Roser Vento-Tormo: "Trabajar en ciencia académica es un privilegio, ya que nos permite desarrollar nuestra parte creativa"

20/12/2023

Wellcome Sanger Institute, Cambridge (Reino Unido)

La Dra. Roser Vento-Tormo dirige su laboratorio en el Wellcome Sanger Institute, Cambridge (Reino Unido). Su investigación se centra en la adaptación de las células inmunitarias en los tejidos y su función en el estado estacionario y la inflamación. Su equipo utiliza herramientas de genómica, transcriptómica espacial y bioinformática para reconstruir el microentorno que dará forma a la **identidad y la función de las células inmunitarias**.

Vento-Tormo hizo su doctorado con Esteban Ballestar en Barcelona, donde estudió la influencia de las citocinas en la diferenciación de las células inmunitarias innatas. Posteriormente realizó su posdoctorado con Sarah Teichmann, en el Instituto Wellcome Sanger, como becaria de la EMBO y el HFSP. Fue finalista en la edición 2023 de los premios Michelson Philanthropies & Science Prize for Immunology por su trabajo "Decoding foreign antigen tolerance: Cell atlases of human tolerogenic milieus guide transformative immunotherapies". Su investigación se centra en comprender cómo la comunicación célula-célula y el microambiente tisular regulan la identidad y la función celular en el contexto de la inmunidad y el desarrollo.

También diseñó CellPhoneDB, un novedoso repositorio de ligandos y receptores y sus interacciones, y aplicó CellPhoneDB para estudiar las conexiones celulares a partir de datos transcriptómicos unicelulares.

- ***Su equipo forma parte del proyecto de Atlas Celular que recientemente ha publicado nuevos resultados.***

Nuestro equipo es parte del Human Cell Atlas (HCA), un consorcio internacional cuyo objetivo es crear un atlas global de todas las células del cuerpo a la resolución de célula única, incluyendo todos los estadios de desarrollo/vida del humano en 3 dimensiones para así tener una visión completa del cuerpo humano durante la salud y la enfermedad. Recientemente, una de las iniciativas que participa en el HCA, llamada el "***Human BioMolecular Atlas Program*** (HuBMAP)" ha generado nuevos resultados. Algunos de estos resultados se han publicado en tres artículos en Nature. Estos trabajos son un recurso excelente para que los investigadores estudiemos la biología humana y la enfermedad, y una contribución esencial para el HCA. Entender el cuerpo humano, a esta resolución celular, nos permitirá desarrollar mejores diagnósticos y tratamientos.

En otras palabras, el objetivo del HCA es hacer un mapa celular de todas nuestras células localizadas en todos los órganos, primero los sanos, para compararlos posteriormente en situaciones de enfermedad. Es como tener un Google Maps (mapa celular sano) que también nos permita detectar alteraciones del camino (mapa celular de la enfermedad).

Es un trabajo en el que la tecnología tiene un papel muy importante, porque a medida que avanzamos más en ella incrementamos la resolución de los resultados, y de esta forma, podemos obtener más información sobre la célula y el tejido. Por lo tanto, estos atlas celulares se desarrollan en paralelo a tecnologías como son la genómica, la bioinformática, el big data, etc. El uso de la informática es esencial, porque al final no se trata de solo generar datos sino aprender a leerlos. Tienes un mapa y hay que saberlo interpretar.

- *Uno de los estudios publicados recientemente en Nature continúa la línea de investigación de su grupo en el estudio de las células de la placenta.*

Así es, en el estudio de Greenbaum, los autores se centran en el desarrollo de la placenta y cómo el sistema inmunitario de la madre ayuda en este proceso. Este trabajo es complementario a un estudio que publicó mi equipo hace unas semanas en la misma revista [Arutyunyan et al. (2023) *Nature.* doi: 10.1038/s41586-023-05869-0], y que es una continuación de mis estudios posdoctorales caracterizando la placenta a la resolución de célula única [Vento-Tormo et al. (2018) *Nature.* doi: 10.1038/s41586-018-0698-6]. Los dos trabajos publicados este año (Greenbaum et al. y Arutyunyan

et al.) nos permiten entender mejor la reorganización vascular en el útero, que es necesaria para sostener el desarrollo de la placenta y el del embrión. La reorganización del útero es esencial para que el embarazo siga adelante, y por lo tanto es de mucha importancia para entender las enfermedades que afectan al embarazo, como la preeclampsia.

Generamos atlas celulares de distintas partes del cuerpo humano, con un foco especial en tejidos linfoides y de la mucosa, para estudiar cómo se forman y sus alteraciones en distintas enfermedades

- ***Qué información aportan los atlas recientemente publicados?***

Los artículos publicados como parte de la iniciativa **HuBMAP en** *Nature* describen mapas celulares de tres órganos: la placenta, el intestino y el riñón. Esto nos permite obtener vistas de los diferentes tipos celulares y su organización en los tejidos y ayuda a entender la función de los tejidos sanos y dañados por alguna enfermedad.

