

SEBBM DIVULGACIÓN ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Las distrofias hereditarias de la retina: un doble reto

Enrique de la Rosa

Dpto. de Medicina Celular y Molecular, Centro de Investigaciones
Biológicas, CSIC



Biografía Resumen

Investigador Científico del CSIC en el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid. Nacido en Madrid en 1959. Una hija y un hijo. Licenciatura en Ciencias (Sección Biológicas, especialidad Bioquímica) por la Universidad Autónoma de Madrid, Junio 1981. Doctor en Ciencias (Sección Biológicas) por la Universidad Autónoma de Madrid, Diciembre 1984. Postdoctorado en el Instituto Max-Planck de Biología del Desarrollo, Tübingen, Alemania (1986-1989), en el Instituto Cajal del CSIC (1989-1992) y en el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC (1992-1993). Científico en plantilla desde 1993. **Objetivo global:** caracterización de los mecanismos de regulación de procesos celulares básicos en condiciones fisiológicas (desarrollo embrionario principalmente) para su comprensión y posible manipulación en situaciones patológicas. Logros: i) Desarrollo de terapias neuroprotectoras. ii) Comprensión del papel de la muerte celular programada en relación con la neurogénesis, la distrofia y el envejecimiento de la retina. iii) Desarrollo de microchips nanoestructurados para la detección de parámetros intracelulares.

El estudio de las enfermedades degenerativas de la retina que llevan a la ceguera persigue comprender el exquisito balance de procesos moleculares y celulares en los que se basa la visión, y de cómo su desequilibrio lleva a la disfunción y la muerte de los fotorreceptores, pero también contribuir a desarrollar un tratamiento para este grupo de distrofias actualmente incurables.

Summary

The study of retinal degenerative diseases leading to blindness is aimed to understand the precise balance of molecular and cellular processes underlying the vision, as well as how their imbalance causes malfunction and photoreceptor cell death. But also to promote the development of a treatment for this, currently incurable, group of dystrophies.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La retina de los vertebrados es una parte del sistema nervioso central contenida en el globo ocular y conectada con el cerebro a través del nervio óptico. Su función primordial es realizar la fototransducción, que consiste en convertir la energía electromagnética de luz en señales neuroquímicas y electroquímicas entendibles por el cerebro. También realiza las primeras etapas del procesamiento de la imagen visual. La fototransducción tiene lugar en el segmento externo de los fotorreceptores, conos y bastones, altamente polarizados. La estructura y fisiología celulares del fotorreceptor son muy complejas. Su correcto funcionamiento depende no solo del mecanismo de la fototransducción, sino también de interacciones intracelulares con la glía de Müller y el epitelio pigmentario, así como de su conexión con las neuronas post-sinápticas. El lector interesado puede encontrar una descripción detallada en *The Retina: An Approachable Part of the Brain, Revised Edition, John E. Dowling (2012)*.

Considerando toda esta complejidad estructural y funcional, es fácil entender que se hayan identificado más de 250 genes y loci génicos mutados en pacientes de distrofias hereditarias de la retina. A pesar de esta enorme diversidad en su origen, en muchos casos las manifestaciones clínicas son coincidentes: pérdida de los bastones por un proceso patológico de muerte celular programada, seguida de la muerte de los conos y la desorganización del resto de la retina. Ello lleva a la pérdida progresiva de visión, que empieza por ceguera nocturna y visión en túnel. No existe ninguna terapia eficaz para este tipo de ceguera.

El primer reto al que hago referencia en el título es el poder proporcionar a los pacientes un tratamiento. La curación de una enfermedad monogénica de penetrancia completa, como las que estamos refiriendo aquí, debe venir de la terapia génica. Sin embargo, la multitud de genes y loci implicados, las muy diversas mutaciones que presentan cada uno de ellos y los estadios progresivos de la enfermedad hacen necesario el desarrollo de varios tipos de terapias aplicables en diversos tipos de pacientes según el origen de la enfermedad y el estado de degeneración alcanzado. Las terapias independientes de la mutación son una alternativa necesaria. Nuestro grupo

puso de manifiesto, trabajando en el modelo de desarrollo de la retina de embrión de pollo, que la proinsulina, el producto primario de traducción del gen de la insulina, es un factor de supervivencia neuronal. Dado que los mecanismos de regulación y ejecución de la muerte celular programada son similares tanto en condiciones fisiológicas como en las patológicas, nos decidimos por probar si la proinsulina podía ser también un factor neuroprotector de los fotorreceptores en ratones modelo de la enfermedad. Esta es una historia que ya he contado anteriormente y que está accesible en (http://apored.bq.uam.es/divulgacion/articulo_4.html).

El segundo reto es lograr comprender las bases moleculares y celulares de un grupo de condiciones fisiopatológicas tan complejo. Para abordar este apasionante reto científico, la neuroprotección ha resultado ser una herramienta esencial. Nos ha ayudado a caracterizar procesos intracelulares, en el propio fotorreceptor, así como intercelulares, entre el fotorreceptor y otras células de la retina, poco conocidos. Nuestros estudios han puesto de manifiesto un efecto dual de la microglía. La microglía es un linaje de macrófagos

residente en el sistema nervioso. Ante el daño genético en el fotorreceptor se produce una activación y polarización de la misma hacia fenotipo pro-inflamatorio, que parece colaborar en la muerte de los fotorreceptores. Un factor de supervivencia como el IGF-I, que retarda la muerte de los fotorreceptores, requiere para su acción de la microglía, posiblemente polarizada hacia un fenotipo anti-inflamatorio. Estos estudios son un ejemplo de cómo la neuroprotección ha definido una nueva diana terapéutica para la enfermedad: el proceso neuroinflamatorio asociado a la enfermedad.

Estamos probando nuevas familias de moléculas que modulan la inflamación con la idea de poder así desarrollar nuevas alternativas de tratamiento y, además, profundizar en la comprensión de la enfermedad. Ese es el doble reto que cubre desde los aspectos más básicos hasta el desarrollo de tratamientos para la neurodegeneración retiniana.

Figura. Un bucle neuroinflamatorio como posible diana terapéutica.

