN que resulta defectuosa en el pacient, es pot retirar i introduir el material genètic que, una vegada dins la cèl·lula hoste, es transcriu i es tradueix a una proteïna funcional que realitzarà la seva funció i, en teoria, corregirà el defecte que causava la malaltia.



Il·lustració 7: procediment de la teràpia gènica. Font: <https://www.fundacionmencia.org/es/enfermedades-geneticas/terapia-genica/>. Traduïda al català.



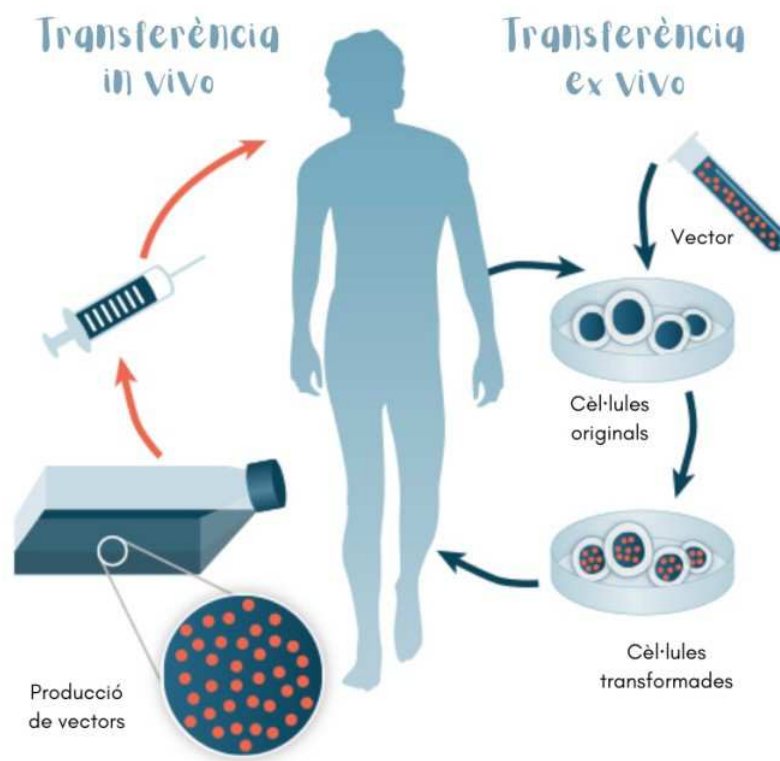
La teràpia gènica pot ser aplicada mitjançant diferents estratègies:

- **Estratègia *in vivo***: la transformació cel·lular té lloc dins del pacient a qui se li administra la teràpia. Consisteix a administrar-li al pacient un gen a través d'un vector (per exemple un virus), el qual ha de localitzar les cèl·lules a infectar.

El problema que presenta aquesta tècnica és que és molt difícil aconseguir que un vector localitzi a un únic tipus de cèl·lules diana.

- **Estratègia *ex vivo***: consisteix a extreure les cèl·lules que hem de reparar d'un pacient, reparar-les al laboratori i tornar-les a reimplantar en l'organisme de l'individu en qüestió.

Com que aquesta estratègia succeeix fora del cos del pacient, aquest tipus de teràpia és molt més fàcil de portar a terme i permet un control més gran de les cèl·lules infectades. Aquesta tècnica està gairebé completament reduïda a cèl·lules hematopoètiques, ja que són cèl·lules cultivables, constituint així un material trasplantable.



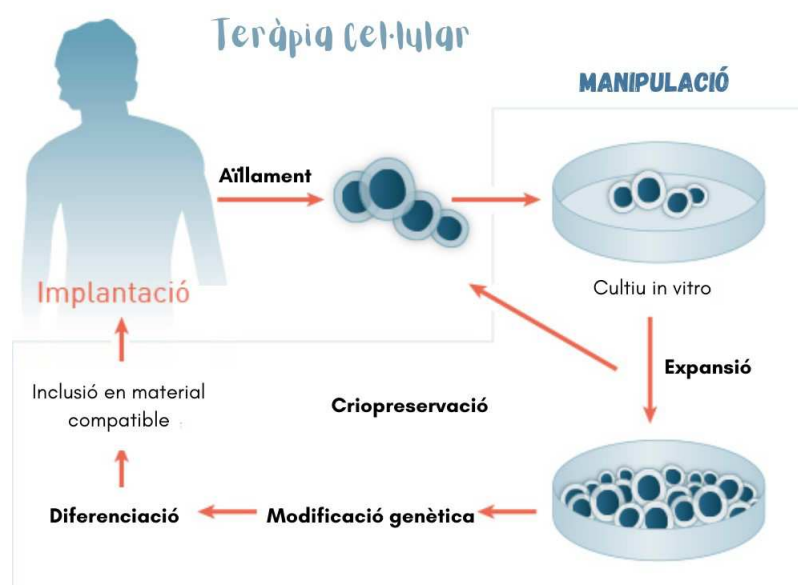
Il·lustració 8: estratègies de la teràpia gènica. Font: <https://www.fundacionmencia.org/es/enfermedades-geneticas/terapia-genica/>. Traduïda al català.



3.1.3.2- La teràpia cel·lular

Un altre objectiu de la medicina regenerativa és introduir directament cèl·lules amb l'objectiu de substituir les cèl·lules danyades o reemplaçar-ne la funció. La principal aproximació és l'ús de cèl·lules mare que, com s'ha explicat anteriorment, tenen la capacitat de dividir-se i de diferenciar-se en cèl·lules amb característiques concretes.

Segons la malaltia i el tipus de cèl·lula o teixit a reparar, hi ha moltes opcions, totes elles amb els seus avantatges i inconvenients. Per exemple, un dels principals inconvenients de l'ús de cèl·lules és que siguin reconegudes pel sistema immunitari com a entitats estranyes i en conseqüència eliminades, impeding així la seva acció. És per això que una alternativa és l'ús de cèl·lules pròpies, bé siguin cèl·lules mare obtingudes directament del pacient o desdiferenciades a partir de cèl·lules somàtiques⁹.



Il·lustració 9: procediment de la teràpia cel·lular. Font:

<https://www.fundacionmencia.org/es/enfermedades-geneticas/terapia-celular/>. Traduïda al català.

3.1.4- CONSIDERACIONS ÈTIQUES

La popularització de l'existència de les cèl·lules mare i els seus possibles usos en la medicina regenerativa han despertat un viu interès en la població i unes expectatives desmesurades de curació de totes o gairebé totes les malalties.

⁹ Cadascuna de les cèl·lules d'un organisme que componen els teixits i els òrgans.



Expectatives que sorgeixen del desig de trobar la solució màgica a tots els problemes de salut, i que han estat desafortunadament encoratjades per les intervencions d'algunes corporacions, així com per les expressions públiques de notables personatges tant del món de la política com de la ciència.

La medicina regenerativa és, i sobretot pot ser, la gran esperança terapèutica del segle XXI. El futur d'aquesta medicina es pot definir com «*el pas immediat dels tractaments mèdics*». Però aquestes pràctiques mèdiques impliquen problemes ètics que mereixen ser considerats. La bioètica es troba davant d'estudis i d'experiments no fàcilment comprensibles i amb notícies que provoquen un viu interès en l'opinió pública, per les esperances de curació davant malalties summament greus i pels debats davant els mitjans usats per obtenir cèl·lules mare.

Anteriorment en el punt **3.1.2.1.1**, s'ha classificat les cèl·lules mare segons la seva potencialitat. Per altra banda, d'una manera genèrica, les cèl·lules mare també són categoritzades segons el seu origen: des de cèl·lules extretes d'individus amb un suficient desenvolupament fisiològic (fetus, nens, adults), o des de cèl·lules obtingudes a través de la destrucció d'embrions. Les primeres reben el nom de **cèl·lules mare adultes**, i les segones són conegudes com a **cèl·lules mare embrionàries**. Podrien donar-se més possibilitats, per exemple, aconseguir cèl·lules mare des d'embrions sense destruir-los, o "reprogramar" cèl·lules mare adultes fins a convertir-les en cèl·lules mare embrionàries, etc.

Aquí es pot oferir un criteri que val, en general, per a qualsevol mena d'experimentació: *mai pot ser just un experiment que impliqui danys greus en els éssers humans que participin en aquest experiment*. Aquest criteri s'aplica en dues perspectives: no és correcte perjudicar (o fins i tot destruir) la vida d'un ésser humà amb vista a curar (potencialment) a un altre; i no és correcte posar en marxa un experiment potencialment terapèutic per a un malalt si els riscos de la mateixa són molt elevats, tant que arribarien a neutralitzar els beneficis esperats. Des d'aquesta perspectiva, mai serà just obtenir cèl·lules mare embrionàries des de la destrucció d'embrions. Tots aquells grups de pressió que demanen amb insistència que sigui possible usar els anomenats "embrions sobrants" estan defensant que uns éssers humans tinguin permís per



destruir i fer servir com si es tractés d'animals de laboratori a altres éssers vius, els més febles, els més fràgils, els més necessitats: els embrions. Segons el punt de vista de molts científics, és injusta qualsevol tècnica que intenti produir embrions humans simplement per a després utilitzar-los i destruir-los en diferents tipus d'experiments. La breu existència d'un embrió, intencionalment "fabricat" com no viable segons la tècnica utilitzada, no atorga cap permís per a emprar-lo com a objecte, com a material biològic d'interès per als laboratoris.

Respecte a les cèl·lules mare adultes, obtingudes d'éssers humans suficientment desenvolupats, hi ha moltes esperances i no existeixen objeccions ètiques greus, ja que en principi resultaria possible obtenir-les sense provocar danys en el donant.

3.2- LA REGENERACIÓ EN EL REGNE ANIMAL

3.2.1- QUÈ ÉS LA REGENERACIÓ?

La regeneració es defineix habitualment com la substitució de parts del cos perdudes per lesions. Per exemple, si perdem sang per una ferida, es regenera a través de l'activitat de cèl·lules mare hematopoètiques multipotents. Si s'elimina un lòbul d'un fetge de ratolí, els hepatòcits dels lòbuls restants proliferaran i regeneraran la massa perduda. Si s'amputen les extremitats anteriors d'un tritó, es regenerarà una nova extremitat amb músculs i ossos modelats, vascularitzats i innervats, mitjançant la formació d'un túmul de teixit proliferatiu anomenat **blastema**¹⁰. Tot i això, la regeneració segurament no apareix només després d'un trauma sinó que impregna i defineix la biologia quotidiana dels adults. La renovació del revestiment intestinal, la generació de noves neurones al cervell i el manteniment de la pell, els cabells i els ossos depenen de la regeneració contínua o cíclica.

Un objectiu clau dels estudis de la regeneració de teixits és obtenir coneixements que fomentin el nou camp ampli de la medicina regenerativa, que pot incloure pistes per estimular l'activitat de les cèl·lules mare.

¹⁰ Massa de cèl·lules capaç de creixement i regeneració dins d'òrgans o parts del cos.



3.2.2- LA MITOLOGIA DE LA IMMORTALITAT

Revisant el llarg camí en el temps d'evolució de la medicina, ens trobem amb fets històrics que van establir les bases per al que avui en dia anomenem **medicina regenerativa**.

La generació artificial de teixits, òrgans o fins i tot organismes vius complexos ha estat, a través de la història, un desig inabastable dels éssers humans. Potser una de les figures que millor reflecteix aquest desig d'immortalitat i regeneració d'òrgans va ser Prometeu, tità de la mitologia grega.

El mite del gran Tità Prometeu, tal com va introduir Hesíode a la seva teogonia (segle VIII aC), proporciona una icona per a la medicina regenerativa. Després que Prometeu robés foc (símbol de la civilització i la tecnologia) de l'Olimp per donar-lo a la humanitat, va rebre un cruel càstig. Júpiter el va fer encadenar a les muntanyes dels Carpats¹¹, on una àguila anomenada Ethon li recollia el fetge cada dia, que al seu torn es regenerava durant la nit.



Il·lustració 10: “Prometeu encadenat”, de Rubens i Snyders. Font:

<http://www.philamuseum.org/collections/permanent/104468.html>

La seva tortura va durar trenta mil anys fins que va ser alliberat per Hèrcules. Els antics grecs eren conscients de la capacitat regenerativa del fetge, per això el van anomenar **hēpar** (ἥπαρ) i que alhora deriva de **hēpaomai** (ἥπαομαι), que significa *reparable*, ja que el fetge pot regenerar-se per si sol espontàniament en cas de lesió.

L'*Hidra de Lerna* és una altra de les històries de la mitologia grega on la regeneració n'és present. Hèrcules, en una de les seves històries, es va barallar amb el monstre Hidra; era una condició per poder purificar-se. Era un monstre de la mitologia amb forma de serp aquàtica que posseïa molts caps. Es relata que Hèrcules tallava tots els caps de l'hidra perquè intentava matar el monstre, però quan ho feia, els caps es multiplicaven. Perquè això no succeís li va

¹¹ Constitueixen la part oriental del sistema muntanyós central d'Europa, que comprèn també els Alps, que en serien la part occidental.



cauteritzar totes les ferides dels colls tallats, d'aquesta manera va evitar que es regeneressin.



Il·lustració 11: "Hèrcules i l'Hidra de Lerna", de Gustave Moreau. Font:

https://es.wikipedia.org/wiki/Hidra_de_Lerna#/media/Archivo:Gustave_Moreau_003.jpg

Per tant, és evident que la humanitat segueix l'intent de regeneració des de l'antiguitat. El somni de dominar la regeneració és una ambició primordial, com volar o comunicar-se a distància, i l'home no podrà parar de pensar-hi fins que no domini aquest coneixement.

3.2.3- HISTÒRIA DE LA REGENERACIÓ

La primera persona que va realitzar estudis sobre la regeneració va ser **René Antoine Réaumur** l'any 1712. Es va centrar en la capacitat que tenen els crancs de riu per regenerar-se. A l'Acadèmia de Ciència de París existeix registre d'investigacions procedents de **Melchisedech Trevenot** el 1686 i de **Claude Perrault** l'any 1688 encaminats a la regeneració de la cua de les sargantanes.

Des de l'any 1744, la regeneració va ser estudiada amb més notorietat gràcies als experiments d'**Abraham Trembley**. Aquest va intentar desxifrar si les hidres eren animals o plantes, sent pioner en experiments sobre zoologia. Per experimentar va haver de tallar-les i d'aquesta manera va comprovar que en el cas de ser un animal no es regeneraria, però en el cas de ser una planta si ho faria. D'aquesta manera va comprovar que l'hidra tenia un potencial enorme de regeneració, de manera que era una planta, però observant més acuradament va afirmar que es tractava d'un animal. Així mateix va demostrar que tallant l'hidra es generaven organismes sencers provinents dels seus trossos i, a més, en fer talls parcials d'un dels organismes regeneratius, es regenerava al seu torn una altra hidra amb diversos caps, igual que el monstre de la mitologia grega.



L'any 1744, **Charles Bonnet**, animat pels descobriments de **Réaumur** i **Trembley**, va observar la capacitat regenerativa que tenien els cucs de terra. L'any 1768, **Lazzaro Spallanzani** també va estudiar la regeneració de cucs (aquàtics), dels caragols, capgrossos, gripaus, llimacs, granotes i salamandres juvenils. Les investigacions de Spallanzani fetes amb vertebrats van ser impactants, ja que van permetre pensar en l'èxit sobre la possibilitat de regeneració en éssers humans.

John Todd va fer una anàlisi de la participació que tenien els nervis en el procés de regeneració d'extremitats i de la cua de salamandres. Tanmateix, el seu descobriment no va adquirir rellevància fins al segle XX.

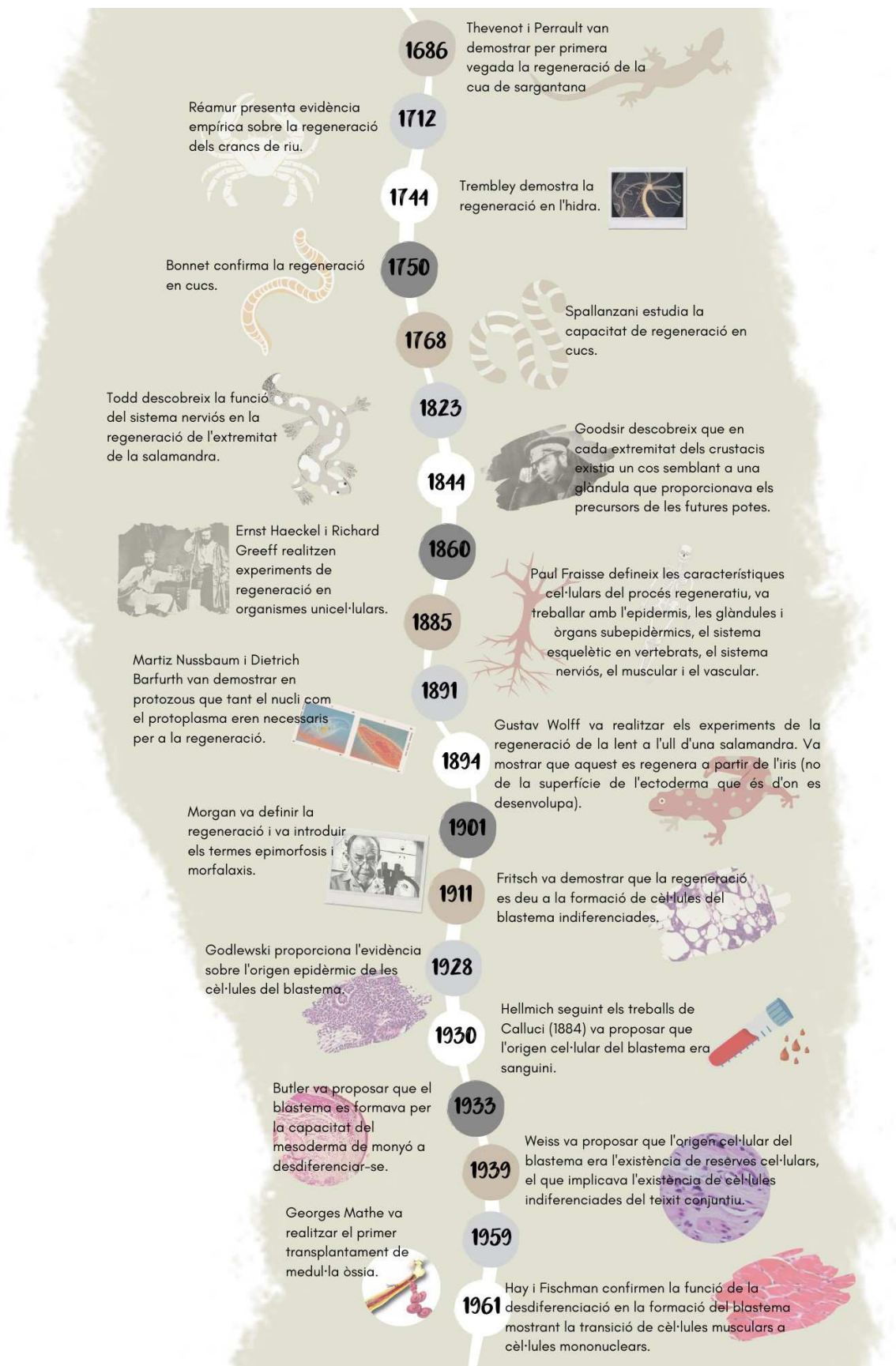
A principis de segle XX, i gràcies a la gran quantitat de dades que ja s'havien difós sobre regeneració, **Thomas Morgan** es va dedicar a definir la regeneració com la millor opció per reemplaçar parts perdudes i, fins i tot, la idea de desenvolupar tot l'organisme humà a partir d'una sola part. Per fer-ho va encunyar dos tipus de recuperació, la **morfal·laxis** i l'**epimorfosi**. D'una banda, Morgan va fer la definició de la morfal·laxis com la forma de recuperar una part o tot l'organisme a través de remodelar romanents del mateix cos. Per altra banda, va definir epimorfosi com la mateixa recuperació però amb una estructura nova mitjançant un microambient a la zona de dany, que la va anomenar més tard blastema.

Sobre la meitat del segle XX es van anar fent més selectes les hipòtesis sobre com utilitzar la capacitat regenerativa en diverses classes d'animals. No obstant això, no va ser fins a arribar a la segona meitat del segle quan les hipòtesis van ser refutades per les tècniques noves.

Les qüestions centrals en la investigació sobre regeneració segueixen sent les mateixes que fa un segle: primer, què defineix i controla el potencial regeneratiu? En segon lloc, quines són les fonts cel·lulars de regeneració? En tercer lloc, quins factors inicien la regeneració? I, finalment, quins senyals controlen la proliferació i l'estructura durant la regeneració?



3.2.3.1- Línia del temps



Il·lustració 12: investigacions sobre regeneració al llarg dels anys. Font: pròpia.



3.2.4- CAPACITAT REGENERATIVA

Un misteri de la regeneració és la distribució capritxosa per la natura d'aquesta propietat. Hi ha una sorprenent jerarquia del potencial regeneratiu entre els animals i els sistemes d'òrgans. Les planàries i l'hidra són a la part superior d'aquesta jerarquia, amb la capacitat de renovar la totalitat d'animals a partir de peces petites del cos, o fins i tot un petit nombre de cèl·lules dissociades i reagregades. Són, en essència, animals immortals.

Cap animal pot sobreviure sense una capacitat regenerativa o d'autorenovació. No obstant això, molts teixits de mamífers com el múscul cardíac, la medulla espinal i els principals apèndixs tenen una capacitat regenerativa sorprenentment escassa.

És evident que els teixits han de ser competents a nivell cel·lular i molecular per fer créixer estructures amb patrons genètics¹² després d'una lesió. Per tant, l'etapa més primerenca d'una seqüència d'esdeveniments regeneratius és aconseguir o mantenir teixits competents com a estructura adulta intacta per respondre a lesions amb una regeneració adequada. Potser sorprenentment un determinat teixit competent pot mostrar diferències no només entre filums d'animals, on probablement són responsables diferències significatives genèticament, sinó també en associació amb els canvis normatius i epigenètics que es descriuen a continuació.