Para generar atlas celulares se utiliza una tecnología conocida como la "**transcriptómica a resolución de célula única**". El transcriptoma nos aporta información exclusiva de la célula, ya que a pesar de que casi todas las células del cuerpo de un mismo individuo tienen el mismo genoma, solo unos genes están activos en cada una de ellas. El conjunto de genes activos en una célula se conoce como el transcriptoma celular. Por ello, la transcriptómica a resolución de célula única es una herramienta tan potente, ya que nos permite hacer inferencias sobre la identidad celular y su función. La mayor limitación de esta tecnología es la pérdida de información sobre la distribución espacial de las células, ya que requiere un paso inicial de digestión del tejido.

Para vencer esta limitación, combinamos la transcriptómica a resolución de célula única con otra tecnología llamada "transcriptómica espacial". La transcriptómica espacial nos permite medir el transcriptoma directamente sobre el tejido y, de esta forma, obtener las coordenadas espaciales que cada célula ocupa en el tejido. De alguna manera, la transcriptómica espacial es como si hicieras una histología a gran resolución, aportando información exacta sobre las células y qué genes expresan.

En nuestro grupo generamos atlas celulares de distintas partes del cuerpo humano, con un foco especial en tejidos linfoides y de la mucosa, para estudiar cómo se forman y sus alteraciones en distintas enfermedades. En el reciente artículo que hemos publicado (Arutyunyan et al. *Nature* 2023) analizamos el transcriptoma de muestras de útero humano durante el primer trimestre del embarazo. Estas muestras contienen también la placenta, un órgano transitorio formado por el embrión durante su desarrollo, que juega un papel esencial para su nutrición, protección y desarrollo. Para ello, la placenta, que envuelve al embrión, está en contacto directo con el útero. Nuestro trabajo nos ha permitido estudiar la comunicación entre el útero (materno) y la placenta (fetal) después de la implantación en humanos.

Lo que ocurre en el periodo de desarrollo después de la implantación es fascinante. Las células epiteliales de la placenta llamadas "**trofoblastos**", que son de origen fetal, migran hacia el tejido materno uterino; e invaden las arterias uterinas. Esto permite remodelar y ensanchar las arterias uterinas, y así incrementar la cantidad de sangre materna que le llega a la placenta, permitiendo el intercambio de nutrientes entre el embrión y la madre. Se trata de una condición única, donde células fetales y maternas comparten un espacio para ejercer una función común: el desarrollo del feto.

La transformación de las arterias durante el primer trimestre del embarazo es esencial, ya que alteraciones en este proceso están relacionadas con problemas comunes del embarazo, como la preeclampsia o la restricción de crecimiento intrauterino. Además, la migración de los trofoblastos tiene características que son específicas de los humanos, y que no pueden ser reproducidas en ratón. Posiblemente, esto se deba a que el embarazo humano dura mucho (9 meses) en comparación al del ratón y, por lo tanto, necesita mucha más cantidad de nutrientes, que se aportan a través del flujo sanguíneo.

Nuestro estudio es realmente interesante, ya que, por primera vez, definimos los mecanismos por

los cuales estos trofoblastos migran hacia el útero y las arterias maternas. Y para ello es clave la comunicación entre estas células fetales (los trofoblastos) y las de la madre (células uterinas).

- ***¿Cómo se comunican las células?***

Los tejidos y los órganos forman comunidades organizadas. Para que cada célula no actúe de forma individual se necesita una coherencia y estructura, y para que eso pase, hace falta que hablen entre ellas. Hay diferentes espacios en el tejido que se especializan en distintas funciones y que determinan núcleos de comunicación celular. Esto permite controlar funciones más complejas, como por ejemplo, cuánto debe crecer un órgano y cuándo debe dejar de hacerlo.

Hay múltiples formas de comunicación y muchas no han sido estudiadas todavía. Una de las formas más comunes de comunicación celular, y que es la que nosotros estudiamos, es a través de la interacción entre “ligandos” y “receptores”. En este caso, la célula que manda la señal, secreta o expresa en su superficie una molécula llamada “ligando”. Este “ligando” puede interaccionar con otra molécula llamada “receptor”, que es expresada en la superficie celular de otra célula receptora de la señal. Al interaccionar esas dos moléculas, se desencadena una señal en la célula receptora, que eventualmente activa una expresión específica de genes que puede tener un impacto en la función celular.

- ***Entonces, ¿cuando hay un defecto en el desarrollo es porque esta comunicación falla?***

Puede ser por muchas cosas, pero en numerosos casos es posible que una de las células no hable bien con la célula de al lado y, entonces, no se establece esa comunicación y la célula no sabe qué hacer. La comunicación guía todos los procesos, desde que una célula migre a un sitio hasta que prolifere. Si hay un defecto en esta comunicación, la célula, por ejemplo, puede proliferar más de lo que toca y se produce algo que no debería. O lo contrario, no prolifera y entonces algo no sale o no va al sitio adecuado.

