

Regenerar fotorreceptores mediante la reprogramación de células gliales

- Investigadores del Centro de Regulación Genómica demuestran que se pueden reprogramar las células de la retina *in vivo* para dar lugar a fotorreceptores.
- El estudio, que acaba de publicarse en la revista *The Journal of Clinical Investigation*, avanza hacia la prevención de la degeneración de la retina, por ahora, en ratones.

La retinitis pigmentaria es un conjunto de trastornos genéticos poco frecuentes que causan degeneración de la retina debido a una pérdida de fotorreceptores, es decir, las neuronas especializadas y sensibles a la luz que permiten la visión. Actualmente no existen demasiadas aproximaciones terapéuticas para el tratamiento de este tipo de ceguera. Aunque se han hecho grandes esfuerzos para intentar parar o retrasar la degeneración de los fotorreceptores, los resultados obtenidos no son especialmente exitosos en cuanto a su regeneración en modelos de ratón.

Ahora, un equipo de investigadores dirigido por la Dra. Pia Cosma, profesora de investigación ICREA en el Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona, en colaboración con el Instituto Aragonés de Ciencias Médicas, la Universidad de Zaragoza, y Ferrer Internacional, identifica una ruta para la reprogramación celular con el fin de regenerar funcionalmente los fotorreceptores en un modelo en ratón de retinitis pigmentaria.

"Nuestro trabajo demuestra que es posible reprogramar células gliales de Müller de la retina, que son un tipo de células que acompañan a las neuronas en la retina, para convertirlas en neuronas. Este descubrimiento podría representar una nueva estrategia terapéutica para revertir la degeneración de la retina", afirma la Dra. Daniela Sanges que llevó a cabo la gran mayoría de los experimentos y es investigadora postdoctoral en el laboratorio de la Dra. Pia Cosma.

Cosma y su equipo han estado trabajando en la regeneración de la retina durante mucho tiempo. En trabajos anteriores describieron una vía de señalización (Wnt) que, cuando se activa, permite que las neuronas sean reprogramadas mediante fusión celular con células derivadas de la médula ósea. Ahora, en el trabajo que acaba de publicar la revista *The Journal of Clinical Investigation*, aplican sus conocimientos sobre reprogramación y degeneración de la retina en un modelo en ratón de retinitis pigmentaria y describen, por primera vez, la reprogramación de las células de la glía de Müller en fotorreceptores.

Regeneración paso a paso

"No habría sido posible demostrar que se pueden reprogramar *in vivo* las células gliales de la retina y, a su vez, diferenciarlas de manera eficiente en fotorreceptores sin todo el

trabajo que hicimos previamente. Hay muchos pasos a seguir y es necesario conocer perfectamente cada uno de estos pasos", explica Daniela Sanges.

Los pasos de este proceso incluyen:

1. **Trasplante de células madre** de la sangre activadas por la vía de señalización Wnt en retinas afectadas por degeneración de los fotorreceptores. Las células madre trasplantadas se fusionarán de forma espontánea con las células gliales mediante fusión celular y darán lugar a células híbridas.
2. **Activación de la vía de señalización Wnt.** Esta vía consiste en una serie de reacciones bioquímicas que se producen en las células. En ranas o lagartos, por ejemplo, estas reacciones son las que permiten que sus extremidades para regenerar si el animal sufre una lesión. Aunque, en general, los seres humanos y mamíferos han perdido esta capacidad regenerativa, la vía de Wnt está implicada en numerosos procesos durante el desarrollo embrionario.

La activación de la vía Wnt también es esencial en el proceso de reprogramación de células ya especializadas, en los que aumenta la supervivencia y la proliferación de las células híbridas entre células madre de la médula ósea y las células gliales de Müller en la retina.

3. **Diferenciación de las células híbridas en fotorreceptores.** Los híbridos se convierten en los fotorreceptores de la retina y ésta se regenera parcialmente.

En definitiva, gracias a este trabajo ahora disponemos de una nueva ruta para la reprogramación de células gliales de Müller en fotorreceptores para modelos de retinitis pigmentaria en ratón, que podría ser potencialmente explotada en el futuro para plantear nuevos enfoques de tratamiento. Sin embargo, para aplicar esta terapia a pacientes humanos, todavía se necesita estudiar la eficacia de las células madre hematopoyéticas en la reprogramación de células de la glía de Müller humanas después de la fusión.

De nuevo, seguir los pasos para avanzar es extremadamente importante y aunque este descubrimiento todavía no puede aplicarse a humanos es un paso previo absolutamente necesario y esperanzador.

Financiación: Este trabajo ha contado con financiación de la Comisión Europea a través del Consejo Europeo de Investigación, del Ministerio de Economía y Competitividad, de la Generalitat de Catalunya mediante el departamento de Economía y Conocimiento, de Velux Stiftung, la Fundació La Marató de TV3, Ferrer Internacional.

Referencia: 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)

Imagen disponible en:

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

Pie de foto: Investigadores del CRG descubren un nuevo método para transformar las células gliales de la retina (verde) en neuronas fotorreceptoras (rojo) para rescatar parcialmente la degeneración de la retina en ratones. Autora: Daniela Sanges, CRG.

Para más información y entrevistas:

Centro de Regulación Genómica (CRG) – Oficina de prensa - Laia Cendrós.
laia.cendros@crg.eu - Tel +34 93 316 0237 - Móvil +34 607 611 798