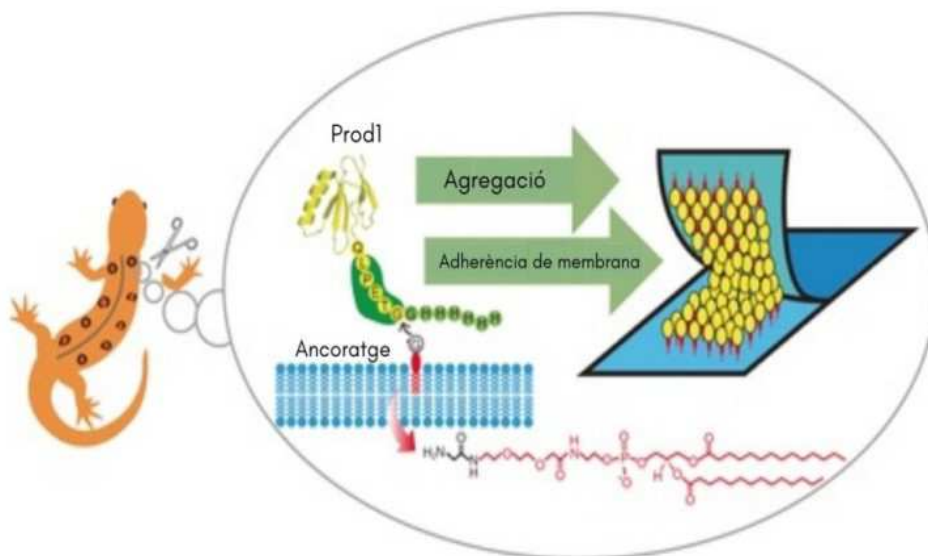
3.2.4.1- Gens de regeneració

Que la capacitat regenerativa s'ha perdut ocasionalment durant l'evolució en diverses espècies, en lloc de guanyar-la, és un concepte relativament ben acceptat. Tot i això, la base de les diferències regeneratives entre organismes és poc coneguda.

Una possibilitat és que certs gens estiguin presents i siguin funcionals en una espècie altament regenerativa i no en una espècie poc regenerativa. Fins ara s'ha informat de proves d'aquest model per a un sol gen: **Prod1**, implicat en la regeneració de les extremitats de salamandra. Sembla ser un gen específic de salamandra no representada en genomes de peixos o mamífers.

¹² Conjunt de gens que configuren una característica distintiva a nivell dinàmic o estructural d'un ésser viu.





Il·lustració 13: paper de l'ancoratge de membrana Prod1 en la regeneració de les extremitats de salamandra.

Font: <https://onlinelibrary.wiley.com/cms/asset/25788185-846b-4c01-a98f-dfc17e1080dc/ange201609703-toc-0001-m.png>. Traduïda al català.

Un suggeriment alternatiu és que, en organismes amb alta capacitat regenerativa, determinats gens conservats filogenèticament només funcionen durant la regeneració.

Per exemple, en el peix zebra s'han realitzat diversos cribratges¹³ per identificar les mutacions condicionals en gens que tenen un paper essencial tant durant el desenvolupament embrionari com en la regeneració de les aletes amputades dels adults. Els resultats d'una d'aquestes proves van suggerir que el gen **fgf20a** del lligand **Fgf** que s'indueix poc després de l'amputació, podria funcionar únicament o principalment en la regeneració de teixits.

De fet, els efectes d'una mutació nul·la del gen *fgf20a* sobre el desenvolupament embrionari del peix zebra van ser insignificants en comparació amb els seus efectes sobre la regeneració. Una interpretació d'aquests descobriments és que el gen *fgf20a* s'ha conservat específicament pel seu paper en la regeneració durant l'evolució del peix zebra. No obstant això, és possible que el gen *fgf20a* tingui rols menors durant l'embriogènesi.

¹³ Recerca sistemàtica indiscriminada que s'aplica a un conjunt d'elements per a descobrir-hi els que es troben afectats d'alguna particularitat.



Els futurs cribratges genètics¹⁴ del peix zebra poden revelar exemples addicionals amb els quals examinar més la idea dels gens específics de la regeneració.

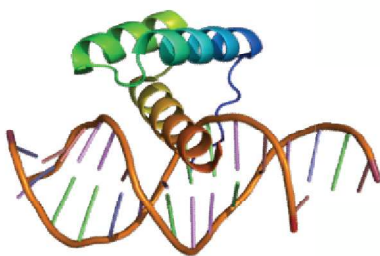


Il·lustració 14: regeneració de l'aleta del peix zebra en diverses setmanes.

Font: <https://www.nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Documents/fact-sheet-regeneration-spanish.pdf>

3.2.4.2- Creixement, envelliment i capacitat regenerativa

Els nens mostren una capacitat millorada per fer créixer la punta perduda dels dits, i els ratolins fetals renoven les puntes dels dígits molt més ràpidament que els animals madurs. En aquests exemples la regeneració es pot produir si l'amputació es produeix dins de la lúnula unguial. En ratolins, aquesta àrea té un domini d'expressió de la proteïna Msx1¹⁵ (il·lustració 15), un factor de transcripció que mostra la regulació de la regeneració conjuntament amb BMPs¹⁶ (il·lustració 16).



Il·lustració 15: proteïna Msx1. Font: https://es.wikipedia.org/wiki/MSX1#/media/Archivo:Protein_MSX1_PDB_1iq7.png



Il·lustració 16: proteïnes BMP1 i BMP6. Fonts: https://en.wikipedia.org/wiki/Bone_morphogenetic_protein_1#/media/File:3edg.png
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/bf/Protein_BMP6_PDB_2QCW.png

¹⁴És una tècnica experimental usada per identificar i seleccionar individus que posseeixen un fenotip d'interès en una població mutagenitzada.

¹⁵Aquesta proteïna pertany a la família de gens homeòtics de segmentació muscular, i actua com un repressor transcripcional durant el procés d'embriogènesi per mitjà d'interaccions amb components del complex de transcripció i amb altres hemoproteïnes.

¹⁶Les proteïnes morfogenètiques de l'os són factors de creixement que pertanyen a la família dels factors de creixement transformants TGF-beta (TGF-β), una superfamília de proteïnes amb la capacitat d'induir fortament la formació d'os nou, cartílag i teixit conjuntiu.



Fins i tot hi ha evidències recents que els ratolins fetals poden regenerar les cèl·lules del múscul cardíac, mentre que, per contra, es produeix poca o cap regeneració després de lesions cardíques en mamífers de ratolins adults. Se sospita que, com que els teixits embrionaris o juvenils dels ratolins fetals encara estan en fase de creixement, podrien tenir un accés més fàcil als programes embrionaris necessaris per a la regeneració que no pas en adults que han estat en repòs durant mesos o anys.

Aquesta possibilitat és particularment interessant si es considera que molts vertebrats altament regeneratius com les salamandres continuen creixent durant un període prolongat de la seva vida adulta. Tot i que són necessaris més experiments, inclosos estudis funcionals i comparacions més precises amb les estructures de mamífers corresponents, és fascinant postular que la capacitat regenerativa és almenys, en part, una funció de l'accessibilitat als programes moleculars que normalment s'utilitzen per al creixement i el manteniment de l'adult.

De la mateixa manera, és sorprenent fins a quin punt el procés d'envelliment afecta la capacitat regenerativa dels teixits adults. Actualment, està clar que molts teixits de mamífers presenten una disminució amb l'edat en la renovació homeostàtica o la regeneració induïda per lesions. Es creu que aquests canvis relacionats amb l'edat en la capacitat regenerativa contribueixen a la malaltia i al declivi. Per tant, les noves idees sobre els mecanismes i la capacitat regenerativa tindran un enorme impacte en la interpretació i el canvi de la biologia de l'envelliment.

3.2.5- FONTS CEL·LULARS DE REGENERACIÓ

Per entendre qualsevol sistema regenerador és essencial delimitar els orígens cel·lulars dels teixits renovats. Els mecanismes que proporcionen la font cel·lular per a la regeneració es poden classificar generalment com a **cèl·lules mare** o **cèl·lules progenitores**, o bé que requereixen la **desdiferenciació** o la **transdiferenciació** de cèl·lules dins del teixit.



3.2.5.1- Regeneració basada en cèl·lules mare

L'activació de cèl·lules és la forma més popular de generar cèl·lules noves; és raonable suposar que l'abundància de cèl·lules mare, en certa manera, reflecteix la capacitat regenerativa. L'*Hydra* i el *Xenopus laevis* posseeixen un gran nombre de cèl·lules mare pluripotents, multipotents o unipotents. No en va, tots tenen una alta capacitat regenerativa. Les **planàries**, els éssers vius regeneratius que posteriorment s'estudiaran en el treball, mostren possiblement l'exemple més ben entès de regeneració basada en cèl·lules mare. Aquests mecanismes poden renovar per homeòstasi¹⁷ un animal sencer en dues setmanes o regenerar animals sencers després de repetides amputacions. Les seves cèl·lules mare es coneixen com a **neoblasts**, i generalment es classifiquen pel seu baix contingut citosòlic i la seva propietat com a úniques cèl·lules proliferants de l'organisme.

En els mamífers adults es conserva preferentment un nombre reduït de cèl·lules mare específiques en determinats teixits. Per exemple, la pell humana i els sistemes sanguinis tenen la capacitat de regenerar-se, cosa que es deu principalment a la reserva de cèl·lules mare epidèrmiques a la pell i de cèl·lules mare hemopoètiques a la medul·la òssia. Malauradament, la majoria dels teixits adults de mamífers tenen poques o cap cèl·lula mare resident per afavorir la regeneració. Aquest és probablement un dels principals factors limitants de la regeneració.

3.2.5.2- Desdiferenciació i transdiferenciació

Diversos teixits es regeneren mitjançant mecanismes que no semblen requerir una cèl·lula mare multipotent o una cèl·lula progenitora no diferenciada. Els escenaris poden implicar processos coneguts com a **desdiferenciació** i **transdiferenciació**.

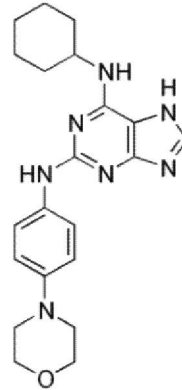
Actualment, l'ús del terme **desdiferenciació** es refereix a una reducció de les propietats moleculars i/o funcionals d'un tipus cel·lular diferenciat. Aquesta reducció pot ser menor i transitòria, afectant uns quants gens claus o, de manera més dramàtica, pot aconseguir la multipotència. De fet, estudis

¹⁷ Tendència a mantenir l'equilibri i l'estabilitat interna en els diferents sistemes biològics.



recents han demostrat clarament que les cèl·lules diferenciades es poden tornar a desdiferenciar en cèl·lules mare pluripotents de les quals es poden derivar animals complets.

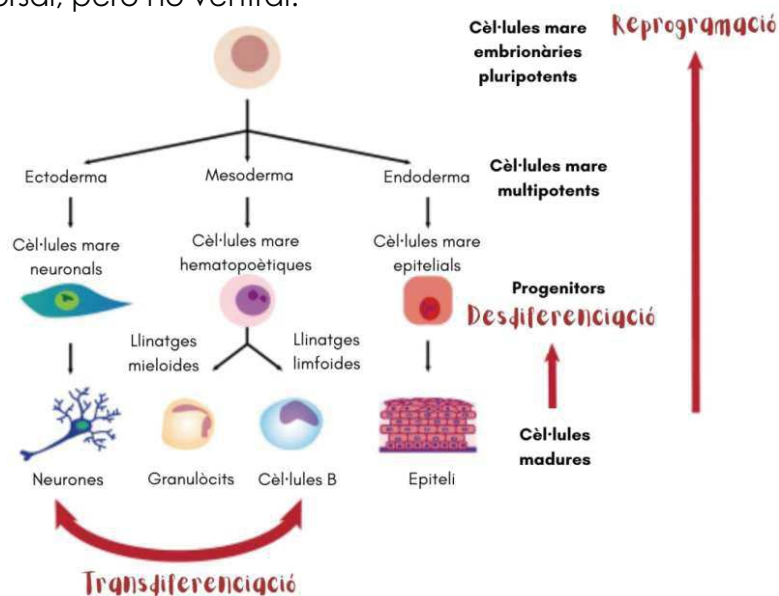
Aquest procés és possible gràcies a una molècula sintètica anomenada *reversina* (il·lustració 17) que pot induir a una cèl·lula experimentar desdiferenciació per anar cap enrere del desenvolupament del seu estat actual, per formar la seva pròpia cèl·lula precursora.



Il·lustració 17: estructura molecular de la reversina, molècula que fa possible la desdiferenciació. Font:

<https://ca.wikipedia.org/wiki/Reversina#/media/Fitxer:Reversine.png>

Un fenomen regeneratiu relacionat amb la desdiferenciació és la **transdiferenciació**, que té lloc quan una cèl·lula que no és una cèl·lula mare es transforma en un altre tipus diferent de cèl·lula, o quan una cèl·lula mare ja diferenciada crea cèl·lules fora de la seva ruta de diferenciació ja establerta. La transdiferenciació té lloc en pocs casos específics de la naturalesa. Un exemple clàssic de transdiferenciació és la sorprenent regeneració en tritons adults després de la dissecció del cristal·lí¹⁸. En aquest sistema, una nova lent funcional emergeix en esdeveniments de transdiferenciació del teixit de l'iris pigmentat dorsal, però no ventral.



Il·lustració 18: transdiferenciació, desdiferenciació i reprogramació. Font: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128122587000046>. Traduïda al català.

¹⁸ És un component de l'ull amb forma de lent biconvexa que està situat rere l'iris i davant de l'humor vitri.



3.2.6- INICIACIÓ I FOCALITZACIÓ DE LA REGENERACIÓ

En els teixits que són competents per a la regeneració s'han d'alliberar senyals que identifiquin l'àrea correcta perquè tinguin lloc esdeveniments regeneratius i dirigeixin les fonts cel·lulars properes perquè se sotmetin a programes regeneratius. Com es descriu a continuació, s'han sospitat i en alguns casos s'han identificat mecanismes que operen localment o a distància que estimulen la regeneració. Aquesta és una àrea important d'investigació perquè aquests senyals primerencs tenen el potencial d'impulsar el procés regeneratiu.

3.2.6.1- Estímuls regeneratius locals

El mecanisme més senzill que un es pot imaginar per iniciar la regeneració és que un senyal o senyals crítics s'alliberin localment després d'una lesió que pot estimular la regeneració en els teixits preservats. Aquest paradigma s'ha estudiat en molts teixits de models de laboratori, tant d'invertebrats com de vertebrats. La regeneració de les extremitats en els urodels¹⁹, com les salamandres o els tritons, i la regeneració de les aletes en els teleostis²⁰, com el peix zebra, han estat sistemes particularment atractius, ja que les altes capacitats de regeneració en aquests apèndixs contrasten marcadament amb les extremitats dels mamífers.

Durant molts anys hem sabut que les extremitats dels amfibis i les aletes dels teleostis inicien la regeneració mitjançant la curació epidèrmica de la ferida en qüestió de minuts o hores després del trauma. A mesura que aquesta epidermis de regeneració madura en una estructura de múltiples capes, comença a secretar factors crítics per organitzar el mesènquima²¹ subjacent en un blastema (il·lustració 19). Els passos que donen lloc a la formació del blastema són específics de les extremitats regeneratives i, per tant, són clau per a la capacitat regenerativa. S'han identificat diversos factors de desenvolupament en apèndixs d'amfibis i peixos que s'expressen molt aviat després d'una lesió, i l'activitat és crítica per a la formació del blastema

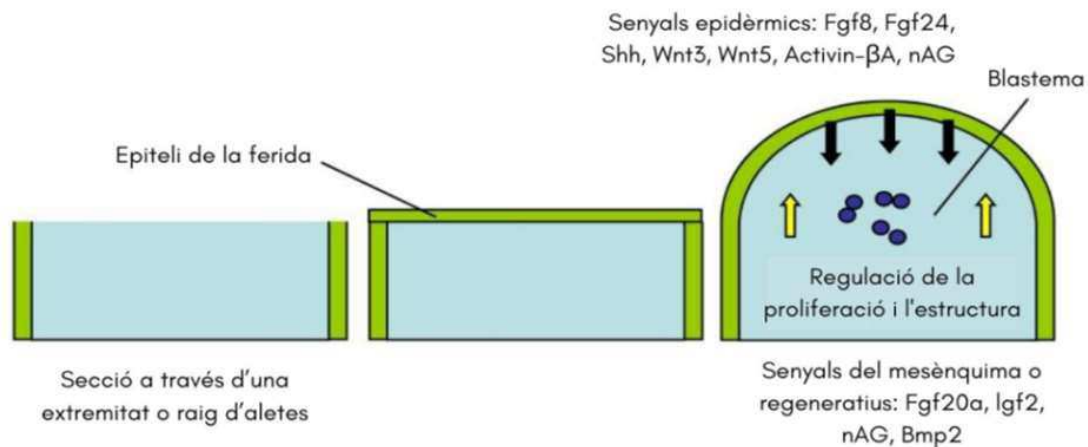
¹⁹ Ordre d'amfibis de la subclasse dels lepospòndils, de cos allargat i una cua molt desenvolupada.

²⁰ Infraclasse de peixos ossis actinoptergis que inclou el 96% de totes les espècies de peixos existents.

²¹ Tipus de teixit connectiu lax indifferenciat que deriva majoritàriament del mesoderma, encara que alguns deriven d'altres capes germinatives.



(il·lustració 19). Per exemple, en la regeneració de les aletes de peix zebra, aquests senyals inclouen el gen **fgf20a**, certs lligands **Wnt** (que regulen la regeneració de les extremitats dels vertebrats) i **Activin β -A**.



Il·lustració 19: senyals que inicien la regeneració- Senyalització durant la formació de blastema. Font: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069856/>. Traduïda al català.

Després de l'amputació d'una aleta de peix zebra o una extremitat de salamandra, un epiteli de la ferida cobreix ràpidament el monyó de l'apèndix i madura en una estructura de senyalització paracrina²² clau per al blastema. Se sintetitzen múltiples factors en l'epidermis que són importants per a l'inici i/o regulació de la proliferació del blastema, mentre que altres factors semblen enviar senyals des d'estructures subjacents com el blastema o el nervi a l'epidermis.

Recentment han sorgit altres mecanismes que estimulen la regeneració local. L'estrès cel·lular local o la mort tenen sentit com a senyals per instruir el reemplaçament regeneratiu, ja que és probable que els senyals estiguin restringits en àrees de necessitat.

Descobriments recents han demostrat com les cèl·lules apoptòtiques estan associades i, fins i tot, poden estimular esdeveniments regeneratius propers (il·lustració 20). A l'intestí mitjà de la *Drosophila* adulta alguns científics van identificar un elegant mecanisme pel qual els enteròcits parenquimatosos que experimenten apoptosi²³ alliberen proteïnes anomenades **citocines**²⁴ que activen les cèl·lules mare intestinals properes, que es divideixen i generen nous

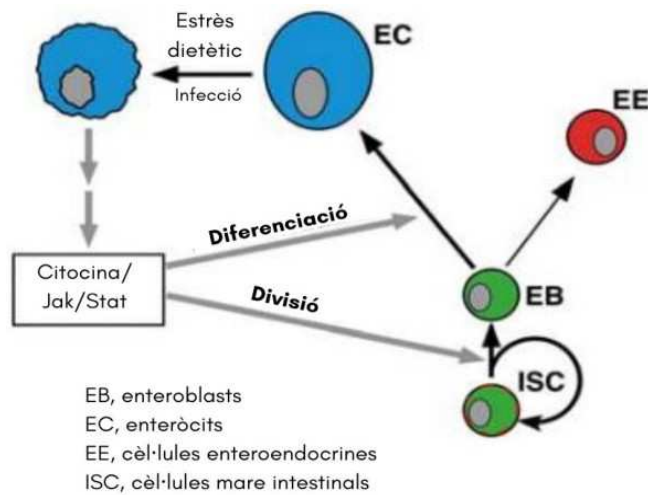
²² Forma de senyalització cel·lular en la qual una cèl·lula secreta una molècula de senyalització que induïx canvis en les cèl·lules properes, alterant el comportament o la diferenciació cel·lular d'aquestes cèl·lules.

²³ És una forma de mort cel·lular programada en els organismes pluricel·lulars.

²⁴ Són petites proteïnes que són essencials per controlar el creixement i l'activitat d'altres cèl·lules del sistema immunitari i les cèl·lules sanguínies.



enteròcits. D'aquesta manera, un teixit amb un alt recanvi com l'epiteli intestinal té un mecanisme resistent per a la substitució regenerativa.



Il·lustració 20: senyals que inicien la regeneració- Model de senyalització regenerativa a l'intestí mitjà de *Drosophila*.

Font:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069856/>. Traduïda al català.

Enteròcits (EC) que experimenten estrès o que pateixen la mort cel·lular alliberen citocines per activar la producció d'enteròcits de reemplaçament i cèl·lules enteroendocrines de reemplaçament (EE) per part de cèl·lules mare intestinals (ISC) i progenitors d'enteroblasts (EB), mitjançant l'activació de la senyalització Jak/Stat en aquests tipus de cèl·lules progenitores.

3.2.7- CONTROL DE LA PROLIFERACIÓ I PATRONS

Quan un teixit és competent per a la regeneració i s'estimula la font cel·lular correcta en la ubicació correcta, s'ha de regular meticulosament la regeneració de manera que només es reemplaçin les estructures adequades. Com tots els exemples d'organogènesi, aquests esdeveniments requereixen mitògens i senyals de patrons genètics, així com algun mecanisme que detecta l'escala per frenar i acabar amb el procés.

