

GEMMA MARFANY, CATEDRÁTICA DE GENÉTICA DE LA FACULTAD DE BIOLOGÍA DE LA UB

# Más cerca de hallar soluciones terapéuticas para patologías que causan ceguera

UNA INVESTIGACIÓN MULTIDISCIPLINAR EN MARCHA DESDE HACE AÑOS EN LA UNIVERSITAT DE BARCELONA (UB) CONSIGUE IDENTIFICAR EL GEN IMPLICADO EN ENFERMEDADES HOY INCURABLES COMO LA RETINOSIS PIGMENTARIA, LO QUE SUPONE UN PRIMER PASO HACIA TERAPIAS QUE ACTÚEN PARA IMPEDIR SU DELECIÓN O MUTACIÓN.



**H**ace más de una década que investigadores de la Universitat de Barcelona (UB) andaban tras la pista del gen CERKL, directamente implicado en los procesos de estrés oxidativo de los fotorreceptores del ojo. En un estado normal, frena su deterioro, pero la delección o mutación de este es uno de los causantes de la ceguera hereditaria recesiva e implicado en un “porcentaje relativamente alto” de patologías visuales sin cura a día de hoy, como la retinosis pigmentaria, según las conclusiones obtenidas tras más de seis años de estudio en modelos animales (ratones) de un equipo interdisciplinar coordinado por **Gemma Marfany**, *catedrática de Genética de la Facultad de Biología de la UB, jefa de grupo del Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB) y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)*. Al dejar de hacer su función, CERKL deja expuestas a las neuronas (células visuales, en este caso) a sufrir procesos acelerados de oxidación y, por tanto, de muerte celular programada. Aunque este tipo de células cuentan con mecanismos de supervivencia, “*si se mueren, no hay manera de recuperarlas. Si pierdes un fotorreceptor, pierdes visión*”, zanja Marfany. Para sacar de su escondite a este gen (no obstante, hay más de un centenar vinculados a la muerte de fotorreceptores, con



“LA BASE DE LA CIENCIA ES RODEARTE DE PERSONAS QUE SEPAN DE OTRAS COSAS PARA PODER TENER UN ENFOQUE LO MÁS MULTIDISCIPLINAR E INTEGRATIVO DE LO QUE HACES”

causas y razones distintas iniciales, que incluso a veces confluyen) la genetista cuenta con la colaboración, entre otros, de bioquímicos, oftalmólogos o neurocientíficos como la estudiante de Doctorado en la UB, **Rocío García Arroyo**, quien ha realizado gran parte de los experimentos del estudio.

Hasta el momento, solo se han realizado en ratones. De tal forma que se los sometía a situaciones de estrés lumínico en una caja de luz con una alta intensidad y las pupilas dilatadas. Al cabo de un par de semanas, se recogían muestras del tejido para examinar la respuesta tanto a corto como a largo plazo. Por ello, se tomaron como referencia animales normales y otros modelos con carencia del gen CERKL. En aquellos en que ya estaba mutado, sus retinas (sin ser sometidas a estrés) ya estaban muy estresadas. Fue *“sorprendente”*, explica Marfany, porque estaban en la misma situación que aquellos ratones sometidos a estrés lumínico.

Antes de pasar a modelos humanos, debido a la compleja estructura del ojo y a las implicaciones que tendría (como por ejemplo, causar ceguera), en estos momentos el grupo de investigación de la UB se encuentra en la siguiente fase del proyecto: el desarrollo de organoides in vitro que se asemejen al ojo y, en paralelo, desarrollar una terapia génica (TG) con virus adeno-asociados (AAV, por sus siglas en inglés).

Sobre estos últimos, García precisa que permiten ser vectores en los cuales introducir el gen CERKL sano para después inyectarlos en la retina de los ratones y que el gen se exprese. *“Tenemos que seguir haciendo pruebas para ver si funciona y si revierte estas características fenotípicas que hemos observado. Sería un paso más para llegar después a probarlo en modelos más humanos”*.

El objetivo es diversificar las líneas de investigación: mientras la TG queda para modelos animales, los organoides posibilitan el desarrollo de terapias con medicamentos convencionales como antioxidantes y, si la TG tiene éxito en ratón, probarla también en estas versiones en miniatura del órgano humano replicadas en placas de Petri.

*“Ahí también tendremos el organoide de retina derivado de células en pacientes con mutaciones en CERKL ciegos y en personas normales, para saber si todo lo que hemos observado en ratón se cumple, y las terapias si funcionan en ratón, tener el modelo antes de llegar a humanos”*, agrega Marfany.

## Mano a mano con los oftalmólogos

*“La base de la ciencia es rodearte de personas que sepan de otras cosas para poder tener un enfoque lo más multidisciplinar e integrativo de lo que haces”*, analiza García. El estudio, de claro espíritu interdisciplinar, ha supuesto hasta el momento la inversión de gran parte de tiempo de todos los investigadores que participan en él.

*“La gran ventaja es que si tardas más años, las conclusiones a las que llegas pueden ser más potentes. Se complementan mucho y dan una visión mucho más amplia”*, responde Marfany, que de hecho pone como ejemplo la parte de la metabólica, que ha permitido darles pistas para probar *“otras terapias no basadas en virus”*. Las TG (basadas en vectores virales) son más costosas y el beneficio en el número de pacientes, más reducido.

*“Creemos que con lo que nos ha dado, también hay pistas para buscar, quizá terapias definitivas no, pero paliativas que permitan alargar estos procesos. Que la degeneración sea más lenta, que más gente se pueda beneficiar o que tengas una ventana de tiempo para poder actuar sobre esas personas que, si no, se van a quedar ciegas seguro. Así puedes exponer otras vías que no sean por TG”*, un procedimiento solo disponible en países *“que se lo pueden permitir”*.

Por otro lado, el papel de los oftalmólogos en el estudio es fundamental: *“Ellos conocen muy bien la fisiopatología de la retina, pequeños detalles anatómicos y fisiológicos, mientras que nosotros sabemos de la parte bioquímica, molecular y genética”*, detalla la catedrática. Reconoce que colaboran desde hace años con algunos especialistas y que esa relación de confianza mutua ha permitido saber cuándo el ojo de un ratón está bien o no.

En ese sentido, Marfany cree que *“los oftalmólogos cada vez son más conscientes de que están existiendo estas terapias tan novedosas y que para poder aplicar esa terapia hay que hacer un buen diagnóstico genético. Porque son terapias de precisión que solo van para unos pocos pacientes”*.

Mucho ha cambiado el escenario respecto a la década de los 90, cuando el equipo de la UB dio con una familia navarra de 13 hermanos de los cuales cinco tenían retinosis pigmentaria. Hubo, reconoce, que *“picar mucha piedra”* en esos años, pero fue en 2004 cuando se logró definir el gen CERKL, al que el grupo de investigación se ha sentido *“muy implicado”* porque fueron *“de los primeros en descubrir que cuando este gen está mutado causa esta enfermedad”*. ■

“**LOS OFTALMÓLOGOS CADA VEZ SON MÁS CONSCIENTES DE QUE ESTÁN EXISTIENDO ESTAS TERAPIAS TAN NOVEDOSAS Y QUE, PARA PODERLAS APLICAR, HAY QUE HACER UN BUEN DIAGNÓSTICO GENÉTICO**”