- ***¿Esta aproximación, hecha en tejidos sanos, sirve para estudiar la enfermedad?***

En este estudio, nosotros solo hemos mirado lo que pasa en placentas y úteros sanos. Lo que sabemos es que la migración de los trofoblastos en el útero está controlada por la comunicación entre los trofoblastos y las células uterinas. Esto es así porque, cuando hay un embarazo ectópico —el embrión se implanta fuera del útero, por ejemplo en las trompas—, se produce una migración descontrolada de los trofoblastos que pone en peligro la salud de la madre y el embrión.

Una de las cosas que hemos visto es que las células inmunes de la madre, y en particular los macrófagos, controlan la invasión. Por ello, se puede pensar que controlando las células de la madre sí que se podrían abordar estas complicaciones; pero es pura especulación, porque nosotros no hemos trabajado con células enfermas aún.

En el futuro, estamos interesados en el estudio del embarazo ectópico para saber cuál es la parte específica del útero que permite esta invasión anómala.

CellPhoneDB es una herramienta bioinformática que nos permite descubrir los procesos de comunicación célula-célula utilizando datos de transcriptómica de célula única

- ***Parece que la inmunología es la panacea del siglo XXI para tratar muchas enfermedades.***

Las células inmunes tienen movilidad y están repartidas por todo el cuerpo, pudiendo acceder a distintos tejidos y órganos. Además, han desarrollado mecanismos muy específicos para distinguir una cosa de otra, y de esta forma diferenciar entre los elementos que son del mismo individuo y

aquellos que son externos. Estas dos propiedades del sistema inmune —saber a dónde queremos ir y qué queremos atacar o quitar— abren multitud de oportunidades translacionales. Es decir, estamos ante una oportunidad que está haciendo avanzar la medicina. En esta área, las herramientas de edición genética están incrementando el potencial de las células inmunes en el campo de la inmunoterapia. Esto es debido a que mediante edición genética podemos añadir moléculas a las células inmunes para: a) mejorar su movilidad —como, por ejemplo, permitirles acceder a sitios del cuerpo que de normal no se podría—; b) incrementar su especificidad —por ejemplo, permitirles detectar un cuerpo extraño, como lo es una célula cancerígena—; o c) añadir o reparar nuevas funciones.

- ***Trabaja en el diseño de herramientas que facilitan la investigación. Su equipo ha creado CellPhoneDB. ¿En qué consiste?***

Desarrollé CellPhoneDB cuando hacía mis estudios posdoctorales en el laboratorio de Sarah Teichmann. Desde entonces, mi grupo ha seguido implementando CellPhoneDB y añadiéndole nuevas funcionalidades. CellPhoneDB es una herramienta bioinformática que nos permite descubrir los procesos de comunicación célula-célula utilizando datos de transcriptómica de célula única. Las actualizaciones recientes de esta herramienta incluyen la incorporación de datos espaciales, para considerar la proximidad entre los socios que interactúan, y datos multiómicos, para conectar circuitos celulares externos e internos.

- ***Muchos investigadores en el CNIC están decidiendo qué hacer con su carrera. Usted trabaja en un centro de investigación académico. ¿Puede darles algún consejo?***

Yo considero que trabajar en ciencia académica es un privilegio, ya que nos permite desarrollar nuestra parte creativa. Trabajar en lo que te motiva, para mí, es muy importante, ya que no me gusta trabajar en algo que se me impone y no le veo sentido. La industria tiene otras cosas positivas, pero la parte creativa suele ser menor, y es por ello por lo que de momento sigo interesada en continuar en la academia. A veces esta creatividad asusta, ya que lleva consigo incertidumbre, pero el potencial que tiene es que puedes cambiar el mundo.

- ***¿Talento, trabajo, o ambos?***

Yo creo que todo se aprende; lo importante es leer mucho, escuchar y tener tiempo para pensar y equivocarnos. La idea no viene sola. Si estás leyendo, estás atento y piensas de forma diferente, *out of the box.* En mi opinión, esto es algo que se puede entrenar; claro que hay gente que tiene más talento, pero creo que todo se puede aprender. A final, es no estar asustado de pensar algo nuevo, equivocarnos, pero también leer mucho, escuchar y discutir las ideas abiertamente. Por eso, es muy relevante trabajar en un centro de excelencia, como puede ser el CNIC, donde el nivel de discusión científica sea bueno. No todo es financiación, que también es muy importante, pero, en mi opinión, para que una persona desarrolle sus ideas es muy transcendental estar en un grupo en el que la gente piense, en el que se discutan las ideas. La masa crítica es esencial.

- ***Roser Vento-Tormo impartió el Seminario “Mapping tissues in vivo and in vitro”, invitada por Mercedes Ricote.***

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/roser-vento-tormo-trabajar-ciencia-academica-un-privilegio-ya-que-nos-permite-desarrollar