

Regenerar fotoreceptors mitjançant la reprogramació de cèl·lules glials

- Investigadors del Centre de Regulació Genòmica demostren que es poden reprogramar les cèl·lules de la retina *in vivo* per aconseguir fotoreceptors.
- L'estudi, que acaba de publicar la revista *The Journal of Clinical Investigation*, avança cap a la prevenció de la degeneració de la retina, per ara, en ratolins.

La retinitis pigmentària és un conjunt de trastorns genètics poc freqüents que causen degeneració de la retina a causa d'una pèrdua de fotoreceptors, és a dir, les neurones especialitzades i sensibles a la llum que permeten la visió. Actualment no hi ha massa aproximacions terapèutiques per al tractament d'aquest tipus de ceguesa. Tot i que s'han fet grans esforços per intentar aturar o retardar la degeneració dels fotoreceptors, els resultats obtinguts no són especialment exitosos quant a la seva regeneració en models de ratolí.

Ara, un equip d'investigadors dirigit per la Dra. Pia Cosma, professora d'investigació ICREA al Centre de Regulació Genòmica (CRG) a Barcelona, en col·laboració amb l'Institut Aragonès de Ciències Mèdiques, la Universitat de Saragossa, i Ferrer Internacional, identifica una ruta per a la reprogramació cel·lular que permet regenerar funcionalment els fotoreceptors en un model en ratolí de retinitis pigmentària.

"El nostre treball demostra que és possible reprogramar cèl·lules de Müller o neuròglies, que són un tipus de cèl·lules que acompanyen les neurones a la retina, per convertir-les en neurones. Aquest descobriment podria representar una nova estratègia terapèutica per revertir la degeneració de la retina", afirma la Dra. Daniela Sanges que va realitzar la major part dels experiments i és investigadora postdoctoral al laboratori de la Dra. Pia Cosma.

Cosma i el seu equip han estat treballant en la regeneració de la retina durant molt de temps. En treballs anteriors van descriure una via de senyalització (Wnt) que, quan s'activa, permet que les neurones siguin reprogramades per fusió cel·lular amb cèl·lules derivades de la medul·la òssia. Ara, en l'article que acaba de publicar la revista *The Journal of Clinical Investigation*, apliquen els seus coneixements sobre reprogramació i degeneració de la retina en un model en ratolí de retinitis pigmentària i descriuen, per primera vegada, la reprogramació de les cèl·lules de la glia de Müller en fotoreceptors.

Regeneració pas a pas

"No hauria estat possible demostrar que es poden reprogramar *in vivo* les cèl·lules glials de la retina i després diferenciar-les de manera eficient en fotoreceptors sense tota la feina que vam fer prèviament. Hi ha molts passos a seguir i cal conèixer perfectament cadascun d'aquests passos", explica Daniela Sanges.

Els passos d'aquest procés inclouen:

1. **Trasplantament de cèl·lules mare de la sang** activades per la via de senyalització Wnt en retines afectades per degeneració dels fotoreceptors. Les cèl·lules mare trasplantades es fusionaran de forma espontània amb les cèl·lules gials per fusió cel·lular i donaran lloc a cèl·lules híbrides.
2. **Activació de la via de senyalització Wnt.** Aquesta via consisteix en una sèrie de reaccions bioquímiques que es produeixen en les cèl·lules. En granotes o llargardaixos, per exemple, aquestes reaccions són les que permeten que puguin regenerar les seves extremitats quan l'animal pateix una lesió. Encara que, en general, els éssers humans i mamífers han perdut aquesta capacitat regenerativa, la via de Wnt està implicada en nombrosos processos durant el desenvolupament embrionari.

L'activació de la via Wnt també és essencial en el procés de reprogramació de cèl·lules ja especialitzades, en els quals augmenta la supervivència i la proliferació de les cèl·lules híbrides entre cèl·lules mare de la medul·la òssia i les cèl·lules gials de Müller a la retina.

3. **Diferenciació de les cèl·lules híbrides en fotoreceptors.** Els híbrids es converteixen en fotoreceptors de la retina i aquesta es regenera parcialment.

En definitiva, gràcies a aquest treball ara disposem d'una nova ruta per a la reprogramació de cèl·lules gials de Müller en fotoreceptors per a models de retinitis pigmentària en ratolí, que podria ser potencialment explotada en el futur per plantejar nous tractaments. No obstant això, per aplicar aquesta teràpia a pacients humans, encara es necessita estudiar l'eficàcia de les cèl·lules mare hematopoètiques en la reprogramació de cèl·lules de la glia de Müller humanes després de la fusió.

De nou, seguir els passos per avançar és extremadament important i, tot i que aquest descobriment encara no pot aplicar-se a humans, és un pas previ absolutament necessari i esperançador.

Finançament: Aquest treball ha comptat amb finançament de la Comissió Europea a través del Consell Europeu de Recerca, del Ministeri d'Economia i Competitivitat, de la Generalitat de Catalunya mitjançant el Departament d'Economia i Coneixement, de Velux Stiftung, la Fundació La Marató de TV3 i Ferrer Internacional.

Referència: Sanges et al. "Reprogramming Müller glia via in vivo cell fusion regenerates murine photoreceptors" *The Journal of Clinical Investigation*. 2016. DOI: [10.1172/JCI85193](https://doi.org/10.1172/JCI85193)

Imatge disponibles a:

https://www.dropbox.com/sh/54b2nzv31xpemif/AAAXyDf3z4Lzv_GPMAT3KNvxa?dl=0

Peu de foto: Investigadors del CRG descobreixen un nou mètode per transformar les cèl·lules gials de la retina (verd) en neurones fotoreceptores (vermell) per a recatar parcialment la degeneració de la retina en ratolins. Autora: Daniela Sanges, CRG.

Per a més informació i entrevistes:

Centre de Regulació Genòmica (CRG) - Oficina de premsa - Laia Cendrós.
laia.cendros@crg.eu - Tel +34 93 316 0237 - Mòbil +34 607.611.798