3.2.7.1- Mitògens i patrons genètics

Durant la regeneració d'un adult, les molècules importants per al desenvolupament embrionari tornen a ser requerides. La gran quantitat d'informació mecanicista obtinguda dels estudis del desenvolupament de les extremitats durant els últims quinze anys ha revelat molts factors candidats amb funcions potencials durant la regeneració de les extremitats. Per exemple, factors com Fgfs, Wnts, àcid retinoic²⁵ i BMP que són clau per al creixement de

²⁵ Metabòlit de la vitamina A que intervé en les funcions de la vitamina A requerida per al creixement i el desenvolupament dels animals cordats (inclou des dels peixos als humans).



l'extremitat embrionària semblen exercir efectes similars sobre l'extremitat adulta en regeneració o el blastema d'una aleta.

No obstant això, el creixement regeneratiu dels teixits adults no és estrictament una repetició del desenvolupament embrionari. De fet, hi ha diferències clau entre el desenvolupament embrionari i la regeneració que val la pena assenyalar. Per exemple, un òrgan lesionat pot tenir un efecte sobre altres teixits no lesionats, o fins i tot ser afectat per aquests teixits. No obstant això, només l'òrgan lesionat és susceptible de senyals de desenvolupament que augmenten la massa durant la regeneració, mentre que els teixits no lesionats conserven la seva grandària. Per contra, els òrgans embrionaris es desenvolupen simultàniament i guanyen massa a mesura que creix l'animal, encara que per mecanismes específics dels òrgans. A més, la font de divisió de les cèl·lules és diferent: un òrgan adult es regenera a partir de cèl·lules adultes que s'han mantingut homeostàticament durant mesos o anys, mentre que els teixits embrionaris es desenvolupen típicament a partir de camps de cèl·lules progenitores no tan allunyades en el temps de la cèl·lula animal unicel·lular fertilitzada.

La qüestió de com es determinen la proporció i la forma correctes és un dels aspectes més fascinants i poc compresos de la regeneració. Ha d'haver-hi una **memòria posicional** mitjançant la qual les cèl·lules adultes conservin la capacitat de desenvolupament per construir parts d'òrgans de les proporcions exactes, substituint només el que es va perdre.



3.3- LES PLANÀRIES COM A SISTEMES MODEL PER ESTUDIAR LA REGENERACIÓ

Dins del regne animal hi trobem les **planàries**, un grup de “cucs plans” inofensius de vida lliure, tot i que disten molt del que realment és un cuc, des d'una perspectiva filogenètica- evolutiva i inclusivament morfològica- sent aquesta una conceptualització molt poc rigorosa. Tradicionalment corresponien al subordre **Tricladida** de la classe **Turbellaria**, de manera que també es coneixen com a turbel·laris, i aquests constitueixen una de les subdivisions tradicionals del filum dels **platihelminths**²⁶. No obstant això, amb el pas del temps i del desenvolupament de la taxonomia, la classe *Turbellaria* ha estat desconsiderada i avui en dia les planàries es consideren un grup parafilètic²⁷ que inclou platihelminths no estrictament paràsits.

De tots els platihelminths de vida lliure, les planàries són probablement el grup més conegut per un parell de motius. Per una banda, perquè són relativament fàcils de trobar en rieres i rierols sota les pedres, ja que es tracta d'uns macroinvertebrats²⁸. Però, com s'ha esmentat anteriorment, la característica més impactant de les planàries és la seva gran capacitat de regeneració, que els permet regenerar qualsevol estructura del seu cos en un període curt de temps. L'any 1814, John Graham Dalyell va descriure les planàries com a **“gairebé immortals sota la fulla del ganivet”** (*Dalyell, 1814*). Tanmateix, ha estat en els darrers quaranta anys quan les eines genètiques han permès comprendre el mecanisme subjacent a aquesta plasticitat.

Avui en dia sabem que aquesta sorprenent capacitat de regeneració de les planàries, que veurem en deteniment més endavant, es basa en la presència d'una enorme població de cèl·lules mare pluripotents adultes, els neoblasts, que es distribueixen per tot el cos planari i poden donar lloc a qualsevol tipus de cèl·lula planària. Però no només requereixen cèl·lules mare, sinó que també han de comunicar-se entre elles per instruir el seu destí; saber si han de proliferar, morir o convertir-se en neurona.

²⁶ **Platyhelminthes**- *platy* (pla) i *helminth* (cuc).

²⁷ En filogènia, dit d'una agrupació taxonòmica que conté exclusivament espècies que comparteixen un antecessor comú, però que no engloba totes les espècies que en descendeixen.

²⁸ Són bons indicadors de qualitat biològica perquè són fàcils de mostrejar i tenen una identificació taxonòmica relativament senzilla.



Recentment les planàries han sorgit com un model atractiu per estudiar la regeneració. Aquests animals es consideren plaques *in vivo* durant les quals podem estudiar el comportament i les característiques de les cèl·lules mare al seu propi nínxol. Una varietat de característiques com ara la simplicitat i la fàcil manipulació experimental que converteixen aquests animals en un model extraordinari per a la investigació de la medicina regenerativa.

El més impressionant és que tots els mecanismes genètics i moleculars que se sap que són importants per a la regeneració planària es conserven en tots els animals, ja que la forma de comunicar-se entre les cèl·lules es conserva evolutivament. Així, comprenent la regeneració de les planàries també podem anar més enllà per comprendre per què els humans no ho podem fer.

3.3.1- FILOGÈNIA I BIODIVERSITAT

Com s'ha esmentat abans, les planàries són un grup de cucs amb una arquitectura corporal aplanada que pertanyen al fílum *Platyhelminthes*, dins del qual formen un clade²⁹ evolutiu diferent, de l'ordre *Tricladida* (il·lustració 21). Al seu torn, els platihelmints s'agrupen dins del superfílum *Lophotrochozoa/Spiralia*, juntament amb, per exemple, sangoneres, cucs de terra i caragols.

Els platihelmints són un dels grups més primitius i més abundants arreu del món. Aquests constitueixen un fílum d'animals invertebrats els quals foren els primers de desenvolupar la **simetria bilateral**. Això significa que tenen un eix longitudinal que separa dues parts simètriques del cos, on els òrgans dobles estan situats simètricament a ambdues bandes, i els òrgans dels quals solament n'hi ha un se situen principalment a la zona central.

Com els altres bilaterals, els platihelmints també són **triploblàstics**, és a dir, tenen els tres fulls embrionaris a partir dels quals es desenvolupen els diferents òrgans de l'animal: l'ectoderma, el mesoderma i l'endoderma. Però a diferència de la majoria de triploblàstics, no tenen cavitat general i l'estructura del cos és acelomat, és a dir, el mesoderma no s'organitza mai en cavitats tancades. Per això, l'espai entre l'ectoderma i l'endoderma és ple d'un teixit

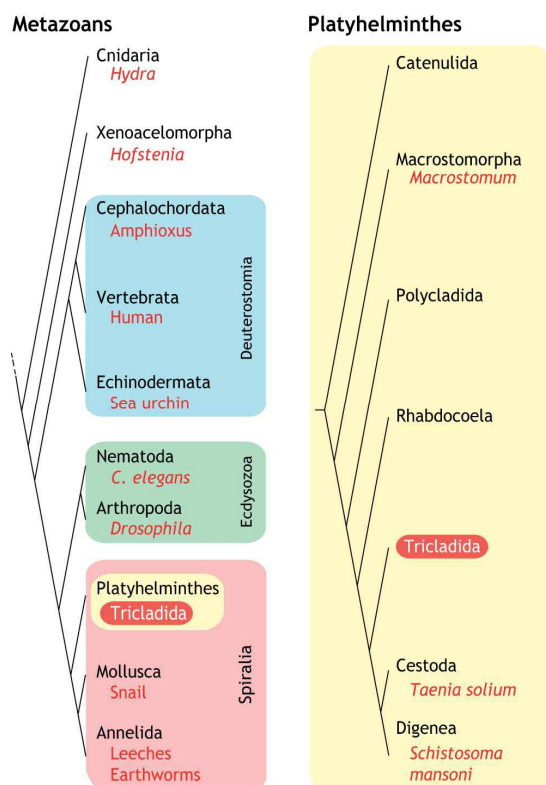
²⁹ En taxonomia, grup monofilètic compost per un tàxon ancestral i tots els descendents d'aquest avantpassat.



mesodèrmic denominat **mesènquima** en el qual estan incrustats els òrgans interns.

En canvi, a diferència d'altres bilaterals, no tenen cavitat corporal, ni òrgans circulatoris ni respiratoris especialitzats, fet que els limita a formes aplanades que permeten el pas d'oxigen i nutrients a través dels seus cossos per difusió.

Els platihelminths presenten diferències morfològiques i fisiològiques depenent del mitjà que habitin, ja que els seus cossos estan totalment adaptats als diferents hàbitats. És per això que es distingeixen dos tipus de forma de vida: els **de vida lliure**, com per exemple les planàries, i els **paràsits**, com per exemple la tênia. Aquests es diferencien perquè els platihelminths de vida lliure normalment presenten un cert grau de cefalització³⁰ i de fet són els animals més senzills en presentar aquesta peculiaritat. Aquesta zona similar a un cap és on es troba el cervell primitiu de l'animal. No obstant això, els platihelminths que són paràsits no presenten aquesta cefalització, i en el seu lloc presenten certs òrgans i apèndixs com ganxos i ventoses que els permeten subjectar-se als seus hostes.



Il·lustració 21: filogenia planària. Font: <https://journals.biologists.com/dev/article/146/17/dev167684/222983/Model-systems-for-regeneration-planarians>

- Esquema esquerre: relació filogenètica simplificada entre els cucs plans (filum *Platyhelminthes*) i els principals grups taxonòmics del *Metazoa*. Les caixes destaquen els clades més importants. El text vermell indica representants d'espècies conegudes (models) de grups específics.
- Esquema dret: relació filogenètica simplificada entre planàries (ordre *Tricladida*) i altres grups taxonòmics rellevants dins dels cucs plans.

³⁰ És la concentració del sistema nerviós central (òrgans sensorials) a la part anterior de l'animal, originant el cap, per així poder enfrontar-se al medi de manera més eficient.



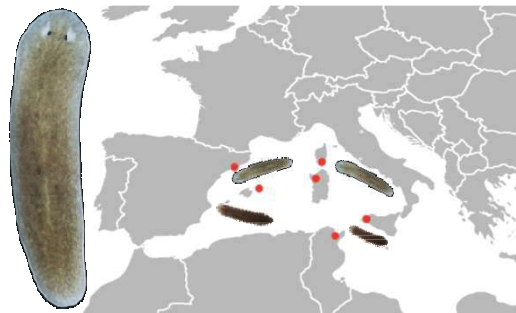
Existeixen centenars d'espècies planàries a tot el món en hàbitats marins, d'aigua dolça o terrestres, però en general viuen en medis aquàtics perquè depenen estrictament de la humitat per mantenir l'equilibri dels seus processos vitals. S'estenen pels tres subordres taxonòmics: Maricola, Cavernicola i Continenticola.

Les habilitats regeneratives de les espècies planàries varien molt, des de la regeneració robusta de tot el cos, com es pot observar a *Schmidtea mediterranea* o *Dugesia japonica*, fins a capacitats regeneratives anatòmicament limitades (per exemple, sense regeneració del cap a la meitat del cos posterior), tal com es veu a *Dendrocoelum lacteum*, o fins i tot la gairebé absència de regeneració observada a *Bdelloura candida* i altres planàries marines.

Dins del subfílum *Turbellaria*, les dues espècies que han disposat de la major part de la llum científica fins ara han estat l'espècie *Schmidtea mediterranea* i l'espècie *Dugesia japonica*. Tot i que presenten diferències notables entre elles, els resultats obtinguts en una espècie solen ser extrapolables en l'altra. Per aquesta raó, la part pràctica d'aquest treball s'aprofundirà en l'estudi de l'espècie *Schmidtea mediterranea*, model pels estudis de regeneració i desenvolupament de teixits.

3.3.1.1- Schmidtea mediterranea

Schmidtea mediterranea és una espècie de triclàdida d'aigua dolça que es troba al sud d'Europa i Magrib, més concretament en algunes àrees costaneres (Catalunya i Tunísia) i illes de l'oest del Mediterrani (Menorca, Mallorca, Còrsega, Sardenya i Sicília). És un model molt utilitzat en estudis sobre regeneració, cèl·lules mare i desenvolupament de teixits com el cervell i la línia germinal.



Il·lustració 22: distribució de *S. mediterranea* (Mediterrani occidental). Font: pròpia.



➤ **Ecologia** → Les altes temperatures de l'aigua (25-27°C) tenen efectes nocius sobre poblacions de *S. mediterranea*, mentre que les variacions en el pH de l'aigua (6,9-8,9) no semblen tenir una influència important en la supervivència d'aquesta espècie.

S. mediterranea es pot trobar amb fauna associada com gasteròpodes, bivalves, insectes, sangoneres i nematodes.

➤ **Reproducció** → Com s'ha esmentat anteriorment, aquesta espècie presenta dos tipus de reproducció: sexual i asexual. La majoria de les poblacions de *Schmidtea mediterranea* són diploides.

Les poblacions diploides de reproducció asexual es troben únicament a Catalunya i a les illes Balears. A Menorca es troba una població triploide també asexual.

Es coneix una població triploide de reproducció sexual a l'illa de Sardenya. Els exemplars sexuals de *Schmidtea mediterranea* produeixen capolls entre novembre i abril. Al maig, quan la temperatura de l'aigua augmenta per sobre dels 20°C, perden el seu aparell reproductor.

➤ **Recerca** → Gairebé qualsevol part d'un individu de *Schmidtea mediterranea* pot regenerar un organisme complet en pocs dies. Això és en part gràcies a la presència de **neoblasts**.

Recentment, l'espècie *Schmidtea mediterranea* ha emergit com l'espècie escollida per a la investigació biològica i genòmica molecular moderna a causa de la seva diploïdia i de l'existència tant en soques asexuals com sexuals. Recents cribratges genètics que utilitzen tecnologia d'ARN de doble cadena han descobert 240 gens que afecten la regeneració de *S. mediterranea*. Curiosament, molts d'aquests gens es troben al genoma humà.

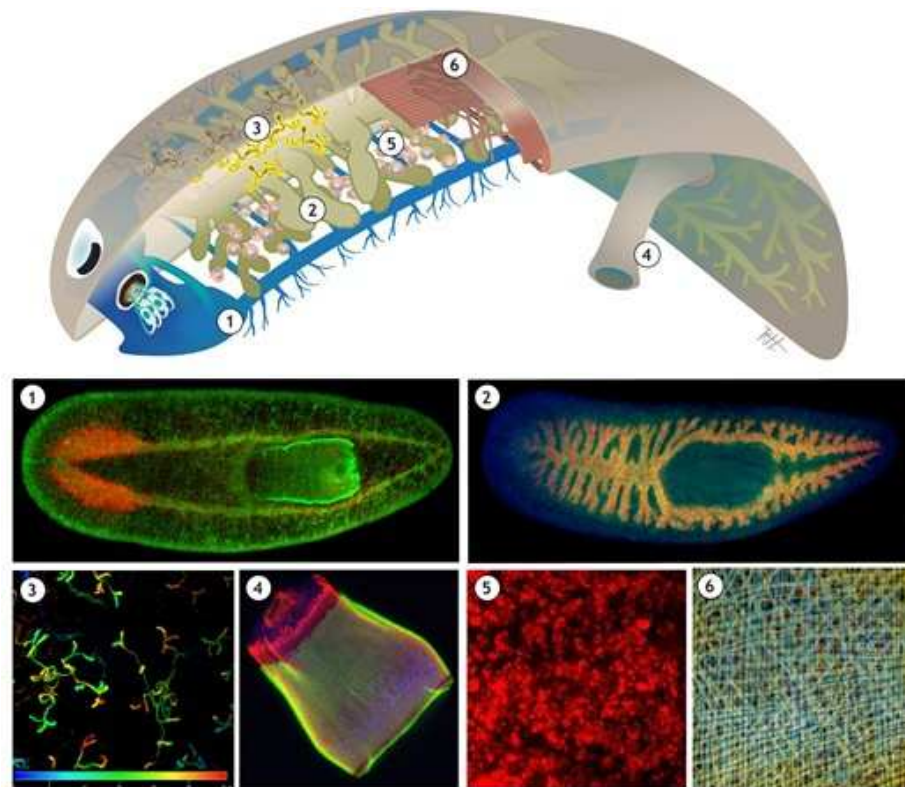
3.3.2- ANATOMIA I FISIOLOGIA

A diferència d'altres clades de cucs plans, com ara tènies o trematodes, les planàries no són paràsits. Són animals triploblàstics amb una anatomia interna complexa, tenen sistemes d'òrgans molt senzills (il·lustració 23) i la seva grandària és molt variable, mesurant des de 5 mm fins a 50 cm. El seu aspecte és foliaci,



és a dir, aixafat i eixamplat, en forma de fulla ovalada o lanceolada, encara que algunes espècies tenen estructures particulars.

Les planàries posseeixen poques característiques externes. A la part ventral tenen la boca i en la dorsal hi tenen els ulls, que són ocells simples que només reben la llum i no processen imatges.



Il·lustració 23: anatomia planària. Font:

<https://journals.biologists.com/dev/article/146/17/dev167684/222983/Model-systems-for-regeneration-planarians>

Imatges esquemàtiques (a la part superior) i microscòpiques (a la part inferior) dels principals sistemes d'òrgans planaris.

(1) **Cervell** (vermell), SNC i faringe (ambdues verdes). (2) **Intestí** (vermell i verd). La coloració nuclear (blau) revela la silueta de l'espècimen. (3) **Protonefridi**³¹. Projecció màxima confocal codificada en profunditat que mostra unitats protonefridials individuals. (4) **Faringe**. (5) **Neoblasts** (a la zona de la cua). (6) **Musculatura de la paret corporal**.

³¹ Òrgan excretor dels animals acelomats.



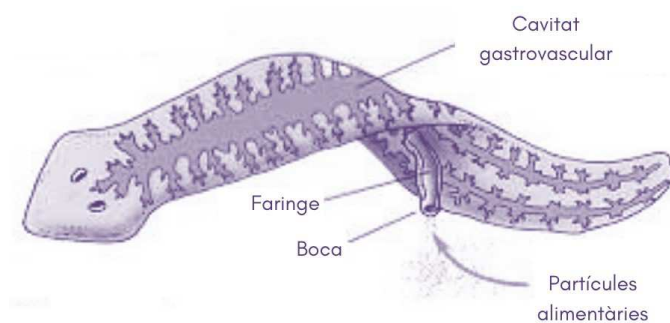
3.3.2.1- Locomoció

L'epidermis de les planàries està constituïda per cèl·lules cúbiques ciliades que posseeixen unes característiques que permeten l'adherència al substrat: unes glàndules que segreguen una substància viscosa. A més, posseeixen una glàndula alliberadora i depenent de l'estat d'excitació utilitzen una o una altra.

En general, la locomoció en les planàries es pot produir de diverses formes. D'una banda pels moviments dels cilis de l'epidermis i d'altra banda per moviments musculars com ondulacions, moviments peristàltics³², extensió i retracció, etc.

3.3.2.2- L'aparell digestiu

L'aparell digestiu de les planàries és molt simple i es compon d'una boca, una faringe considerablement musculada i extensible, i una cavitat gastrovascular. Els enzims digestius se secreten per la boca, que es troba al centre de la part inferior del cos, per iniciar la digestió. La faringe connecta la boca amb la cavitat gastrovascular i aquesta estructura es ramifica a tot el cos permetent que els nutrients dels aliments arribin a totes les extremitats.



Il·lustració 24: aparell digestiu planari. Font: pròpia.

3.3.2.2.1- Alimentació

Les planàries són carnívores, ja sigui perquè cacen microorganismes, petits artròpodes, anèl·lids o altres platihelminths, o perquè s'alimenten de la matèria en descomposició d'origen animal que troben als hàbitats que freqüenten. La

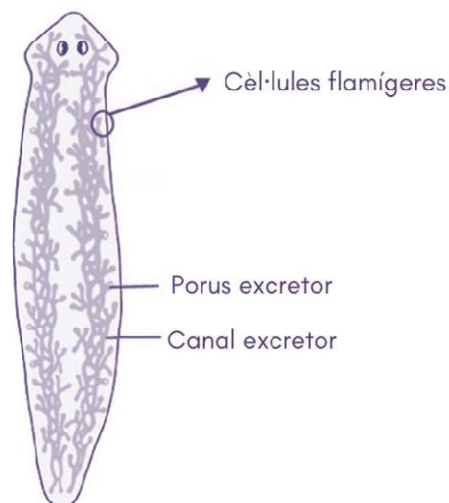
³² Referent al moviment rítmic de contracció o compressió i relaxació.



faringe permet la manipulació de les preses i de l'aliment fins a la boca, la qual desemboca en un tub digestiu multi ramificat i cec (sense anus). L'eliminació de les deixalles metabòliques procedents de la digestió es realitza a través d'exocitosi³³.

3.3.2.3- L'aparell excretor

El sistema excretor està format per cèl·lules flamígeres³⁴ filtradores connectades a cèl·lules tubulars, les quals es van unint formant conductes més grans fins a obrir-se a l'exterior en forma de porus excretor. En aquest procés també intervé l'osmoregulació, la regulació activa de la pressió osmòtica dels fluids d'un organisme per a mantenir l'homeòstasi del contingut d'aigua de l'organisme. Amb tot, la major part de l'aliment no digerit i els excrements més grans s'expulsen al medi per mitjà de la boca.



Il·lustració 25: aparell excretor planari. Font: pròpia.

3.3.2.4- El sistema nerviós

Com succeeix a la resta de platihelminths, l'organització del sistema nerviós és variable. No obstant això, sempre consta d'un plexe³⁵ nerviós per sota de la capa muscular. En l'estructura més senzilla, aquest plexe nerviós va acompanyat d'una acumulació de neurones al cap.

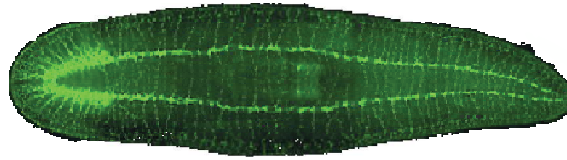
³³ Procés cel·lular mitjançant el qual la cèl·lula secreta soluts cap a l'exterior cel·lular.

