

Un proyecto de investigación reproducirá *in vitro* células retinianas para estudiar mutaciones que causan ceguera y testar nuevas terapias

- Generarán células madre a partir de biopsias de piel y las tratarán con CRISPR, una innovadora técnica para editar el genoma.
- Con un equipo de 6 investigadores y 3 oftalmólogos, el estudio, impulsado por Fundación Bancaria "la Caixa" y Fundación IMO, prevé obtener resultados en tres años.
- El objetivo final es frenar la pérdida de visión en distrofias de retina, un grupo heterogéneo de patologías degenerativas que, pese a ser enfermedades minoritarias, son la principal causa de ceguera hereditaria en países desarrollados.

Barcelona, 24 de octubre de 2017. [Fundación IMO](#), con el impulso de [Fundación Bancaria "la Caixa"](#), acaban de poner en marcha un proyecto de investigación que permitirá analizar con detalle las mutaciones genéticas que provocan algunas distrofias de retina (DR), principal causa de ceguera hereditaria en países desarrollados, y testar nuevas terapias génicas y celulares para devolver visión o frenar su pérdida en estos pacientes para los que, actualmente, no hay tratamiento.

El primer objetivo de la investigación es obtener células iPS o células madre pluripotentes inducidas (células madre no procedentes de embriones, sino obtenidas a partir de un organismo adulto, en este caso, de biopsias de la piel del propio paciente). Estas células, reprogramadas después en células retinianas, permitirán el estudio funcional de las mutaciones de las distrofias de retina, así como el análisis de la eficacia de nuevas herramientas terapéuticas.

Para obtener las células iPS, los investigadores introducirán en las células de la piel en cultivo factores de reprogramación celular, provocando un "borrado" de la información que determina su función. Una vez "desprogramadas", las cultivarán con factores de crecimiento, como los que se generan naturalmente en estado embrionario en el que se define la función de cada célula, para obtener, de este modo, células precursoras de la retina (células "básicas" de la retina, no tan especializadas como, por ejemplo, los conos y los bastones). Con ello se podrá estudiar en el laboratorio un modelo muy aproximado del ambiente de la retina, parecido a una biopsia, algo que es imposible de obtener de forma "natural", ya que la retina es un tejido que no se regenera. Además, el proyecto prevé ensayar terapias génicas, aplicando la técnica CRISPR, que consiste en reparar la secuencia de ADN alterada que provoca una determinada enfermedad genética, en este caso, una DR.

Según la [Dra. Esther Pomares](#), investigadora principal del proyecto, “las células iPS representan un importante avance respecto a las técnicas utilizadas hasta ahora. Por un lado, son el primer paso para poder reproducir de forma muy fiable la retina del paciente en un medio *in vitro*, lo que es crucial para poder estudiar este tipo de enfermedades genéticas”. Pero además, la investigadora destaca otra importante ventaja de las células iPS: “El hecho de no tener que partir de células embrionarias, más allá del problema ético que puede suponer, nos evita tener que trabajar sobre células de un tercero, que, por tanto, no contienen la mutación genética del paciente, cuyo comportamiento queremos estudiar con detalle y sobre la que pretendemos actuar mediante terapias génicas”.

Una vez reprogramadas las células epidérmicas en células precursoras de la retina, el equipo de investigadores de Fundación IMO se propone examinar cómo la mutación que provoca la distrofia afecta, concretamente, al funcionamiento de la célula, “una información que hasta ahora no se podía obtener y que va a resultar muy útil para diseñar la terapia personalizada más efectiva para cada paciente”, afirma la Dra. Pomares.

Según la investigadora, “podremos saber, por ejemplo, si la mutación provoca que el gen tenga un efecto dañino sobre la célula o bien si, simplemente, ha hecho que el gen deje de cumplir su función; este dato puede ser determinante a la hora de decidir, en un futuro, si aplicamos terapias que sustituyan el gen o bien que lo reparen, sin añadir otro”.

Precisamente, el ensayo terapéutico a partir de las células iPS es la segunda parte del proyecto financiado por Fundación Bancaria “la Caixa”. En concreto, las terapias que se van a testar son las llevadas a cabo con la técnica CRISPR, la nueva y revolucionaria metodología de terapia génica, basada en enzimas que “corrigen” el ADN, surgiendo así la posibilidad de sanar el propio gen alterado.

Si el estudio demuestra que esta terapia testada *in vitro* funciona, corrige y es segura para frenar la pérdida de visión, se abrirá la puerta a su futura aplicación en pacientes. Asimismo, se sentarán las bases para la terapia celular, que consiste en implantar células sanas en los tejidos afectados. Si bien con esta técnica el paciente recuperaría visión –mientras que con la terapia génica solo se frena su pérdida–, al tratarse de una terapia “más compleja”, se reservaría a los casos más avanzados.

El proyecto, con un equipo de 6 investigadores de Fundación IMO y tres oftalmólogos del Instituto de Microcirugía Ocular (IMO), liderados por la Dra. Esther Pomares y por el [Dr. Borja Corcóstegui](#), especialista en retina, cuenta con el apoyo de Fundación Bancaria “la Caixa” y tiene una duración prevista de 3 años, en los que se espera poder analizar y experimentar con nuevas terapias a partir de células de entre 7 y 10 pacientes con DR. Estos pacientes cuentan con un estudio genético previo, llevado a cabo con una nueva herramienta de genotipado masivo diseñada por el equipo de Fundación IMO, que permite conocer la causa genética de la distrofia que les afecta.

Enfermedad minoritaria, heterogénea y severa

Las distrofias de retina son un grupo heterogéneo de patologías hereditarias caracterizadas por la progresiva degeneración de los fotorreceptores y las células del epitelio pigmentario de la retina. Afectan aproximadamente a 1 de cada 3.000 personas, provocan una pérdida severa de visión en niños y jóvenes y, aun siendo enfermedades raras, representan la primera causa de ceguera hereditaria en los países desarrollados.

Hasta ahora se han identificado más de 250 genes responsables y se han descrito más de 5.000 mutaciones, lo que complica el desarrollo de terapias universales capaces de tratar las diferentes formas de DR. Asimismo, al ser enfermedades minoritarias y, a su vez, muy heterogéneas, tanto a nivel clínico como genético, su diagnóstico es muy complejo, lo que explica que un paciente con distrofia de retina visite una media de 7 oftalmólogos antes de obtener un diagnóstico clínico preciso. "Por ello, un mejor conocimiento de las bases biológicas de estas enfermedades, junto con una mejor descripción de las características clínicas propias y concretas de cada distrofia, repercutirá en un beneficio directo para el paciente", concluye la Dra. Esther Pomares.