

Un projecte de recerca reproduirà *in vitro* cèl·lules retinals per estudiar mutacions que causen ceguesa i testar noves teràpies

- Generaran cèl·lules mare a partir de biòpsies de pell i les tractaran amb CRISPR, una innovadora tècnica per editar el genoma.
- Amb un equip de 6 investigadors i 3 oftalmòlegs, l'estudi, impulsat per la Fundació Bancària "la Caixa" i la Fundació IMO, preveu obtenir resultats en tres anys.
- L'objectiu final és frenar la pèrdua de visió en distròfies de retina, un grup heterogeni de patologies degeneratives que, tot i ser malalties minoritàries, són la principal causa de ceguesa hereditària en països desenvolupats.

Barcelona, 24 d'octubre del 2017. La Fundació IMO, amb l'impuls de la Fundació Bancària "la Caixa", acaben d'engegar un projecte de recerca que permetrà analitzar amb detall les mutacions genètiques que provoquen algunes distròfies de retina (DR), principal causa de ceguesa hereditària en països desenvolupats, i testar noves teràpies gèniques i cel·lulars per retornar visió o frenar-ne la pèrdua en pacients amb DR, per als quals, actualment, no hi ha tractament.

El primer objectiu de la recerca és obtenir cèl·lules iPS o cèl·lules mare pluripotents induïdes (cèl·lules mare no procedents d'embrions, sinó obtingudes a partir d'un organisme adult, en aquest cas, de biòpsies de la pell del pacient mateix). Aquestes cèl·lules, reprogramades després en cèl·lules retinals, permetran l'estudi funcional de les mutacions de les distròfies de retina, així com l'anàlisi de l'eficàcia de noves eines terapèutiques.

Per obtenir les cèl·lules iPS, els investigadors introduiran en les cèl·lules de la pell en cultiu factors de reprogramació cel·lular, cosa que farà que s'"esborri" la informació que en determina la funció. Un cop "desprogramades", les conrearan amb factors de creixement, com els que es generen naturalment en l'estat embrionari en el qual es defineix la funció de cada cèl·lula, per obtenir, d'aquesta manera, cèl·lules precursors de la retina (cèl·lules "bàsiques" de la retina, no tan especialitzades com, per exemple, els cons i els bastons). Amb això es podrà estudiar en el laboratori un model molt aproximat de l'ambient de la retina, semblant a una biòpsia, cosa que és impossible d'obtenir de manera "natural", ja que la retina és un teixit que no es regenera. A més, el projecte preveu assajar teràpies gèniques aplicant la tècnica CRISPR, que consisteix a reparar la seqüència d'ADN alterada que provoca una determinada malaltia genètica, en aquest cas, una DR.

Segons la Dra. Esther Pomares, investigadora principal del projecte, “les cèl·lules iPS representen un important avenç respecte de les tècniques utilitzades fins ara. D'una banda, són el primer pas per poder reproduir de forma molt fiable la retina del pacient en un mitjà *in vitro*, la qual cosa és crucial per poder estudiar aquest tipus de malalties genètiques”. Però a més, la investigadora destaca un altre avantatge important de les cèl·lules iPS: “El fet de no haver de partir de cèl·lules embrionàries, més enllà del problema ètic que pot suposar, ens evita haver de treballar sobre cèl·lules d'un tercer, que, per tant, no contenen la mutació genètica del pacient, el comportament de la qual volem estudiar amb detall i sobre la qual pretenem actuar mitjançant teràpies gèniques”.

Una vegada reprogramades les cèl·lules epidèrmiques en cèl·lules precursors de la retina, l'equip d'investigadors de la Fundació IMO es proposa examinar de quina manera la mutació que provoca la distròfia afecta, concretament, el funcionament de la cèl·lula, “una informació que fins ara no es podia obtenir i que resultarà molt útil per dissenyar la teràpia personalitzada més efectiva per a cada pacient”, afirma la Dra. Pomares.

Segons la investigadora, “podrem saber, per exemple, si la mutació provoca que el gen tingui un efecte nociu sobre la cèl·lula o bé si, simplement, fa que el gen deixi de complir la seva funció; aquesta dada pot ser determinant a l'hora de decidir, en un futur, si apliquem teràpies que substitueixin el gen o teràpies que el reparin, sense afegir-ne un altre”.

Precisament, l'assaig terapèutic a partir de les cèl·lules iPS és la segona part del projecte finançat per la Fundació Bancària “la Caixa”. En concret, les teràpies que es testaran són les dutes a terme amb la tècnica CRISPR, la nova i revolucionària metodologia de teràpia gènica, basada en enzims que “corregixen” l'ADN, de manera que sorgeix la possibilitat de sanar el propi gen alterat.

Si l'estudi demostra que aquesta teràpia testada *in vitro* funciona, corregeix i és segura per frenar la pèrdua de visió, s'obrirà la porta a l'aplicació futura en pacients. Així mateix, s'establiran les bases per a la teràpia cel·lular, que consisteix a implantar cèl·lules sanes en els teixits afectats. Si bé amb aquesta tècnica el pacient recuperaria visió –mentre que amb la teràpia gènica només se'n frena la pèrdua–, en tractar-se d'una teràpia “més complexa”, es reservaria als casos més avançats.

El projecte, amb un equip de 6 investigadors de la Fundació IMO i tres oftalmòlegs de l'Institut de Microcirurgia Ocular (IMO), liderats per la Dra. Esther Pomares i pel Dr. Borja Corcóstegui, especialista en retina, rep el suport de la Fundació Bancària “la Caixa” i té una durada prevista de 3 anys, en els quals s'espera poder analitzar i experimentar amb noves teràpies a partir de cèl·lules d'entre 7 i 10 pacients amb DR. Aquests pacients compten amb un estudi genètic previ, dut a terme amb una nova eina de genotipat massiu dissenyada per l'equip de la Fundació IMO que permet conèixer la causa genètica de la distròfia que els afecta.

Malaltia minoritària, heterogènia i severa

Les distròfies de retina són un grup heterogeni de patologies hereditàries caracteritzades per la progressiva degeneració dels fotoreceptors i les cèl·lules de l'epiteli pigmentari de la retina. Afecten aproximadament 1 de cada 3.000 persones, provoquen una pèrdua severa de visió en nens i joves i, encara que són malalties rares, representen la primera causa de ceguesa hereditària als països desenvolupats. Fins ara s'han identificat més de 250 gens responsables i s'han descrit més de 5.000 mutacions, la qual cosa complica el desenvolupament de teràpies universals capaces de tractar les diferents formes de DR. Així mateix, en tractar-se de malalties minoritàries i, a la vegada, molt heterogènies, tant des del punt de vista clínic com del genètic, el diagnòstic és molt complex, fet que explica que un pacient amb distròfia de retina visiti una mitjana de 7 oftalmòlegs abans d'obtenir un diagnòstic clínic precís. "Per això, un millor coneixement de les bases biològiques d'aquestes malalties, juntament amb una millor descripció de les característiques clíniques pròpies i concretes de cada distròfia, repercutirà en un benefici directe pel pacient", conclou la Dra. Esther Pomares.