³⁴ Cèl·lula en forma d'ampolla i proveïda de cilis que forma part dels protonefridis (òrgan excretor dels animals acelomats) d'alguns invertebrats.

³⁵ Xarxa ramificada de vasos o nervis.



En les planàries més complexes, el sistema nerviós pot ser bilateral amb un gangli cerebral ben desenvolupat i cordons nerviosos longitudinals units a intervals regulars per commissures laterals, formant un sistema nerviós en escala.



Il·lustració 26: sistema nerviós central planari. Font:

http://www.cdb.riken.jp/jp/04_news/annual_reports/2004/webhelp/fig/lab1_01fig2.htm

Òrgans sensorials de les planàries:

Els òrgans dels sentits de les planàries estan enfocats al moviment, a la captació de llum i de menjar, i a l'equilibri.

- **Mecanoreceptors:** són els receptors del tacte. Acostumen a ser sedes sensorials com prolongacions de l'epidermis que els serveixen per orientar-se cap al substrat, en el cas de les planàries bentòniques. Poden trobar-se ventralment, dorsalment i al voltant de l'epidermis.
- **Quimiorceptors:** són els òrgans del gust i els serveixen per a l'alimentació. Solen estar concentrats a la zona anterior del cos, especialment en els laterals del cap.
- **Estatocists:** són els òrgans de l'equilibri. No apareixen en totes les planàries sinó només en aquelles que no són bentòniques i, per tant, que no poden utilitzar el sentit del tacte per a orientar-se. A l'hora de desplaçar-se necessiten orientar-se respecte a la gravetat i això ho realitzen els estatocists, que solen estar a la zona dels ganglis cerebrals.
- **Òrgans fotoreceptors:** els òrgans fotoreceptors són els ocells. La llum arriba de manera indirecta, per la qual cosa només capten la quantitat de llum. Per evitar que la llum es perdi hi ha una capa pigmentada, un ocell invertit on la llum arriba al revés de la posició que tenen. Aquests òrgans són importants per ells, ja que són animals de vida lliure.



3.3.2.5- Reproducció

Hi ha planàries sexuals i asexuals. Les planàries sexuals són **hermafrodites**, posseint tant testicles com ovaris. Així, un dels seus gàmetes es combinarà amb el gàmeta d'una altra planària. Cada planària transporta la seva secreció a l'altra planària, donant i rebent espermatozoides. Els ous es desenvolupen a l'interior del cos i es desprenen en càpsules. Setmanes després, els ous es desclouen i esdevenen adults.

En la reproducció asexual (il·lustració 27), la planària desprèn el seu extrem de la cua i cada mitja recrea les parts perdudes per regeneració, permetent que els endoblasts (cèl·lules mare adultes) es divideixin i es diferenciïn, donant lloc a dos cucs. Alguns investigadors afirmen que els productes derivats de la divisió planària són similars als productes de la reproducció asexual planària; tanmateix, continuen els debats sobre la naturalesa de la reproducció asexual en les planàries i el seu efecte sobre la població.

Algunes espècies de planàries són exclusivament asexuals i d'altres són sexuals, mentre que algunes planàries es poden reproduir tant sexualment com asexualment.

Les planàries de reproducció asexuala són organismes en principi immortals, que no envelleixen. En canvi, en les de reproducció sexuala depèn molt de l'estratègia de reproducció i de les condicions ambientals, hi ha espècies anomenades anuals o semèlpares³⁶ que moren poc després de reproduir-se intensament i espècies perennes o iteròpares, de vida de 3 a 5 anys en condicions naturals i fins a 15 o 20 anys al laboratori.



Il·lustració 27: reproducció sexual planària. Font:

<https://study.com/academy/lesson/reproduction-of-planaria-worms.html>

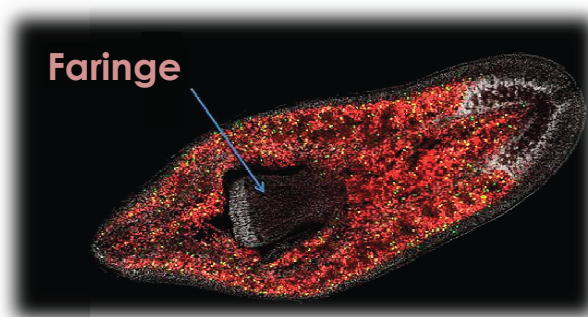
³⁶ Una espècie és considerada semèlpara si es caracteritza per tenir un únic cicle reproductiu abans de la seva mort, mentre que és iteròpara si té múltiples cicles reproductius al llarg de la seva vida.



3.3.3- MECANISMES DE REGENERACIÓ EN PLANÀRIES

3.3.3.1- Els neoblasts: el punt clau de la biologia planària

Tal com s'ha esmentat anteriorment, els poders regeneratius de les planàries deriven en gran part d'una abundant població de cèl·lules mare adultes inusuals, els **neoblasts**. Els **neoblasts** són cèl·lules esfèriques relativament petites (de 7-12 µm de diàmetre) que es distribueixen per tot el mesènquima planari (il·lustració 28). Curiosament, contenen grànuls prominents d'ARN amb similituds morfològiques i moleculars als grànuls d'ARN que es troben a les cèl·lules germinals de molts animals.



Il·lustració 28: distribució de neoblasts per tot el cos d'una *Schmidtea mediterranea* planària. Font: <https://en.wikipedia.org/wiki/Neoblast>

Els neoblasts apareixen a tot el cos, excepte la faringe que mostra la fletxa. Els punts verds són neoblasts que es divideixen, mentre que els punts vermells són neoblasts que no es divideixen.

Els neoblasts són inusualment abundants en comparació amb les cèl·lules mare adultes d'altres animals i s'ha estimat que representen fins al 20-30% de totes les cèl·lules. Sorprenentment, el trasplantament d'un sol neoblast en un hoste esgotat de cèl·lules mare és suficient per restaurar un animal complet mitjançant la substitució de totes les cèl·lules hostes per descendents del neoblast trasplantat. Aquest experiment demostra de forma concloent que la fracció neoblàstica conté cèl·lules mare capaces de donar lloc a tots els tipus de cèl·lules adultes.

Els neoblasts no només són una font de tots els tipus de cèl·lules adultes, sinó que de fet són l'única font de cèl·lules noves en planàries. Això prové del fet



que són les úniques cèl·lules somàtiques competents per a la divisió. No és sorprenent, per tant, que els neoblasts siguin essencials per a la regeneració, i com veurem posteriorment a la part pràctica, que l'esgotament d'aquests per irradiació bloquegi completament la regeneració. A més, Jaume Baguñà va revisar l'any 2012 que la punta del cap i la faringe, que són els únics teixits "naturalment" sense neoblasts, són les úniques parts del cos incapaces de regenerar-se.

3.3.3.2- El procés de regeneració planària

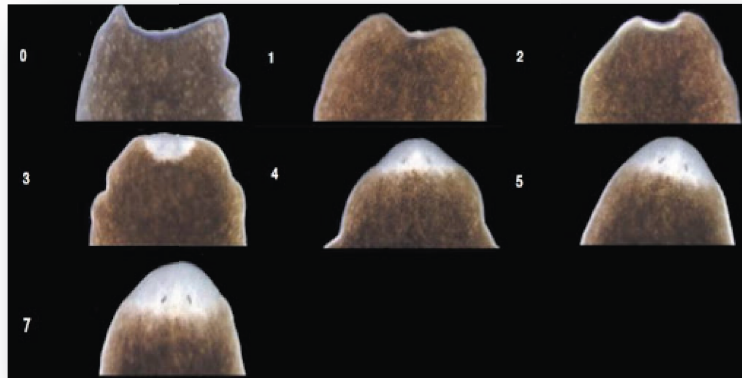
Així doncs, com es duu a terme el procés de regeneració en les planàries? Després del tall mitjançant un bisturí o qualsevol altre estri esmolat, la primera reacció és la **cicatrització**, que es produeix gràcies a la contracció immediata dels músculs de la zona de la ferida que permeten el contacte entre l'epidermis dorsal i ventral, de manera que en els primers 15 minuts la ferida ja està recoberta per una fina capa de cèl·lules epidèrmiques totalment estirades, provinents de l'epidermis diferenciada de la regió veïna al tall. Es considera que aquesta interacció d'epiteli-mesènquima, generada en la cicatrització, podria ser la iniciadora de la resposta regenerativa. De fet, concentracions elevades de magnesi en el medi, inhibidores de la contracció muscular, impossibiliten la cicatrització i també la regeneració.

Una vegada cicatritzada la ferida, s'inicia una ràpida i elevada **resposta mitòtica** dels **neoblasts** propers a la zona (al voltant d'unes 500 micres). No s'ha observat processos de desdiferenciació ni de grans migracions cel·lulars³⁷. Així, la producció d'un teixit nou inicialment indiferenciat i consegüentment descolorit, el **blastema**, es produeix exclusivament per l'aportació cel·lular local a causa de l'alta activitat mitòtica dels neoblasts de la zona propera a la ferida del parènquima, anomenada postblastema. Si la regió a regenerar és el cap, el blastema es diferencia en la regió distal perduda; en aquest cas, es diferencien els ganglis cefàlics i aquests indueixen la diferenciació dels ulls i d'altres sensors del cap. Paral·lelament, la resta de l'organisme s'ajusta a les noves proporcions i hi ha un seguit de fenòmens de mort cel·lular, autofàgia i proliferació, explicats a l'apartat de "La regeneració en el regne animal", que

³⁷ Procés central del desenvolupament i el manteniment dels organismes multicel·lulars.



permetran reajustar el teixit a les noves proporcions axials, és l'anomenada **morfal taxi**.



Il·lustració 29: Procés de regeneració del cap de planària. La part blanca és el blastema que es produeix. *Font:*

http://english.whb.cas.cn/whbnews/201107/t20110715_72803.html

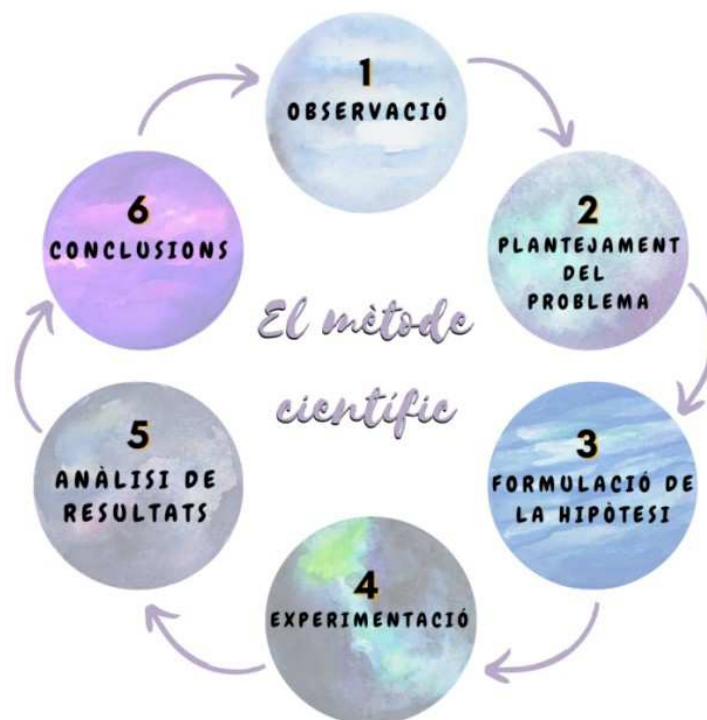


4- RECERCA EXPERIMENTAL

ESTUDI DE LA REGENERACIÓ EN PLANÀRIES

4.1.OBJECTIUS

De la mateixa manera que s'ha esmentat a la introducció del treball, la finalitat d'aquesta experimentació és presentar l'estudi de regeneració com un exemple de treball amb un organisme model, les planàries. A més, un dels objectius essencials és fer una predicció sobre els resultats esperats, tenint clara cadascuna de les fases del disseny experimental (il·lustració 30).



Il·lustració 30: Passos del mètode científic. Font: pròpia.

Com bé s'ha pogut estudiar al punt [3.3.2.4- El sistema nerviós](#) de la part teòrica, el sistema nerviós de les planàries és senzill i és per aquesta raó que no experimenten dolor davant de les diferents disseccions.

Cal saber que l'experimentació amb animals es regula a Catalunya mitjançant la llei 5/1995, del 21 de juny, de protecció dels animals utilitzats per a experimentació i per a altres finalitats científiques:

"Aquesta Llei té per objecte la protecció dels animals utilitzats o destinats a ser utilitzats amb finalitats experimentals, científiques o educatives, per tal d'evitar que se'ls pugui



causar cap tipus de dolor o patiment injustificats, d'evitar qualsevol duplicació inútil de procediments d'experimentació i de reduir al mínim el nombre d'animals utilitzats."

Àmbit d'aplicació:

"Als efectes d'aquesta Llei, s'entén per "animal" qualsevol ésser viu vertebrat no humà, incloses les formes de desenvolupament de vida pròpia i autònoma, amb exclusió de les formes fetal i embrionàries."

Finalment, he adjuntat les entrevistes a l'**annex 2** del treball, realitzades a tres investigadors de la UB per tal de conèixer millor el món de la investigació i les planàries. Aquestes entrevistes m'han estat de gran ajuda per poder comprendre millor alguns aspectes de la regeneració i la importància de les planàries en el futur.

4.2. MANTENIMENT I CRIA DE PLANÀRIES

Com he esmentat, les planàries que estudiaré seran de l'espècie *Schmidtea mediterranea*. Aquesta espècie planària, com totes les altres, necessita un manteniment especial quan es troba allunyada dels seus hàbitats naturals. Per tant, com que l'experiment es farà a l'interior de casa meua és necessari saber com s'han de mantenir les planàries per tal que no es morin.

Manteniment i cria

- Es poden tenir en plaques de Petri o petits cristallitzadors de vidre (convé que tinguin gran superfície per afavorir l'intercanvi d'oxigen).
- Sempre amb aigua mineral* (volum suficient per cobrir-les però no en excés). Canviar l'aigua simplement decantant el recipient i vessar la major part de l'aigua, ja que les planàries acostumen a arrapar-se a les parets.
- Mantenir en un lloc amb poca llum (mai llum directa del sol), sense vibracions i amb una temperatura mitjana de 22°C (rang òptim entre 15-25°C).
- Manipular amb pipetes Pasteur i amb cura.
- Canvi d'aigua cada dos dies i el dia que les alimentem.
- La seva mida (5-15 mm) i la multiplicació depèn del grau d'ingesta d'aliment.
- Alimentar amb fetge de vedella: 1 tros de la mida d'un pèsol per cada quatre individus. També hi ha l'alternativa de fer-ho amb larves molt petites de cucs de la farina. Poden resistir molts dies sense alimentar-se, però la seva mida anirà disminuint fins a morir. Es recomana alimentar-les dues vegades a la setmana.
- Deixar l'aliment entre 3-4 h i després retirar, netejar el dipòsit i canviar l'aigua (és molt important que l'aigua es mantingui neta).



*Les planàries es poden mantenir amb aigua mineral, però és millor fer-ho amb una aigua d'especial composició, anomenada aigua PAM. Aquest és un medi de cultiu emprat en la regeneració i manteniment de planàries en laboratoris, a causa de la seva similitud amb l'interior del cos de planària. La composició d'aquesta aigua que he fet servir en el segon experiment ha estat:

COMPOSICIÓ DE L'AIGUA PAM	
COMPOST	QUANTITAT (mm)
NaCl	1.6
CaCl ₂	1.0
MgSO ₄	1.0
MgCl ₂	0.1
KCl	0.1
NaHCO ₃	1.2
Ajustar el pH a 7.0 (HCl, 1mol/L)	

Per la part pràctica d'aquest Treball de Recerca he dut a terme dos experiments per tal d'estudiar la regeneració de les planàries.

D'una banda, en el cas del primer experiment, les planàries les vaig recollir al CESIRE, on anteriorment les havien anat a recollir a la bassa de la seva cambra de cria que es troba a Montjuïc (Barcelona). Per poder agafar aquestes planàries es van utilitzar unes trampes que s'enterren el dia anterior a la bassa. Aquestes trampes són tubs on es posa un trosset de fetge d'ovella o de vedella i es tanquen amb una tapa de dos forats perquè les planàries hi puguin entrar.

D'altra banda, per tal de dur a terme el segon experiment, el Dr. Francesc Cebrià em va facilitar planàries del laboratori de la Universitat de Barcelona. Aquestes em van servir de gran ajuda, ja que com posteriorment explicaré vaig tenir moltes dificultats en el manteniment de les planàries de la cambra de cria del CESIRE.



4.3. EXPERIMENTACIÓ

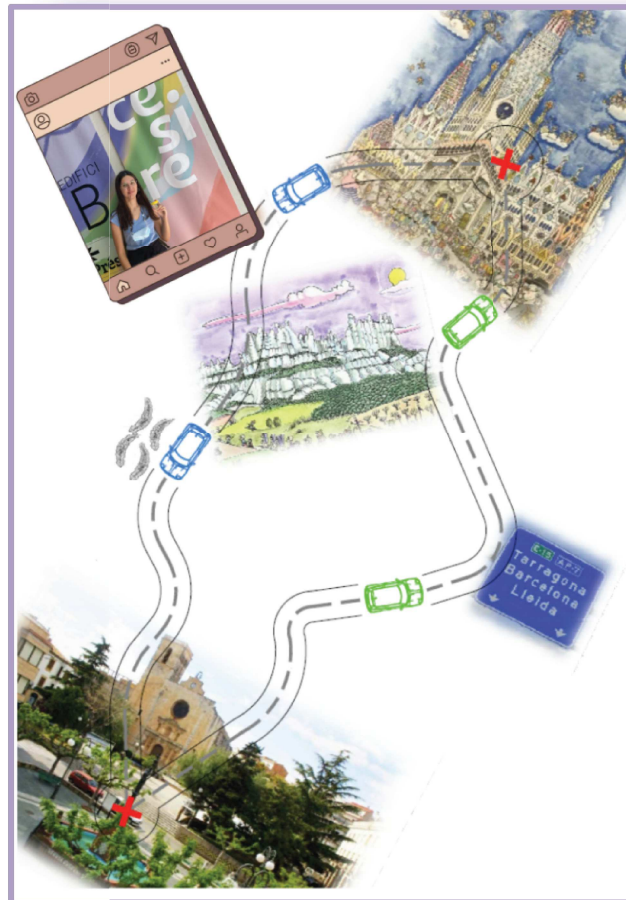
4.3.1. EXPERIMENT DE DISSECCIÓ: diferents tipus de talls

Observació

L'experiment consisteix a tallar 20 planàries en diferents tipus de talls i fer una observació d'aquestes, totes sotmeses a les mateixes condicions de temperatura, llum, quantitat d'aigua, etc.

Material necessari

D'una banda, aquest experiment no seria res sense les planàries. Per aquesta raó, com he esmentat a **4.2. Manteniment i cria de planàries**, el primer que vaig fer va ser anar-les a buscar al CESIRE a Barcelona. En el cas del primer experiment vaig haver de fer dos viatges a Barcelona, ja que van sorgir una sèrie de problemes amb les primeres planàries agafades, fet que em vaig veure en l'obligació de tornar a Barcelona per disposar d'aquests éssers vius tan especials i essencials per la investigació del treball.

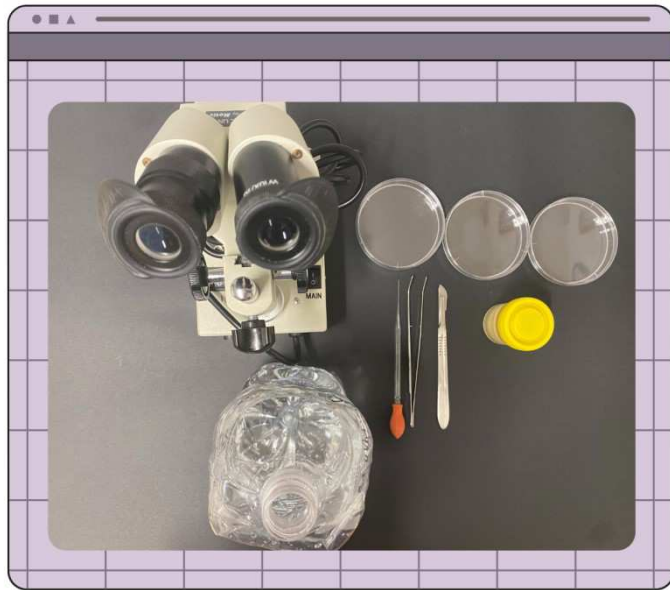


Il·lustració 31: Viatge a Barcelona per anar a buscar les planàries des de Riudoms, el meu poble. Font: pròpia.



D'altra banda, per a poder dur a terme l'experiment descrit anteriorment també és necessari disposar del material que em va proporcionar la meua tutora del treball, la Glòria. Aquests són:

- Lupa binocular
 - Plaques de Petri
 - Pipetes Pasteur
 - Pincers fines
 - Bisturí
 - Aigua mineral o PAM
 - Cartolina negra
-
- ★ 20 planàries del CDEC



Il·lustració 32: material necessari per a poder dur a terme l'experiment 1.

Font: pròpia.

Plantejament del problema

S'aconseguiran regenerar les planàries si faig diferents talls en elles?

Hipòtesi

- Potser aconseguieixo dur a terme els talls plantejats en un principi.
- Potser les planàries regenerin les parts del cos que han perdut quan s'han tallat, sigui la cua o el cap.

Experimentació

Primer de tot, es posen 20 planàries en 4 plaques de Petri diferents, de tal manera que quedin 5 planàries en cadascuna. Aquestes han d'estar totes en les mateixes condicions de temperatura, llum, pH i quantitat d'aigua. Es fan 4 grups i diferents talls a les planàries de cada model.

El **procediment de dissecció en planàries** és el següent:

- 1- Inicialment, posar 24 mL d'aigua mineral a cada placa de Petri i posar-les al congelador durant 45 minuts. Amb això s'evitarà que les planàries que s'han

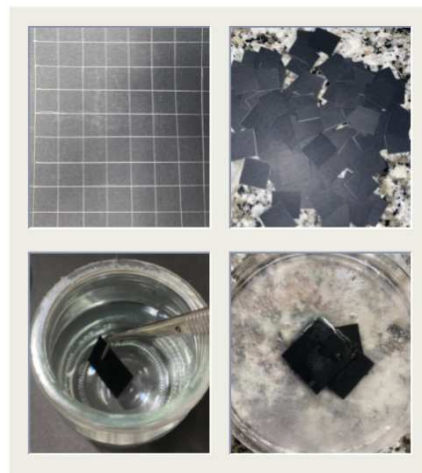


de tallar es belluguin, ja que a baixes temperatures les planàries redueixen la seva mobilitat. No es fa aquest pas perquè les planàries evitin el dolor, ja que aquestes no tenen receptors del dolor.



Il·lustració 33: placa de Petri amb aigua congelada. Font: pròpia.

2- A continuació es talla la cartolina negra en quadrets de 2x1 cm, i se'n mullen tres amb aigua mineral. Es posen els quadradets un damunt de l'altre sobre el gel que anteriorment s'havia preparat en les plaques de Petri.

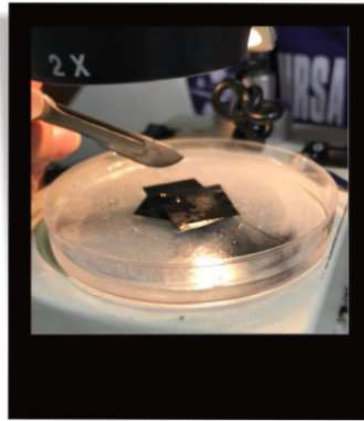


Il·lustració 34: pas 2 del procediment de la dissecció en planàries. Font: pròpia.

3- Es posa les plaques de Petri amb el gel i les cartolines a baix dels objectius de la lupa binocular. Seguidament, s'agafa una planària amb l'ajuda d'una pipeta Pasteur i la posem damunt dels tres quadradets de cartolina negra. Amb la mateixa pipeta Pasteur s'aspira l'aigua restant de damunt de la planària, ja que el que es vol evitar és que la planària es mogui i l'objectiu és aconseguir tallar-la amb la màxima precisió.

4- S'efectua el tall desitjat amb un bisturí, amb màxima exactitud amb el model de dissecció triat.





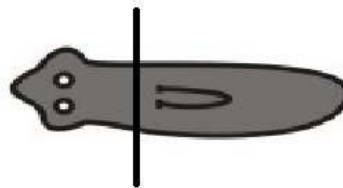
Il·lustració 35: tall en la planària. Font: pròpia.

5- Amb unes pinces s'agafa els quadradets de cartolina del damunt on tenim els trossos de la planària i aquests es posen en la càpsula de Petri corresponent, segons el tipus de tall que s'hagi fet en la planària.

És important no alimentar les planàries una vegada s'han disseccionat, ja que es podria infectar la zona del tall i la planària es podria morir. Una vegada tancada la ferida, és a dir, quan es comença a desenvolupar el blastema, sí que es podrien alimentar les parts de la planària que tinguessin boca i faringe. Tot i això, és recomanable no alimentar les planàries durant tot el procés de regeneració.

Inicialment, els quatre models de dissecció que tenia pensats van ser els següents:

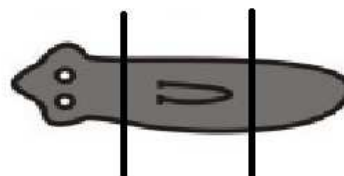
Model de tall 1



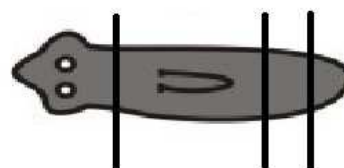
Model de tall 2



Model de tall 3



Model de tall 4



Així doncs, cada planària tallada l'he posat a la seva placa de Petri corresponent, sense posar la tapa per així aconseguir oxigenar millor l'aigua i eliminar el diòxid de carboni que desprenen les planàries durant la respiració cel·lular.

Es fa el seguiment diari de les diferents parts de les planàries, anotant el comportament de les ferides i fent diverses fotografies, fins a aconseguir la total regeneració de les planàries.

- Variable independent: esquemes plantejats dels quatre models de dissecció.
- Variables dependents: velocitat de regeneració planària, part i forma regenerada.
- Variables controlades: aquestes seran la temperatura (20°C), el pH de l'aigua (al voltant de 7, ni àcid ni bàsic), la llum (no posar les planàries en llum directe) i la quantitat d'aigua (ni molta ni poca). A més, també és important no alimentar les planàries durant el procés de regeneració.

Anàlisi dels resultats

Per poder comprendre millor l'experimentació que he dut a terme, és convenient fer un diari de camp per enregistrar tot el que he fet des de la recollida de les planàries a Barcelona. Els resultats obtinguts es poden trobar a l'**annex 1** del treball.

Conclusions dels resultats

Aquest experiment no ha funcionat com s'esperava. S'haurien d'haver regenerat les planàries fent qualsevol tall en elles, i d'aquesta manera hauria pogut afirmar les hipòtesis plantejades abans de fer l'experimentació. Abans de formar tot el cap o cua haurien desenvolupat un teixit blanc anomenat blastema, que aquest s'hagués convertit en el cap o la cua corresponent.

Penso que les planàries s'han desintegrat perquè no estaven en bon estat des d'un principi, i potser algunes condicions com la temperatura o la llum no eren adients per a elles. He intentat solucionar les condicions en el segon intent de l'experiment, però, tot i això, s'han desintegrat des d'un principi.



4.3.2. EXPERIMENT DE DISSECCIÓ: planàries irradiades

Observació

Com que el BIYSC 2021 es va suspendre, el dia 15 de juliol del 2021 vaig contactar amb el Francesc Cebrià, professor de la Universitat de Barcelona, per poder fer algun experiment al seu laboratori. En aquella reunió telemàtica vaig poder reconduir la part pràctica del meu treball de recerca, ja que em va oferir fer un experiment al laboratori de la UB. Després d'aquesta reunió vaig anar el dia 22 de setembre de 2021 a la Universitat de Barcelona per concretar l'experiment que podria fer.

L'experiment consisteix a tallar planàries irradiades i no irradiades per la meitat del cos, deixant algunes planàries d'aquests dos grups sense tallar. En les **planàries irradiades** es duu a terme el procés d'irradiació, fet que fa que morin els **neoblasts** de les planàries.

A continuació, s'ha de fer una observació diària durant catorze dies per poder descobrir quines són les planàries no irradiades i irradiades. Aquestes planàries estan distribuïdes en diferents plaques de Petri i diferents noms en elles: les planàries A tallades, les B tallades, les A intactes (que no estan tallades) i les B intactes. S'observaran aquests grups cada dia i durant els dies d'observació es podrà descobrir quines són les planàries irradiades i quines les no irradiades.

Material necessari

El material necessari per a aquest experiment me'l va proporcionar el Dr. Francesc Cebrià de la Universitat de Barcelona. Així doncs, vaig tornar a Barcelona a agafar el més important per poder dur a terme la part pràctica del meu Treball de Recerca, les planàries irradiades i les planàries no irradiades.

Per altra banda, vaig fer servir alguns dels materials que m'havia deixat la meva tutora Glòria per l'experiment anterior.

El material necessari va ser el següent:



- Lupa binocular
- Plaques de Petri
- Pipetes Pasteur
- Aigua PAM
- Termòmetre i pH-metre, per mesurar la temperatura i pH cada dia.



☆ 31 planàries del laboratori de la UB, irradiades i no irradiades.

Il·lustració 36: material necessari per poder dur a terme l'experiment 2. A l'esquerra l'aigua PAM utilitzada, i a la dreta el material que he utilitzat en l'experiment. *Font: pròpia.*

Plantejament del problema

Es regeneraran els dos grups de planàries, tant les planàries irradiades com les que no ho estan?

Hipòtesis

- Potser només es regeneraran les planàries no irradiades.
- Potser les planàries no irradiades són del grup A i les planàries irradiades del grup B.

Experimentació

El primer que s'ha de fer per tal de poder dur a terme l'observació és irradiar un grup de planàries. Durant l'experimentació hauré de descobrir quin grup de planàries són les no irradiades i quin les irradiades.

Així doncs, el dia 28 d'octubre de 2021 a les 15:30 h vaig anar a buscar a la Universitat de Barcelona les planàries necessàries per al treball.





Il·lustració 37: imatge de la recollida de planàries a la Facultat de Biologia de la UB. Font: pròpia.

El **procés d'irradiació planària** que es va dur a terme el dia 26 d'octubre de 2021 va ser el següent:

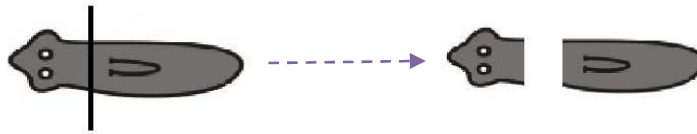
- 1- Preparar les mostres de planàries de l'espècie *Schmidtea mediterranea* i dividir-les en les que irradiarem i les que no. Es posen en plaques de cultiu amb el medi adequat. S'agafen 30 planàries i es divideixen en les 15 que s'han d'irradiar i les 15 que no.
- 2- Agafar les 15 planàries que s'han d'irradiar, i portar-les a l'irradiador YXLON Smart 200. Allí s'irradiaran en raigs X durant 60 minuts amb una dosi letal de 87Gy³⁸.
- 3- A continuació, es recullen les planàries que ja han acabat la sessió d'irradiació.
- 4- Guardem les planàries irradiades durant uns dos dies per assegurar-nos que es moren totes les cèl·lules mare a conseqüència de la irradiació.

Després d'aquest pas, el Francesc Cebrià va posar les planàries en els diferents grups que he esmentat anteriorment: planàries A tallades, B tallades, A intactes i B intactes. Així doncs, abans de distribuir-les s'han tallat 11 planàries del grup A i 10 del grup B per la meitat del cos, tot deixant intactes 5 planàries del grup A i

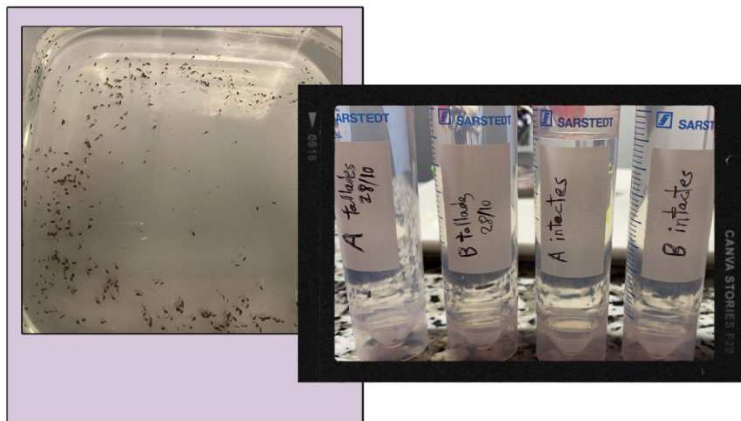
³⁸ Abreviació del **gray**, unitat que mesura la dosi absorbida de radiació.



5 planàries del grup B. El tall que s'ha efectuat en les planàries del grup A i del grup B ha estat el següent:



D'aquesta manera s'ha de fer l'observació i descobrir quines són les planàries de cada grup.



Il·lustració 38: a l'esquerra un recipient de la UB amb moltes planàries, i a la dreta els diferents grups de planàries que vaig separar. Font: pròpia.

En arribar a casa vaig posar cada grup de planàries de l'envàs en quatre plaques de Petri diferents, fet que em va facilitar l'observació de les planàries. Durant els catorze dies següents vaig observar els diferents grups i vaig extreure conclusions a partir d'aquestes observacions.

- Variable independent: irradiació o no irradiació de les planàries.
- Variables dependents: velocitat de regeneració planària, part i forma regenerada.
- Variables controlades: aquestes seran la temperatura (20°C), el pH de l'aigua (al voltant de 7, ni àcid ni bàsic), la llum i la quantitat d'aigua. A més, també és important no alimentar les planàries durant el procés de regeneració.

Anàlisi dels resultats

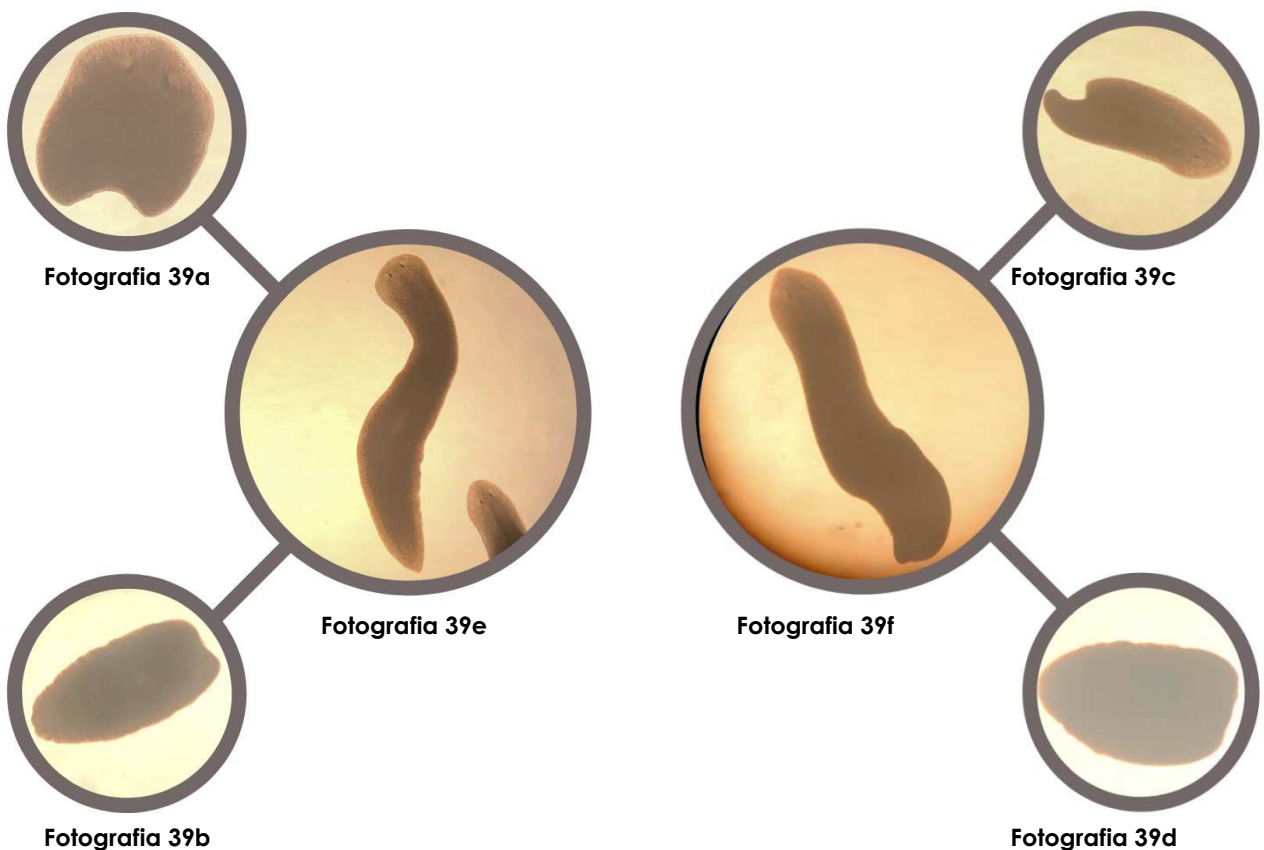
Per poder comprendre millor l'experimentació que he dut a terme, és convenient fer un diari de camp per enregistrar tot el que he pogut observar des de la recollida de les planàries a la Universitat de Barcelona.



En les següents taules, "Cap" vol dir que és la part del cap de la planària tallada. Al contrari, "Cua" vol dir la part de la cua de la planària tallada.

Durant l'experiment, he observat les planàries a **40 augments** a la lupa binocular.

Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
28/10/21	A tallades	Cap:11	Cap:0	No, excepte alguna part	Cap: sí	Cap: no	Cap: no	<u>Cap:39a</u> <u>Cua:39b</u>
		Cua: 11	Cua: 0		Cua: no	Cua: no	Cua: sí	
	B tallades	Cap: 10	Cap: 0	No, excepte els caps	Cap: sí	Cap: no	Cap: sí	<u>Cap:39c</u> <u>Cua:39d</u>
		Cua: 10	Cua: 0		Cua: no	Cua: no	Cua: no	
A intactes	5	0	Sí	—			39e	
B intactes	5	0	Sí	—			39f	

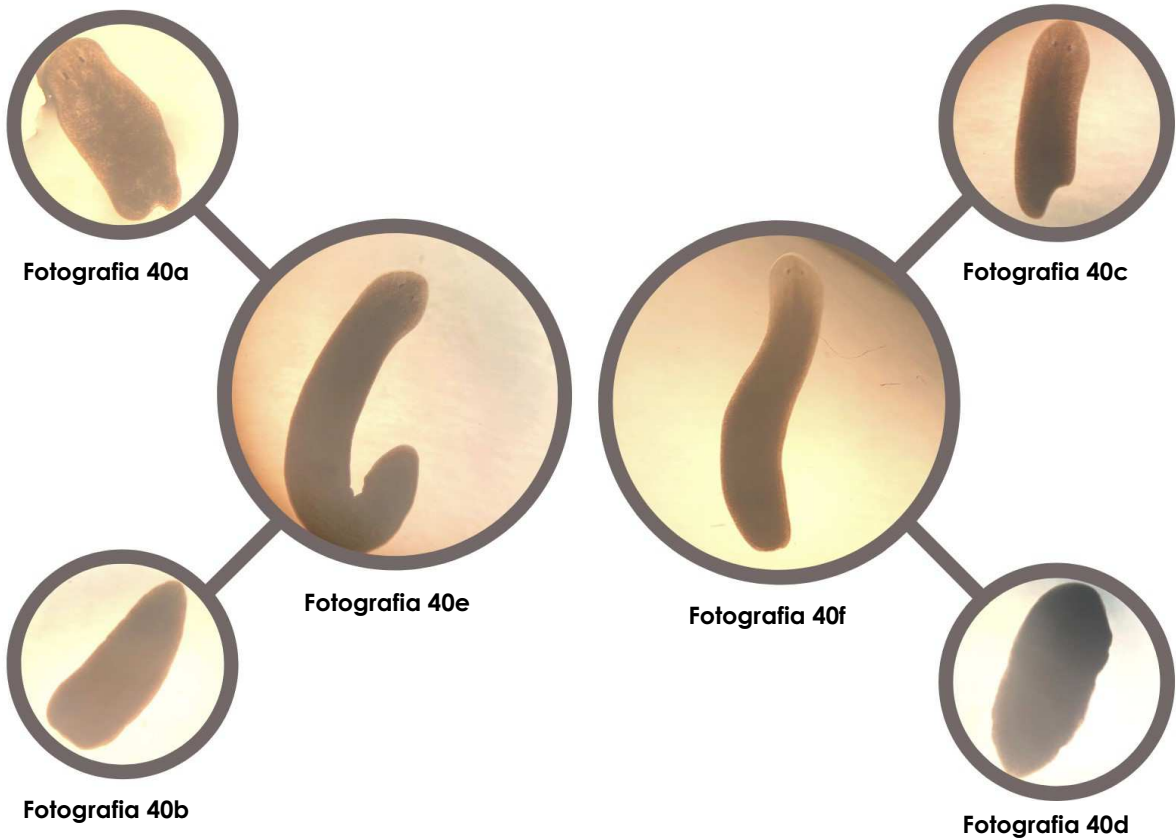


Observacions

Avui he posat les planàries en plaques de Petri i he observat que totes les planàries estan vives. Tot i això, les planàries tallades no es mouen tant com les planàries intactes.



Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
29/10/21	A tallades	Cap:11	Cap:0	Es mouen més els caps	Cap: sí	Cap: no	Cap: no	<u>Cap:40a</u>
		Cua: 11	Cua: 0		Cua: no	Cua: no	Cua: sí	<u>Cua:40b</u>
	B tallades	Cap: 10	Cap: 0	Es mouen més els caps	Cap:sí	Cap: no	Cap: no	<u>Cap:40c</u>
		Cua: 10	Cua: 0		Cua: no	Cua: no	Cua: sí	<u>Cua:40d</u>
	A intactes	5	0	Sí, molt	—			40e
	B intactes	5	0	Sí, molt	—			40f



Observacions

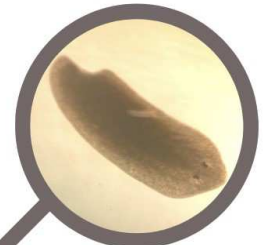
A les 20:00 he canviat l'aigua de les planàries. A més, a partir d'avui he utilitzat dues plaques més en l'experiment. He posat un cap i una cua del grup A tallades i B tallades en dues plaques diferents per tal de fotografar sempre les mateixes planàries.



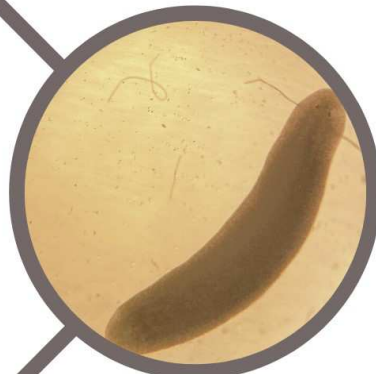
Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
30/10/21	A tallades	Cap: 11 Cua: 11	Cap: 0 Cua: 0	Es mouen més els caps	Cap: sí Cua: no	Cap: sí Cua: sí	Cap: no Cua: sí	<u>Cap:41a</u> <u>Cua:41b</u>
		B tallades	Cap: 10 Cua: 10		Cap: 0 Cua: 0	Es mouen més els caps, però menys que el grup A tallades.	Cap: sí Cua: no	
	A intactes	5	0	Sí	—			41e
	B intactes	5	0	Sí, menys que el grup A intacte	—			41f



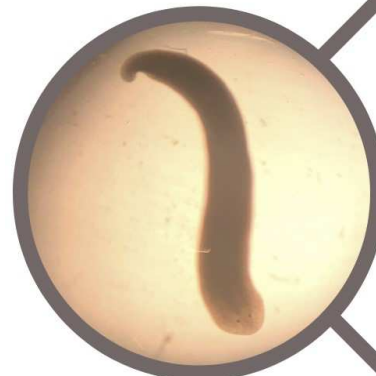
Fotografia 41a



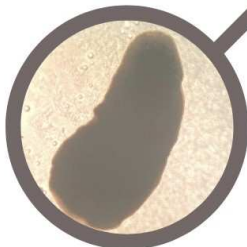
Fotografia 41c



Fotografia 41e



Fotografia 41f



Fotografia 41b



Fotografia 41d

Observacions

Començo a apreciar el blastema (de color més blanquinós que el teixit planari) de les planàries del grup A tallades. Altrament, a les B tallades no se n'aprecia el blastema.

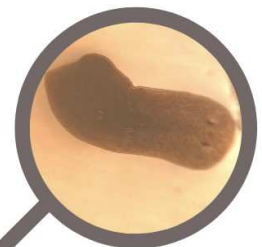
No veig cap diferència entre les A i B intactes, únicament que les A intactes es mouen una mica més que les B intactes. Cap dels dos grups presenta regeneració, ja que no estan tallades.



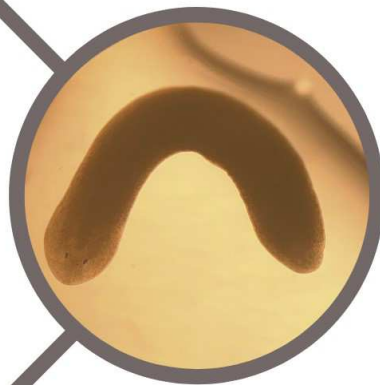
Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
31/10/21	A tallades	Cap:11	Cap:0	Sí, es mouen més els caps	Cap: sí	Cap: sí	Cap: no	<u>Cap:42a</u> <u>Cua:42b</u>
		Cua: 11	Cua: 0		Cua: no	Cua: sí	Cua: sí	
	B tallades	Cap: 10	Cap: 0	Sí, es mouen més els caps, però menys que el grup A tallades.	Cap:sí	Cap: no	Cap: no	<u>Cap:42c</u> <u>Cua:42d</u>
		Cua: 10	Cua: 0		Cua: no	Cua: no	Cua: sí	
A intactes	5	0	Sí	—			42e	
B intactes	5	0	Sí, menys que el grup A intacte	—			42f	



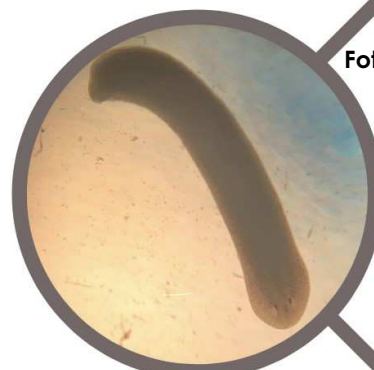
Fotografia 42a



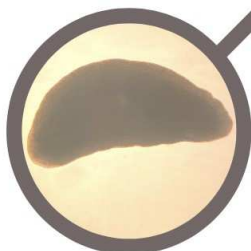
Fotografia 42c



Fotografia 42e



Fotografia 42f



Fotografia 42b



Fotografia 42d

Observacions

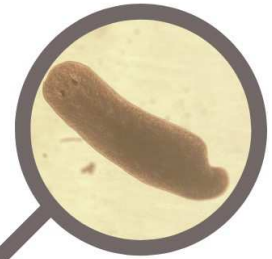
No observo canvis respecte al dia anterior, el blastema de les A intactes va creixent i se n'aprecia el color més blanquinós del teixit.



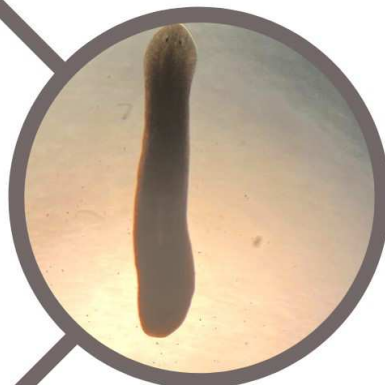
Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
1/11/21	A tallades	Cap:11	Cap:0	Sí, cap i cua	Cap: sí	Cap: sí	Cap: no	Cap:43a
		Cua: 11	Cua: 0		Cua: sí	Cua: sí	Cua: sí	Cua:43b
	B tallades	Cap: 9	Cap: 1	Les cues gairebé no es mouen	Cap:sí	Cap: no	Cap: no	Cap:43c
		Cua: 10	Cua: 0		Cua: no	Cua: no	Cua: sí	Cua:43d
A intactes	5	0	Sí	—			43e	
B intactes	5	0	Sí, menys que el grup A intacte	—			43f	



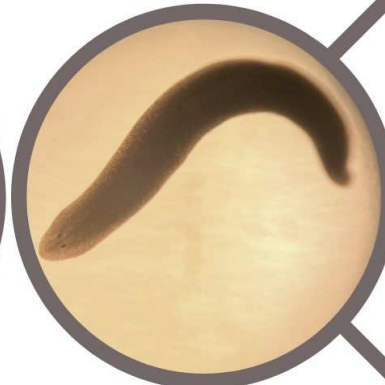
Fotografia 43a



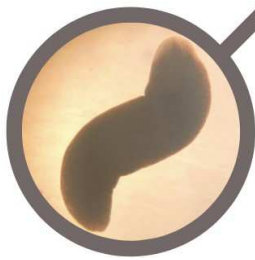
Fotografia 43c



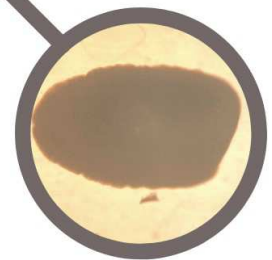
Fotografia 43e



Fotografia 43f



Fotografia 43b



Fotografia 43d

Observacions

He vist que un cap de planària del grup B tallades està mort.

A més, començo a veure la faringe als caps del grup A tallades, però aquesta està poc definida.



Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
2/11/21	A tallades	Cap:10 Cua: 11	Cap:1 Cua: 0	Sí, però les cues es mouen més que el cap	Cap: sí Cua: sí	Cap: sí Cua: sí	Cap: sí Cua: sí	<u>Cap:44a</u> <u>Cua:44b</u>
		Cap: 6 Cua: 10	Cap: 4 Cua: 0		Poca mobilitat a la cua.	Cap:sí Cua: no	Cap: no Cua: no	
	A intactes	5	0	Sí		—		44e
	B intactes	5	0	Sí, però una d'elles no es mou. Potser està morta?		—		44f



Fotografia 44a



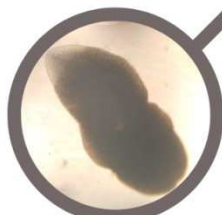
Fotografia 44c



Fotografia 44e



Fotografia 44f



Fotografia 44b



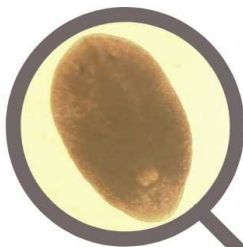
Fotografia 44d

Observacions

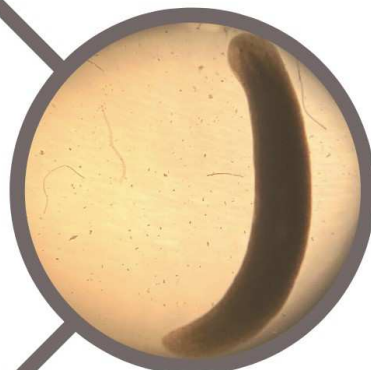
- La faringe es veu millor que ahir, més definida.
- Puc observar que la cua del grup A tallades, que està gairebé tota regenerada, es mou més de pressa perquè es comença a formar el cap (els ulls, etc.).
- El blastema de les A tallades és blanquinós, però a poc a poc anirà desapareixent (quan es completi la regeneració planària).
- S'han mort 3 caps més de les planàries del grup B intactes, i un del grup A intactes.
- Les planàries del grup A intactes es mouen més que les del grup B intactes.



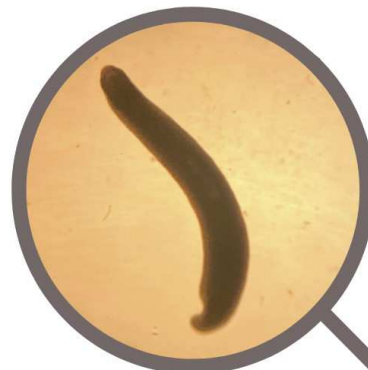
Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
3/11/21	A tallades	Cap:10 Cua: 11	Cap:1 Cua: 0	Sí, gairebé totes	Cap: sí Cua: sí	Cap: sí Cua: sí	Cap: sí Cua: sí	Cap:45a Cua:45b
		B tallades	Cap: 0 Cua: 10		Cap: 10 Cua: 0	Gairebé no es mouen les cues que queden	Cua: no	
	A intactes	5	0	Sí	—			45d
	B intactes	4	1	No, només una planària	—			45e



Fotografia 45a



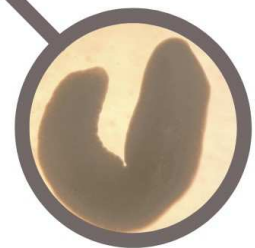
Fotografia 45d



Fotografia 45e



Fotografia 45b



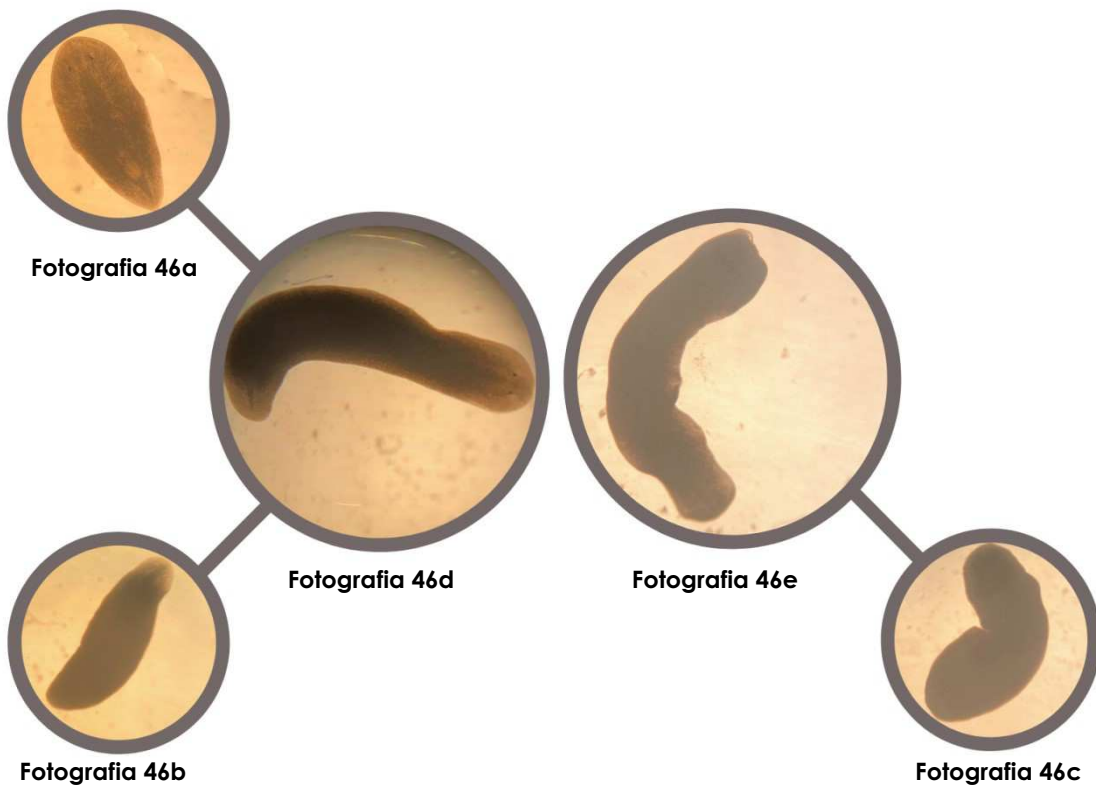
Fotografia 45c

Observacions

- Veig que s'han mort tots els caps tallats del grup B tallades. Potser això es deu al fet que no tenen faringe i, per tant, no es poden alimentar, ja que fa 7 dies que no tenen faringe. En canvi, les cues no moren perquè aquestes tenen faringe que els permet captar l'aliment.
- A poc a poc va desapareixent el color blanc del blastema de les planàries del grup A tallades. Sobretot la cua s'ha regenerat molt de pressa en comparació amb el cap.



Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
4/11/21	A tallades	Cap:10	Cap:1	Sí	Cap: sí	Cap: sí	Cap: sí	<u>Cap:46a</u> <u>Cua:46b</u>
		Cua: 11	Cua: 0		Cua: sí	Cua: sí	Cua: sí	
	B tallades	Cap: 0	Cap: 10	No	Cua: no	Cua: no	Cua: sí	<u>Cua:46c</u>
		Cua: 10	Cua: 0					
	A intactes	5	0	Sí	—			46d
	B intactes	4	1	No	—			46e

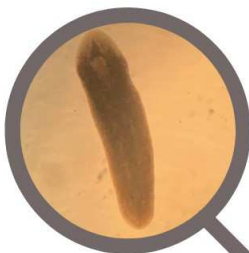


Observacions

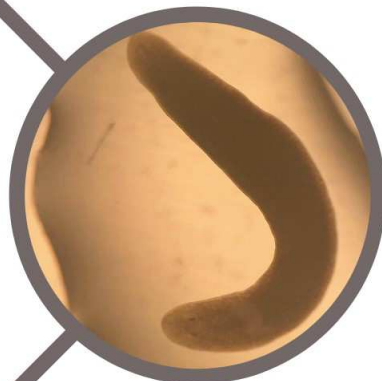
- Puc observar que les planàries del grup *B intactes* es mouen molt poc, gairebé gens. En canvi, les planàries del grup *A intactes* es mouen molt més.
- El mateix passa amb les cues *B tallades*, que aquestes es mouen molt poc en comparació a les cues i caps del grup *A tallades*.
- El blastema de les planàries del grup *A tallades* sembla que estigui desapareixent, ja que la planària va formant el cap o la cua en el cas corresponent.
- Les planàries *A tallades*, quan s'estan regenerant, pel cap són més primes que les planàries tallades per la cua, que aquestes són més gruixudes.
- Les planàries del grup *B intactes* s'han encongit, tenen poc moviment i la forma deformada.



Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
5/11/21	A tallades	Cap:10 Cua: 11	Cap:1 Cua: 0	Sí	Cap: sí Cua: sí	Cap: sí Cua: no	Cap: sí Cua: sí	<u>Cap:47a</u> <u>Cua:47b</u>
		B tallades	Cap: 0 Cua: 10		Cap: 10 Cua: 0	No es mouen gens	Cua: no	Cua: no
	A intactes	5	0	Sí	—			47d
	B intactes	3	2	No es mouen gens	—			47e



Fotografia 47a



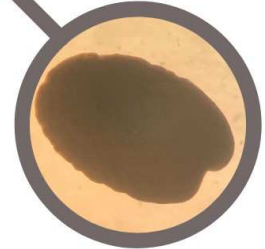
Fotografia 47d



Fotografia 47e



Fotografia 47b



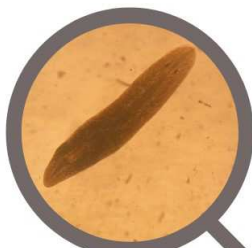
Fotografia 47c

Observacions

- Les B intactes no es mouen gens. Això em fa pensar que es moriran, ja que quan les toco es mouen d'una forma molt estranya.
- El grup A tallades: la cua tallada ja no té aquell blastema que s'apreciava al cap de dos dies de tallar les planàries, ja que ja s'ha regenerat. La cua tallada té el cap amb els ulls i totes les estructures que formen la planària. El cap tallat encara té blastema i es regenera més lentament.
- El grup B intactes: observo que les tres planàries restants es van desintegrant.



Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
6/11/21	A tallades	Cap:10 Cua: 11	Cap:1 Cua: 0	Sí	Cap: sí Cua: sí	Cap: sí Cua: no	Cap: sí Cua: sí	<u>Cap:48a</u> <u>Cua:48b</u>
		B tallades	Cap: 0 Cua: 10		Cap: 10 Cua: 0	No	Cua: no	
	A intactes	5	0	Sí	—			48d
	B intactes	0	5	—	—			—



Fotografia 48a



Fotografia 48d



Fotografia 48c



Fotografia 48b

Observacions

S'han desintegrat totes les planàries del grup *B intactes*. Les *A intactes* continuen totes vives.



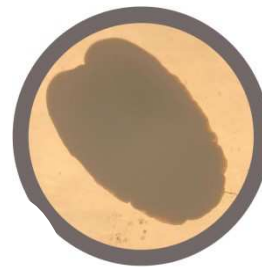
Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
7/11/21	A tallades	Cap: 10	Cap: 1	Sí	Cap: sí	Cap: no	Cap: sí	<u>Cap: 49a</u>
		Cua: 11	Cua: 0		Cua: sí	Cua: no	Cua: sí	<u>Cua: 49b</u>
	B tallades	Cap: 0	Cap: 10	No	Cua: no	Cua: no	Cua: sí	<u>Cua: 49c</u>
		Cua: 10	Cua: 0					
	A intactes	5	0	Sí	—			49d
B intactes	0	5	—	—			—	



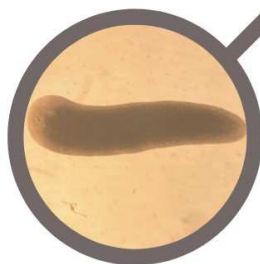
Fotografia 49a



Fotografia 49d



Fotografia 49c



Fotografia 49b

Observacions

No observo canvis respecte al dia anterior.



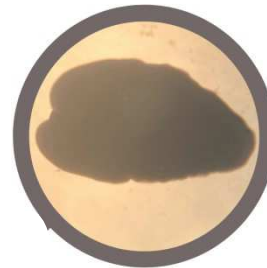
Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
8/11/21	A tallades	Cap:10 Cua: 11 + 1	Cap:1 Cua: 0	Sí	Cap: sí Cua: sí	Cap: no Cua: no	Cap: sí Cua: sí	<u>Cap:50a</u> <u>Cua:50b</u>
		B tallades	Cap: 0 Cua: 10		Cap: 10 Cua: 0	No	Cua: no	Cua: no
	A intactes	5	0	Sí	—			50d
	B intactes	0	5	—	—			—



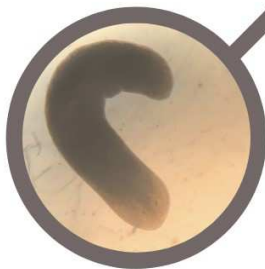
Fotografia 50a



Fotografia 50d



Fotografia 50c



Fotografia 50b

Observacions

S'observen 22 trossos al grup A tallades en lloc de 21. Això potser a causa que una planària ha perdut la cua. Potser aquesta també acabi regenerant-se, com les altres parts d'aquest grup.



Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
9/11/21	A tallades	Cap:10	Cap:1	Sí	Cap: sí	Cap: no	Cap: sí	<u>Cap:51a</u> <u>Cua:51b</u>
		Cua: 11 + 1	Cua: 0		Cua: sí	Cua: no	Cua: sí	
	B tallades	Cap: 0	Cap: 10	No	Cua: no	Cua: no	Cua: sí	<u>Cua:51c</u>
	Cua: 10	Cua: 0						
	A intactes	5	0	Sí	—			51d
	B intactes	0	5	—	—			—



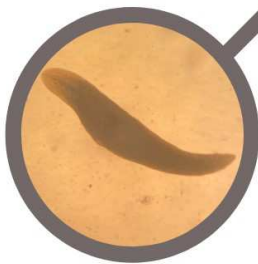
Fotografia 51a



Fotografia 51d



Fotografia 51c



Fotografia 51b

Observacions

No observo canvis respecte al dia anterior, tot continua igual.



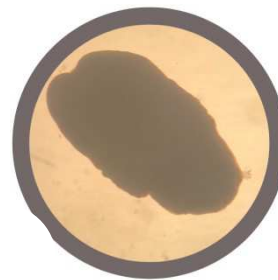
Data	Placa de Petri	Nº de planàries		Mobilitat	Regeneració			Foto
		Vives	Mortes		Ulls	Blastema	Faringe	
10/11/21	A tallades	Cap:10	Cap:1	Sí	Cap: sí	Cap: no	Cap: sí	<u>Cap:52a</u> <u>Cua:52b</u>
		Cua: 11 + 1	Cua: 0		Cua: sí	Cua: no	Cua: sí	
	B tallades	Cap: 0	Cap: 10	No	Cua: no	Cua: no	Cua: sí	<u>Cua:52c</u>
	Cua: 10	Cua: 0						
	A intactes	5	0	Sí	—			52d
	B intactes	0	5	—	—			—



Fotografia 52a



Fotografia 52d



Fotografia 52c



Fotografia 52b

Observacions

Fa dos dies que no observo cap canvi. Les planàries del grup *A tallades* s'han regenerat totes, i els caps del grup *B tallades* i les *B intactes* s'han mort. A més, les cues de les *B tallades* no es mouen gens en comparació de les del grup *A tallades*, que aquestes s'han regenerat totes.



Actualment hi ha 26 planàries senceres (**10** del cap + **11** de la cua + **5** que hi havia senceres), una cua del grup *A tallades* i 10 cues del grup *B tallades*. S'han mort 10 caps del grup *B tallades*, 5 planàries del grup *B intactes* i 1 cap del grup *A tallades*.

Conclusions dels resultats

Durant l'experiment he fet un seguiment de planàries irradiades i planàries no irradiades. Des del primer dia que vaig veure que les planàries *A tallades* es regeneraven, vaig saber que les planàries del grup *A* eren les no irradiades. Vaig intuir-ho perquè, com s'ha explicat als fonaments teòrics del treball, els neoblasts són una part molt essencial per a la regeneració planària, fet que puc dir que sense aquestes cèl·lules mare no es pot produir la regeneració. Puc afirmar això perquè en les *B tallades* no s'ha produït regeneració, ja que aquestes eren les irradiades, és a dir, les que es van exposar a la irradiació (els neoblasts van morir).

Els canvis que he observat han estat que els caps de les planàries *A tallades* s'han regenerat més lentament que les cues, i que els caps i cues de les *B tallades* no s'han regenerat gens, fet que ha causat la mort en els caps d'aquest grup. A més, he observat que les *A intactes* es movien més de pressa que les *B intactes*, que finalment aquestes han mort.

Així doncs, a la pregunta plantejada al principi puc dir que les planàries irradiades no es regeneraran mai, ja que no tenen neoblasts. Les dues hipòtesis que he plantejat són correctes perquè en l'experimentació he pogut observar que només s'han regenerat les planàries no irradiades, que aquestes eren les del grup *A*.



5- CONCLUSIONS

5.1. CONCLUSIONS DEL TREBALL

Des de l'antiguitat, els humans han mostrat gran interès per seguir les pautes de la regeneració, bàsicament centrant-se en recuperar parts del cos afectades a causa d'alguna malaltia o lesió. Actualment, és molt important l'estudi d'altres éssers vius amb capacitat regenerativa per poder aplicar-ho, en un futur, al cos humà. En aquest treball intento aprofundir en l'estudi de les planàries que, com he pogut observar i constatar, tenen una capacitat de regeneració sorprenent que les fa gairebé immortals. He posat a prova aquesta habilitat a través de diferents talls en planàries irradiades i planàries sense irradiar.

Un cop acabades totes les experiències i analitzats els resultats obtinguts, puc afirmar que he aconseguit els objectius proposats inicialment a excepció de l'observació del procés de regeneració de les planàries disseccionades de diferents maneres, ja que aquestes es van desintegrar en dues ocasions. Malgrat això, s'han complert els objectius inicials següents:

- Aprendre a fer un treball científic sobre un tema de recurrència actual aplicant el mètode científic.
- Adquirir nous coneixements sobre la medicina regenerativa, la regeneració i les planàries.
- Manipular les planàries de l'espècie *Schmidtea mediterranea* i treballar amb elles com a organisme model de regeneració.
- Observar la regeneració de planàries irradiades i planàries sense irradiar.

5.1.1- CONCLUSIONS DE LA RECERCA EXPERIMENTAL

En l'experiment de les planàries irradiades i no irradiades s'han pogut extreure diversos resultats i conclusions. Les planàries irradiades no han tingut la capacitat de regenerar-se i, en canvi, les planàries no irradiades s'han regenerat totes. A més, les irradiades s'han desintegrat gairebé totes. Això ens demostra la importància de les cèl·lules mare en la regeneració planària, ja



que el Dr. Francesc Cebrià em va explicar que amb un sol neoblast les planàries podrien regenerar-se al complet. Els neoblasts poden convertir-se en molts tipus de cèl·lules del cos i renovar-se milions de vegades, cosa que les cèl·lules especialitzades del cos humà, com les neurones, no poden fer.

Les investigacions en planàries i neoblasts poden ser essencials per descobrir si les cèl·lules mare d'una persona podrien generar un teixit de reemplaçament que el sistema immunitari del cos no rebutgi. Aquest seria un gran avenç en la medicina regenerativa.

5.2. CONCLUSIONS DE LES ENTREVISTES

Gràcies al Dr. Francesc Cebrià, la Dra. Teresa Adell i el Dr. Emili Saló i a la seva inestimable col·laboració, he obtingut informació sobre tots els estudis amb planàries que duen a terme a la UB, les seves investigacions en el camp de la regeneració i altres aspectes sobre les planàries i les seves cèl·lules mare. Això m'ha permès conèixer diferents punts de vista que m'han ajudat molt en la realització d'aquest treball, m'han aportat noves idees i m'han permès establir conclusions.

El motiu pel qual les planàries es poden regenerar i els éssers vius no, és per diverses evidències. La principal raó i que també s'ha pogut observar en l'experiment d'irradiació, ha estat que les planàries mantenen una població de cèl·lules mare pluripotents al llarg de tota la seva vida, per això és fonamental estudiar-les, ja que els éssers humans només les tenim quan som embrions. Es creu que una altra evidència és a causa de l'absència del sistema circulatori de les planàries, la qual cosa provoca que la cicatrització sigui menys complexa. Els humans tenim fibroblasts i fibres de col·lagen que impossibiliten la regeneració i faciliten la cicatriu.

Els tres entrevistats coincideixen en el fet que, els éssers humans mai arribarem a ser immortals fent regenerar de nou els nostres òrgans i teixits com ho fan les planàries. Aquestes seran crucials per a futurs estudis en la medicina regenerativa. Des del meu punt de vista també estic d'acord en el fet que mai arribarem a ser immortals i, tal com diuen els investigadors, gràcies a l'estudi d'aquests organismes regeneratius i treballant amb les cèl·lules mare, en un futur es podran curar malalties com l'Alzheimer, el Parkinson o la diabetis.



5.3. CONCLUSIONS PERSONALS

Després d'aquests darrers sis mesos immersa en aquest treball de recerca, he adquirit nous coneixements del camp de la regeneració i de les planàries. La realització d'aquest treball no només m'ha aportat coneixements en l'àmbit professional sinó també a nivell personal. Certament, no ha estat un treball fàcil. M'ha suposat tot un repte ple de dificultats, però això m'ha donat l'oportunitat de treballar com una veritable científica, coneixent aquests animals tan curiosos i fent un "petit tast" de la regeneració de teixits planaris.

Adicionalment, des de ben petita he estat molt encuriósida amb el món que m'envolta, i per aquest motiu i a mesura que m'he anat fent gran m'he adonat de la importància que té la ciència en el nostre dia a dia. Aquest treball m'ha demostrat la gran importància de la ciència en el futur dels éssers humans, i la importància de les planàries en el futur de la medicina regenerativa. Sabem que hi haurà un futur en la medicina molt diferent de la que hi ha actualment, però no sabem quan i com succeirà aquest canvi en la ciència. Amb petits passos i paciència s'aconseguiran molts dels reptes que els científics estan investigant en l'actualitat.

Personalment, aquest treball m'ha servit per aclarir el dubte que tenia fa uns mesos: el meu futur. Després de tot, gràcies a totes les vivències i oportunitats que he tingut en aquest projecte, sé que en un futur vull contribuir en la recerca científica i, específicament, en el camp de la medicina.



6- FONTS D'INFORMACIÓ

BIBLIOGRAFIA

- MARTÍNEZ, KOLDO (2008). «Aspectos éticos sobre la investigación y tratamiento con células madre». *Cir. Cardio*; 15(1): 83-7.
- SALÓ, EMILI (2020). «Medicina regenerativa i cèl·lules mare». Departament de Genètica, Microbiologia i Estadística, Universitat de Barcelona, i Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB). *Biol. on-line*: Vol. 9, Núm. 2. ISSN: 2339-5745 *online*.
- PETER W. REDDIEN I ALEJANDRO SÁNCHEZ ALVARADO (2004). «Fundamentals of planarian regeneration». University of Utah School of Medicine, Department of Neurobiology and Anatomy. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2004. 20: 725-57.

WEBGRAFIA

LA MEDICINA REGENERATIVA

- J CELL MOL MED (2010). «Regenerative medicine: then and now – an update of recent history into future possibilities».
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823153/>>
- GIANLUCA SAMPOGNA, SALMAN YOUSUF GURAYA, ANTONELLO FORGIONE (2015). «Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine». *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, Vol. 3, nº3, pàg. 101-107.
< <https://doi.org/10.1016/j.jmau.2015.05.002> >
- DÍAZ HERNÁNDEZ JOSÉ MOISÉS, DÍAZ PARRA JOSSELYNE JARED, ENCARNACIÓN MAZA GUADALUPE (2017). «Medicina Regenerativa: La Medicina Del Siglo». Benemèrita Universitat Autònoma De Puebla.
<<https://www.slideshare.net/JoiseesDiazHernandez/medicina-regenerativa-la-medicina-del-siglo>>
- FUNDACIÓ MENCÍA. «La terapia génica como posible solución a las enfermedades genéticas».
<<https://www.fundacionmencia.org/es/enfermedades-geneticas/terapia-genica/>>
- WIKIPEDIA. «Célula madre».
< https://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula_madre>
- VIQUIPÈDIA. «Medicina regenerativa».
<https://ca.wikipedia.org/wiki/Medicina_regenerativa>



LA REGENERACIÓ EN EL REGNE ANIMAL

- CEBRIÀ SÁNCHEZ, FRANCESC (2020). «Regeneració en el món animal». *Biologia on-line*, [en línia], Vol. 9, Núm. 2.
< <https://raco.cat/index.php/b-on/article/view/374768> >
- ANDONG ZHAO, HUA QIN, XIAOBING FU (2016). «What Determines the Regenerative Capacity in Animals?», *BioScience*, Vol. 66, 9, pàg. 735–746.
< <https://doi.org/10.1093/biosci/biw079> >
- ALICIA DOMENECH PERTIERRA. «La regeneración celular». Projecte final de grau 2014-2015. Universitat Jaume I.
< <https://bibliotecavirtualsenior.es/wp-content/uploads/2015/05/regeneracion-celular.pdf> >
- KENNETH D. POSS (2010). «Advances in understanding tissue regenerative capacity and mechanisms in animals». Publicat on-line, [en línia], *Nat Rev Genet*; 11 (10): 710-722.
< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069856/> >
- DR. KAORU NOMURA, YASUSHI TANIMOTO, PROF. FUMIO HAYASHI, DR. ERISA HARADA, XIAO-YUAN SHAN, PROF. MASAFUMI SHIONYU, PROF. TSUYOSHI SHIRAI, PROF. KENICHI MORIGAKI, DR. KEIKO SHIMAMOTO. «The Role of the *Prodl* Membrane Anchor in Newt Limb Regeneration». *Angewandte Chemie*. Vol. 129, n°1, p. 276-280.
< <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ange.201609703> >
- Elly Tanaka, Peter W. Reddien. «The cellular basis for animal regeneration». *Dev Cell* (2011); 21(1): 172-185.
< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3139400/> >

LES PLANÀRIES

- FRANCESC CEBRIÀ, TERESA ADELL, JOSEP FRANCESC ABRIL I EMILI SALÓ (2011). «La regeneració i l'homeòstasi en les planàries, un model clàssic de biologia del desenvolupament». *Treballs de la Societat Catalana de Biologia*. Vol. 62, pàg 93-106.
< <https://raco.cat/index.php/TreballsSCBiologia/article/view/72050/396348> >
- PETER W. REDDIEN (2018). «The Cellular and Molecular Basis for Planarian Regeneration». *Leading Edge Review*.
< [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(18\)31233-9.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(18)31233-9.pdf) >
- EMILI SALÓ I BOIX (2007). «La regeneració en planàries». *Omnis cellula* 15.
< <https://publicacions.iec.cat/repository/pdf/00000173/00000002.pdf> >



- MARIO IVANKOVIC, RADMILA HANECKOVA, ALBERT THOMMEN, MARKUS A. GROHME, MIQUEL VILA-FARRÉ, STEFFEN WERNER, JOCHEN C. RINK (2019). «*Model systems for regeneration: planarians*». The Company of Biologists.
<<https://journals.biologists.com/dev/article/146/17/dev167684/222983/Model-systems-for-regeneration-planarians>>
- WIKIPEDIA. «*Planarian*».
<https://en.wikipedia.org/wiki/Planarian#Anatomy_and_physiology>
- CIENCIA Y BIOLOGIA. «*Planarias y otros platelmintos: la clase Turbellaria*».
<<https://cienciaybiologia.com/planarias-y-otros-platelmintos-la-clase-turbellaria/>>

RECERCA EXPERIMENTAL

- SÁNCHEZ LAB. «*Cutting class*».
<<https://cuttingclass.stowers.org/es/node/121396>>
- FRANCESC CEBRIÀ, TERESA ADELL, EMILI SALÓ. «*Lab planarian Barcelona*». Departament de Genètica, Microbiologia i Estadística. Facultat de Biologia.
<<http://www.ub.edu/planariabcn/>>



7- AGRAÏMENTS

La realització d'aquest treball no hauria estat possible sense l'ajuda i col·laboració d'un seguit de persones i centres de recerca.

En primer lloc, vull fer un agraïment a la tutora del meu treball de recerca, la Glòria Fusté Constantí, pel seu interès, suport i consells que m'ha anat donant en tot moment i sempre que ho he necessitat, i el temps que hi ha dedicat en la revisió i la correcció del treball.

Vull donar les gràcies a la professora Lali Ivern, ella va ser qui em va donar a conèixer el programa BIYSC, que malauradament degut a la pandèmia de la COVID-19 es va suspendre pocs dies després de l'inici.

Agrair al CESIRE, centre dependent del departament d'Ensenyament de la Generalitat de Catalunya a Barcelona, el qual em va subministrar planàries en dues ocasions.

Als Drs. Francesc Cebrià, Emili Saló i Teresa Adell, tots ells professors investigadors de la Universitat de Barcelona, per la seva col·laboració en el meu treball de recerca. En especial, donar les gràcies al Dr. Cebrià que m'ha assessorat, ajudat i m'ha atès en tot moment als laboratoris de la UB, on també m'ha subministrat planàries, que han estat la base fonamental del meu treball de recerca.

També el meu agraïment a l'institut Joan Guinjoan i Gispert de Riudoms, per proporcionar-me tot el material de laboratori necessari per dur a terme la pràctica del meu treball de recerca. Sens dubte, sense aquest material, la recerca i observació de les planàries hauria estat molt més complicada.

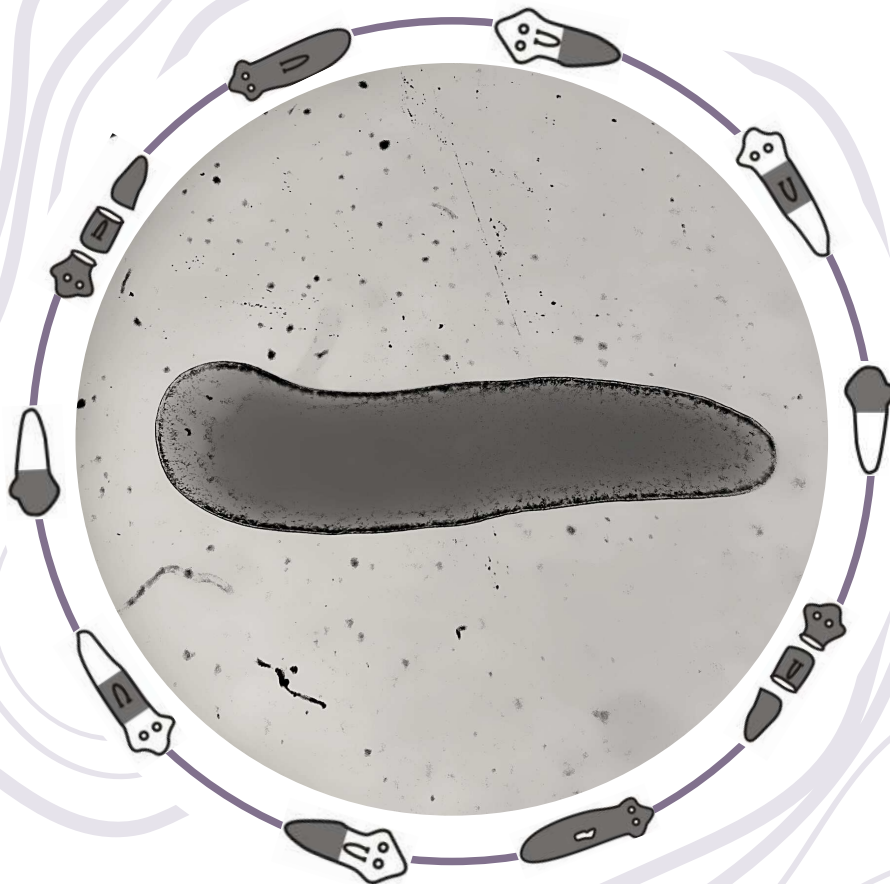
Finalment, donar gràcies als meus pares, el Pep i la Pili, i al meu germà Nil pel suport i la disponibilitat que m'han ofert en tot moment.



-ANNEXOS-

LES PLANÀRIES, UN MODEL DE REGENERACIÓ

Cami cap a la immortalitat



TREBALL DE RECERCA

ONA MUNTÉ GUERRERO

2N BAT A, CURS 2021-2022

TUTORA: GLÒRIA FUSTÉ CONSTANTÍ

INSTITUT JOAN GUINJOAN I GISPERT, RIUDOMS

8- ANNEXOS



8.1. ANNEX 1:

EXPERIMENT DE DISSECCIÓ: diferents tipus de talls

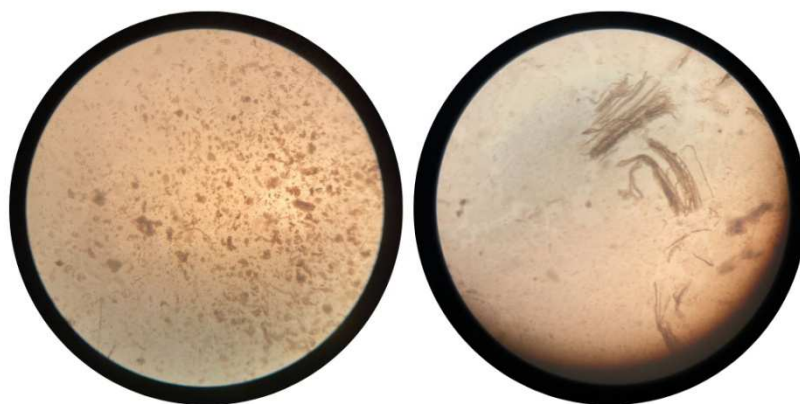


Dia	Nº de planàries	Observacions		Fotografies
		Hora	El meu dia	
8/09/2021	20	12:00	Recollida de les 20 planàries a la cambra del CESIRE a Barcelona.	53a
		13:00	Tornada a Riudoms amb les planàries tapades en un tub i sense gaires vibracions.	
		19:00	Preparació de l'aliment de les planàries. Aquestes s'alimentaran de fetge de boví (de vedella). Per tal d'alimentar-les he fet talls petits com un pèsol i posteriorment he congelat el fetge sobrant.	53b
		Les planàries continuen dins l'envàs donat i en un lloc sense llum directe i 20°C.		
9/09/2021	20	14:00	<p>Canvi d'aigua i de les planàries del recipient en plaques de Petri de 10 en 10. És a dir, es posen 2 plaques de Petri amb 10 planàries cadascuna i amb 21 mL d'aigua mineral o PAM a cada plaqueta.</p> <p>He observat una planària a la lupa binocular, però semblava que no es movia gaire.</p> <p><u>Procediment:</u></p> <p>M'ha estat difícil canviar les planàries del recipient, ja que al transportar-les s'enganxen molt a les parets de les pipetes a causa de la mucosa que originen. Així doncs, per estalviar temps, he tret l'aigua mineral que havia posat a les plaquetes.</p>	<p>Planària observada:</p> <p>54a</p>



			<p>A continuació, he abocat prudentment l'aigua del recipient on estaven les planàries a la plaqueta, i d'aquesta manera les planàries han caigut.</p> <p>Després, he canviat l'aigua posant $\frac{3}{4}$ d'aigua mineral nova i deixant $\frac{1}{4}$ de l'antiga. Deixant aquesta aigua antiga les planàries s'adapten millor.</p>	
		15:00	Alimentació de les planàries amb 4 bocins de fetge de boví (més petits que la mida d'un pèsol), a cada plaqueta. Un cop fet això, he deixat l'aliment 4 hores a la plaqueta.	
		19:00	He tret els bocins de fetge i he netejat l'aigua ($\frac{3}{4}$ de nova i $\frac{1}{4}$ d'antiga).	54b
10/09/2021	20	16:00	He observat que són més grans que el dia anterior i es mouen molt lentament, exceptuant altres que no es mouen gens.	
11/09/2021	0	11:00	Volia observar les planàries, però m'he adonat que l'aigua estava molt bruta. Quan ho he observat millor he vist que no quedava cap planària i que l'aigua estava bruta a causa de la desintegració de les planàries.	55





A causa de la desintegració de les planàries no vaig poder dur a terme aquest experiment amb les primeres planàries que vaig anar a buscar. Com he esmentat, només les vaig alimentar i observar abans de poder dur a terme l'experiment.

Després d'aquest fet, vaig sentir més curiositat que desànim i per aquesta raó vaig pensar en diferents causes per explicar el que havia succeït. La veritat és que continuo sense saber exactament que és el que va passar amb les planàries, però algunes de les raons podrien ser a causa de l'aigua que els hi vaig posar o bé de les temperatures que les vaig sotmetre. Potser també va ser a causa del fetge que els hi vaig donar.

Com en tot treball científic, sé que sempre hi ha experiments que fallen i els científics persisteixen en continuar investigant i lluitant pel que volen aconseguir. Així doncs, vaig ser realista davant de la situació i això em va ajudar a pensar en altres alternatives i solucions, tot i els obstacles que sabia que hi hauria en el futur camí cap a la regeneració planària que duia a terme.

A continuació, vaig pensar que la millor opció era anar un altre cop a buscar planàries a Barcelona. El que vaig fer amb les planàries noves va ser intentar solucionar els possibles errors que havia fet amb les altres planàries, ja que pot ser en les primeres planàries les temperatures havien sigut massa altes pel seu manteniment. Tampoc els hi vaig donar menjar, ja que això el que feia era embrutar l'aigua.

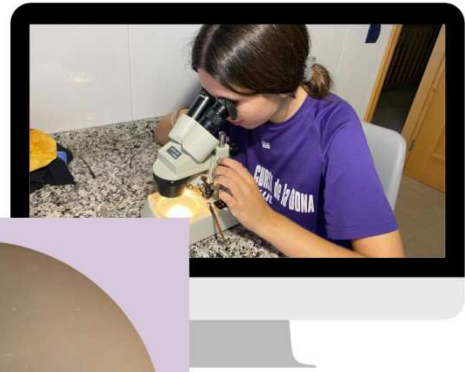


Dia	Nº de planàries	Observacions		Fotografies
		Hora	El meu dia	
22/09/2021	25	11:30	<p>Recollida de les 25 planàries al CESIRE. En vaig demanar 40, més que l'últim cop, però no me les han pogut proporcionar.</p> <p>Quan he arribat a casa, les he posat en un lloc on no hi hagués llum directe. No els hi he donat menjar. Tot seguit, he distribuït les planàries en 4 plaquetes diferents.</p>	56
23/09/2021	24	16:45	<p><u>Observació de les planàries.</u></p> <p>Una planària s'ha mort. A més, aquestes planàries es mouen més de pressa que les que em van donar el primer cop, ja que quan les toco reaccionen i marxen.</p>	57
24/09/2021 25/09/2021	24	15:30 20:00	Aquests dos dies he estat observant les planàries. Cada vegada es mouen menys.	
26/09/2021	3	19:30	He vist que gairebé totes les planàries s'han desintegrat excepte tres. He decidit fer els talls en aquestes tres, seguint el procediment de la dissecció en planàries explicat anteriorment. No he pogut fer els 4 models de dissecció, ja que només tenia tres planàries. Així doncs, només he fet els models de tall 1, 2 i 3.	58
27/09/2021	0	20:00	He observat que s'han desintegrat totes les planàries tallades el dia anterior.	59

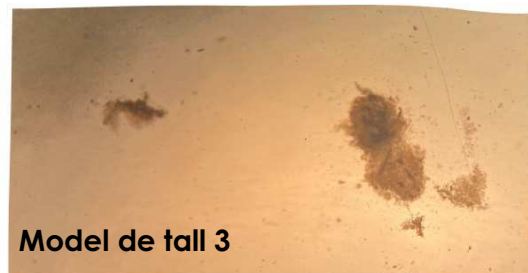




Il·lustració 56: segona recollida de planàries a Barcelona. Font: pròpia.



Il·lustració 57: observació d'una planària. Font: pròpia.



Il·lustració 58: models de planàries tallades. Font: pròpia.

Il·lustració 59: models de planàries desintegrades. Font: pròpia.



8.2. ANNEX 2: ENTREVISTES



8.2.1. ENTREVISTA AL DR. FRANCESC CEBRIÀ SÁNCHEZ

LA REGENERACIÓ PLANÀRIA

ENTREVISTA AL DR. FRANCESC CEBRIÀ SÁNCHEZ

El Dr. Francesc Cebrià Sánchez és llicenciat i doctorat en Biologia per la Universitat de Barcelona, on actualment imparteix docència i on també forma part de diferents projectes de recerca, entre d'altres, en cèl·lules mare planàries. S'ha de destacar també la recerca postdoctoral que el professor Francesc Cebrià va fer als Estats Units i al Japó. A més, també ha publicat molts dels seus treballs d'investigació en diferents revistes científiques.



Bon dia Dr. Francesc Cebrià, i gràcies per dedicar-me una estona del seu temps a respondre les preguntes d'aquesta entrevista pel meu Treball de Recerca.

Què el va motivar a estudiar biologia?

Quan era estudiant de primària m'agradava molt la medicina, però a secundària em vaig començar a interessar per la biologia i sobretot per la genètica. Vaig tenir un professor de biologia molt bo a l'institut i això em va ajudar a decidir per fer la llicenciatura de Biologia pensant en un futur dins de la recerca i no assistencial.

Quin càrrec té, actualment, a la Universitat de Barcelona?

Des del 2011 soc professor titular del Departament de Genètica, Microbiologia i Estadística de la Facultat de Biologia. Actualment, i des del 2019 soc també el Vicedegà de Qualitat, Innovació i Professionalització de la facultat de Biologia.

Quines línies d'investigació està desenvolupant amb el seu equip de recerca a la UB?

Actualment estem estudiant la funció d'una família de gens anomenada p300/CBP en el manteniment i la diferenciació de les cèl·lules mare de les planàries. De fet aquestes cèl·lules mare són necessàries perquè les planàries puguin regenerar, però també pel recanvi cel·lular constant que té lloc en les planàries intactes.

Quin és el motiu pel qual ha dedicat i dedica, gran part de la seva carrera científica a l'estudi de les planàries?

Vaig entrar al món de les planàries per casualitat. Quan era estudiant de la llicenciatura em cridava l'atenció fer recerca en el camp de la Genètica. Llavors vaig anar a parlar amb alguns professors per veure si algú necessitava algun estudiant perquè els ajudés al laboratori i em van posar en el laboratori del Dr. Rafael Romero que estudiava les planàries i així és com em vaig iniciar en el camp. Més endavant em vaig poder quedar a fer la tesi i després per qüestions de circumstàncies particulars de la vida vaig poder continuar la meua carrera científica en aquest mateix camp. Això no és habitual, ja que normalment la gent canvia de temes al llarg de la seva carrera científica.

Quina millora han aportat les seves investigacions de les cèl·lules mare planàries en el camp de la regeneració?

A partir de les nostres investigacions coneixem millor el sistema nerviós central d'aquests animals i quins gens són importants per a la seva regeneració; entenem millor com s'especifica la polaritat dorsoventral durant la regeneració; hem caracteritzat la funció dels receptors dels factors de creixement epidèrmics en la diferenciació de les cèl·lules del sistema digestiu.

Quin és el motiu pel qual les planàries es poden regenerar i l'ésser humà no?

La principal raó és que les planàries mantenen una població de cèl·lules mare adultes pluripotents al llarg de tota la seva vida. En el nostre cas només tenim aquestes cèl·lules quan som embrions molt joves i després les perdem i ja no les mantenim com a adults.

Per què creu que, el tema de l'origen evolutiu de la regeneració és rellevant?

Per tal d'entendre perquè alguns animals poden regenerar i altres no una aproximació és preguntar-nos si el darrer avantpassat comú de tots els animals aquesta propietat ja hi era o no. Si hi era vol dir que llavors al llarg de l'evolució aquesta propietat s'ha mantingut en alguns llinatges animals, però s'ha perdut en uns altres. Si, en canvi, aquesta propietat no hi estava present, vol dir que anat apareixent de manera independent al llarg de l'evolució en diferents grups animals. El que es creu actualment és que probablement sí que és una propietat ancestral que s'ha perdut en alguns llinatges. Ara bé, també sabem que alguns grups animals han guanyat aquesta capacitat de manera independent en temps més propers.

Per vostè i el seu equip de treball, quin seria el màxim objectiu a aconseguir en l'estudi dels neoblasts o la regeneració planària?

En ciència és molt difícil tenir objectius de màxims perquè sempre queden coses per conèixer. A la que respon una pregunta n'apareixen de noves. Per tant, estarem contents d'anar avançant de mica en mica en entendre com aquestes cèl·lules mare responen a la ferida per activar el programa regeneratiu.

Creu que algun dia podrem arribar a ser "immortals", en l'aspecte de tenir sempre òrgans i teixits nous? Per posar un exemple: en el cas de poder-se regenerar cèl·lules cerebrals, creu que malalties com l'Alzheimer podrien ser curades mitjançant la regeneració?

Immortals no crec que siguem mai ni que puguem regenerar un braç per exemple. Això sí, confio que treballant amb les cèl·lules mare puguem en el futur curar malalties com la diabetis o neurodegeneratives com l'Alzheimer o Parkinson.

Per acabar, una última pregunta. Quin consell donaria a les noves generacions que es plantegen entrar en el camp de la investigació científica i quin camí recomana que segueixin perquè siguin bons investigadors?

Els recomano que estudiïn molt, que llegeixin molt, que tinguin una ment oberta i sobretot que siguin conscients que és una feina molt maca però també molt sacrificada. Normalment no hi ha horaris perquè el laboratori t'atrapa molt. Sovint també és dur perquè les coses no surten i llavors et trobes en una mena de carrer sense sortida. Però quan la trobes és fantàstic. En tot cas, però, cal anar de mica en mica. Un cop estigueu a la universitat no tingueu por de picar portes per demanar si algun grup de recerca necessita estudiants per ajudar-los i llavors aprendre el màxim possible dels altres membres del grup. Com més experiències tingueu al laboratori millor sabreu si és un món que us agrada prou com per dedicar-vos a ell.

Moltes gràcies Professor Francesc Cebrià, i que tingui sort en la seva carrera professional. Espero que la vostra ajuda em serveixi per aportar, en un futur, el meu granet de sorra.

Universitat de Barcelona, Barcelona
28 d'octubre de 2021

8.2.2. ENTREVISTA A LA DRA. TERESA ADELL CREIXELL

LA REGENERACIÓ PLANÀRIA

ENTREVISTA A LA DRA. TERESA ADELL CREIXELL

La Dra. Teresa Adell Creixell és llicenciada en farmàcia i doctorada en biologia per la Universitat de Barcelona, sobre l'especificació cel·lular en càncer de pàncrees exocrí. Posteriorment, va fer recerca postdoctoral a Alemanya entre l'any 2000 i 2003, estudiant el desenvolupament en esponges. A partir del 2004 s'incorporà al departament de genètica de la UB, on actualment imparteix docència i forma part de diferents projectes de recerca en cèl·lules mare planàries. També ha publicat treballs d'investigació en diferents revistes científiques.



Bon dia Dra. Teresa Adell i moltes gràcies per dedicar-me una estona del seu temps a respondre les preguntes d'aquesta entrevista pel meu Treball de Recerca.

L'any 2000 va fer un Doctorat en Biologia sobre l'especificació cel·lular en càncer de pàncrees exocrí. Així doncs, què la va motivar a encaminar-se en el món de la recerca científica?

Doncs jo vaig fer la carrera de farmàcia, i quan vaig començar no en tenia ni idea del que era la recerca científica. Però quan vaig fer l'assignatura de biologia molecular cap al final de la carrera em vaig adonar que jo en volia saber més d'això. I per això quan vaig acabar vaig buscar un lloc on pogués continuar estudiant en aquest camp. No m'importava si eren cèl·lules humanes o de cucs... el que m'ha interessat sempre és entendre els mecanismes moleculars que controlen les decisions de les cèl·lules.

Quin càrrec té, actualment, a la Universitat de Barcelona?

Soc professora agregada. És l'equivalent de professor titular, però qui paga és la Generalitat, i no en Ministeri.

Quines línies d'investigació està desenvolupant amb el seu equip de recerca a la UB?

Ja fa anys que estem estudiant quins són els mecanismes moleculars que fan que quan talles una planària sàpiga on ha de regenerar el cap i on ha de regenerar la cua. Pensa que quan talles la planària en 2 parts aquelles cèl·lules que fa un moment estaven de costat ara hauran de fer coses completament diferents, ja que unes hauran de generar un cap i les altres una cua.

Hem trobat uns gens essencials que permeten prendre aquesta decisió, però encara ens queden moltes coses per entendre.

Per altra banda, des de fa menys temps, estem estudiant com les planàries controlen el creixement, la mort i la proliferació. Actualment el projecte se centra en l'estudi del procés de senescència cel·lular, que és una manera que tenen les cèl·lules d'envellir. No moren, però tampoc proliferen. Les planàries són organismes considerants immortals. No sabem si tenen processos de senescència cel·lular, ni si aquests estan involucrats en la regeneració. Això és el que volem contestar.

Quin és el motiu pel qual ha dedicat i dedica gran part de la seva carrera científica a l'estudi de les planàries?

Després d'estudiar cèl·lules humanes durant la tesi, i les esponges durant el postdoctorat, vaig buscar un laboratori on continuar estudiant els mecanismes de comunicació entre les cèl·lules. Com que havia estudiat tant humans com esponges, veia clar que els mecanismes eren super conservats evolutivament. Per això el model no era el que m'importava més, sinó les possibilitats d'entendre processos. Per això em van interessar les planàries, perquè són tan plàstiques, que et permeten visualitzar mecanismes que en altres organismes és impossible, perquè es moren. Per exemple, gràcies a la plasticitat de les planàries, hem vist que la inhibició d'un sol gen fa que aquestes regenerin un cap en el lloc d'una cua. Aquest gen també hi és en els altres animals, però no podríem haver vist aquesta funció, perquè la majoria d'animals no poden regenerar, i menys un cap. Per això, les planàries no m'han deixat mai de fascinar, i em permeten seguir contestant preguntes que altres organismes no em permetrien.

Quina millora han aportat les seves investigacions de les cèl·lules mare planàries en el camp de la regeneració?

Doncs precisament el que ja he comentat, entendre millor com les cèl·lules decideixen el seu destí, en aquest cas si han de fer una cua o un cap. Són mecanismes de comunicació intercel·lular que estan conservats evolutivament, però que gràcies a les planàries hem pogut demostrar que defineixen l'eix antero-posterior d'una manera claríssima.

Dins el projecte de l'estudi de la mort i la proliferació, hem descobert que una via de senyalització intercel·lular que diu via d'Hippo, que es pensava que estava directament involucrada en controlar la proliferació de les cèl·lules mare i el creixement dels òrgans, ja que en realitat sembla que el que fa és fer que les cèl·lules que ja estaven diferenciades i no proliferaven tornin a proliferar, i per això estaria involucrada en la formació de tumors. És a dir, estaria involucrada en la formació de tumors, no per controlar la proliferació de les cèl·lules mare, sinó per fer que les cèl·lules que ja no proliferaven doncs ho tornin a fer.

Quin és el motiu pel qual les planàries es poden regenerar i l'ésser humà no?

Que tenen unes cèl·lules mare adultes totipotents, que poden donar lloc a qualsevol cèl·lules del seu cos. I, a més, que les cèl·lules de les planàries contínuament s'estan comunicant, disposades a canviar el seu destí, com si fos un embrió. Els nostres teixits adults no són tan plàstics.

Per què creu que el tema de l'origen evolutiu de la regeneració és important?

Perquè et permet entendre si els mecanismes de regeneració que trobem a la natura tots es van inventar una vegada, al principi, o s'han anat inventant durant l'evolució en diferents moments. Això és molt maco de saber, però també serveix per pensar en estratègies per millorar la regeneració en humans.

Per vostè i el seu equip de treball, quin seria el màxim objectiu a aconseguir en l'estudi dels neoblasts o de la regeneració planària?

Si seguim avançant com fins ara, a poquet a poquet, però descobrint nous gens, noves funcions i nous mecanismes, doncs jo ja estic contenta. La ciència bàsica és això, entendre els mecanismes i el perquè de les coses.

Creu que algun dia podrem arribar a ser "immortals", en l'aspecte de tenir sempre òrgans i teixits nous? Per posar un exemple: En el cas de poder-se regenerar cèl·lules cerebrals, creu que malalties com l'Alzheimer podrien ser curades mitjançant la regeneració?

Jo crec que es podran curar o millorar moltes malalties com l'Alzheimer, però no perquè arribem a regenerar com les planàries, sinó perquè entendrem com funcionen els teixits sans i els teixits malalts. Per exemple, en el cas de l'Alzheimer, crec que és més fàcil ser capaços d'introduir cèl·lules que recuperin la funció perduda, que estiguin ja semi-programades, que no pas fer proliferar les cèl·lules mare nervioses que tenim. Però només és una impressió. Vull dir que no totes les cures impliquen fer proliferar les nostres cèl·lules mare, ja que molts teixits es poden crear in vitro, controlant el procés molt millor.

Per acabar, una última pregunta. Quin consell donaria a les noves generacions que es plantegen entrar en el camp de la investigació científica i quin camí recomana que segueixin per què siguin bons investigadors?

Doncs que estudiïn molt bé el que ja s'ha fet, i que no vulguin fer passos de gegant. A poc a poc i bona lletra. La carrera investigadora és una carrera de fons, on cal molta paciència i perseverança. No només perquè la ciència és així, també perquè és una carrera on hi ha espai per menys gent del que caldria, i a vegades la competència et fa desesperar. Però l'important és tenir clar el que t'agrada, i no veure als demes com competidors sinó com a col·laboradors per assolir un objectiu comú, el saber.

També, que cal estudiar, però a l'hora cal tenir imaginació i deixar de banda les coses preestablertes, perquè així és com més s'avança.

Moltes gràcies Dra. Teresa Adell, i que tingui sort en la seva carrera professional. Espero que la vostra ajuda em serveixi per aportar, en un futur, el meu granet de sorra.

Segur que sí!

Universitat de Barcelona, Barcelona
10 de novembre de 2021

8.2.3. ENTREVISTA AL DR. EMILI SALÓ BOIX

LA REGENERACIÓ PLANÀRIA

ENTREVISTA AL DR. EMILI SALÓ BOIX

El Dr. Emili Saló Boix és llicenciat i doctorat en Biologia per la Universitat de Barcelona, on actualment imparteix docència. Ha realitzat treballs d'investigació al Laboratori de Biologia Cel·lular del Biozentrum de la Universitat de Basilea. És especialista en Biologia del Desenvolupament i Genètica, i des de fa molts anys treballa en els processos regeneratius dels platihelminths de vida lliure: les planàries d'aigua dolça. Ha publicat molts articles en revistes científiques internacionals de màxim prestigi.



Bon dia Dr. Emili Saló i gràcies per dedicar-me una estona del seu temps a respondre les preguntes d'aquesta entrevista pel meu Treball de Recerca.

Què el va motivar a estudiar biologia?

Al preuniversitari dubtava entre química i biologia, el darrer professor de biologia em va agradar molt i em va captivar el futur de la biologia a finals dels anys 60.

Quin càrrec té, actualment, a la Universitat de Barcelona?

Soc catedràtic d'universitat des del 2003, el període entre el 2004-2008 i 2012-2015 vaig exercir de cap del departament de genètica de la UB.

Quines línies d'investigació està desenvolupant amb el seu equip de recerca a la UB?

Treballem en l'estudi del procés de regeneració a platihelminths a nivells cel·lular, molecular i genòmic.

Quin és el motiu pel qual ha dedicat i dedica gran part de la seva carrera científica a l'estudi de les planàries?

És un organisme molt plàstic a nivell morfològic que ens permet estudiar els processos de regeneració i reformació del patró. A més, és fàcil de mantenir i manipular.

Quina millora han aportat les seves investigacions de les cèl·lules mare planàries en el camp de la regeneració?

He participat en la comprensió del seu llinatge cel·lular i de com aquest està modulats per diferents vies de senyalització, especialment la via Wnt i BMP.

Quin és el motiu pel qual les planàries es poden regenerar i l'ésser humà no?

Hi ha diverses evidències, una és el fet que planàries no té sistema circulatori amb la qual cosa la cicatrització és menys complexa i pot remodelar l'espai intercel·lular a la zona de la ferida que recupera un estat embrionari. Mentre que en humans a l'ésser de sang calenta cal una cicatrització ràpida i eficient amb l'acumulació dels fibroblasts i fibres de col·lagen que impossibiliten la regeneració i faciliten la cicatriu.

Per què creu que el tema de l'origen evolutiu de la regeneració és important?

Per poder respondre les següents preguntes:

Tots els éssers vius tenim un origen monofilètic, venim d'un ancestre comú, com és que alguns organismes conserven la capacitat regenerativa i altres les han perdut independentment de la complexitat dels organismes?

Perquè hi ha organismes que han solucionat la reproducció a través de la regeneració i altres no?

Per a vostè i el seu equip de treball, quin seria el màxim objectiu a aconseguir en l'estudi dels neoblasts o la regeneració planària?

Entendre com s'organitza l'acumulació de neoblasts en el blastema per regenerar les estructures perdudes. Com apareix el teixit organitzador i com responen els neoblasts a aquests senyals.

Creu que algun dia podrem arribar a ser "immortals", en l'aspecte de tenir sempre òrgans i teixits nous? Per posar un exemple: En el cas de poder-se regenerar cèl·lules cerebrals, creu que malalties com l'Alzheimer podrien ser curades mitjançant la regeneració?

A la biosfera no hi ha cap exemple d'organisme immortal, la vida mitjana d'una espècie és d'1 milió d'anys, tot canvia i res persisteix. La vida persisteix gràcies al canvi continu.

S'estan realitzant estudis "in vitro" generant organoides a partir de cèl·lules mare diferenciades cap a un determinat tipus cel·lular, que simulen òrgans. Aquests organoides generats a partir de cèl·lules de pacients permeten estudiar comportaments i respostes a fàrmacs, és l'anomenada medicina personalitzada. No es descarta en el futur millorar la formació dels organoides com a font d'òrgans de recanvi, és la anomenada medicina regenerativa.

Per acabar, una última pregunta. Quin consell donaria a les noves generacions que es plantegen entrar en el camp de la investigació científica i quin camí recomana que segueixin perquè siguin bons investigadors?

És una filosofia de vida, no és còmode, és exigent, però a la vegada molt enriquidora i estimulante amb un ampli ventall d'ocasions per viatjar i conèixer entorns de laboratoris i persones diferents.

Cal seriositat en els objectius, treball i molta sinceritat amb un mateix. És fonamental escoltar la teva intuïció i seguir el teu camí, també cal envoltar-te de persones que et donin confiança i t'orientin correctament.

Moltes gràcies Professor Emili Saló, i que tingui sort en la seva carrera professional. Espero que la vostra ajuda em serveixi per aportar, en un futur, el meu granet de sorra.

Molta sort!

Universitat de Barcelona, Barcelona
11 de novembre de 2021