

María Esther Gallardo, investigadora del Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre

Objetivo: reemplazar neuronas de la retina para que los pacientes afectados por atrofia óptica recuperen la visión

EL OBJETIVO DE UN PROYECTO DE I+D+I Y LA ONCE ES PRODUCIR MATERIALES BIOCOMPATIBLES QUE COMBINARÁN CON TECNOLOGÍA DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS (IPS), UNAS CÉLULAS MADRE CREADAS EN LABORATORIO QUE POTENCIALMENTE PUEDEN DAR LUGAR A CUALQUIER TIPO DE CÉLULA DEL CUERPO, COMO LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA. HABLAMOS CON LA DOCTORA MARÍA ESTHER GALLARDO PARA QUE NOS EXPLIQUE CON MÁS DETALLE EN QUÉ CONSISTE ESTA INVESTIGACIÓN, QUE SE ENCUENTRA AHORA MISMO EN SUS FASES INICIALES Y QUE PRETENDE DEVOLVER LA VISTA A AFECTADOS POR ATROFIA ÓPTICA.



Generar células ganglionares de la retina para devolver la vista a afectados por atrofia óptica dominante. Eso es lo que persigue el Grupo de Investigación Traslacional con Células iPS, liderado por la doctora **María Esther Gallardo**, investigadora principal del proyecto colaborativo entre el Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12) y la ONCE.

Aclara que *“las células ganglionares de la retina son las neuronas de la retina”*. Es decir, *“son las que se pierden o se degeneran en los pacientes con atrofia óptica dominante”*. Esta patología no tiene tratamiento. Es una enfermedad genética rara, poco frecuente, es degenerativa y causa ceguera. No sólo eso, *“existe lo que se llaman formas sindrómicas, que además podrían causar afectación muscular y neurológica”*. No obstante, el proyecto con ONCE se va a centrar en los casos de atrofia óptica aislada que solo afectan a la visión. *“Como a los pacientes lo que les pasa es que van perdiendo las células ganglionares de la retina, van perdiendo visión hasta el punto de poder generar una ceguera legal. Lo que nosotros queremos hacer es una terapia de reemplazo o una terapia celular. Sería generar in vitro esas células ganglionares de la retina para poderlas reemplazar o sustituir en los pacientes que las han perdido”*, señala.

Con células madre pluripotentes inducidas

Dicho de otra forma, el objetivo final sería *“trasplantar las células ganglionares en la retina generadas in vitro en el laboratorio en los pacientes con atrofia óptica dominante”*, indica. ¿Cómo las generan? Su grupo trabaja con células madre pluripotentes inducidas. *“Estas células son similares a lo que se conoce como células madre embrionarias, pero las embrionarias se obtienen de embriones y, por lo tanto, tienen problemas éticos y legales. Las que conseguimos nosotros no porque se obtienen a partir de células ya adultas del paciente”*, subraya. Se puede coger una muestra de sangre, una de orina, una pequeña biopsia de piel que apenas se nota y, utilizando una serie de factores o proteínas, lo que hacen es que vuelven atrás a las células en el destino y las vuelven a un estado similar al de las embrionarias. Entonces, *“es como si rejuveneciéramos las células adultas que ya tenemos y las echáramos atrás en el tiempo y, de esta manera, generamos unas células similares a las embrionarias, pero que no son embrionarias porque no las obtenemos de embriones, sino de células ya adultas”*.

“LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA SON LAS QUE SE PIERDEN O SE DEGENERAN EN LOS PACIENTES CON ATROFIA ÓPTICA DOMINANTE”

Las células iPS, al igual que las embrionarias, son autorrenovables (están continuamente renovándose). *“Y son lo que se llama células pluripotentes, que significa que, a partir de ellas, podemos generar potencialmente cualquier tipo celular presente en el organismo, como, por ejemplo, las células ganglionares de la retina”*, cuenta la doctora Gallardo. En el laboratorio, han generado también cardiomiocitos a partir de células iPS, que son células de corazón; han generado músculo esquelético contráctil; han generado neuronas; han generado células de hígado. O sea, son unas células muy versátiles que permiten, gracias a su pluripotencia, el poder desarrollar cualquier tipo de célula presente en el organismo.

En este caso, el interés del proyecto es generar esas células ganglionares de la retina o esas neuronas que estos pacientes con atrofia óptica dominante han perdido. Hay otras patologías en las que también se produce una pérdida de células ganglionares de la retina, como la neuropatía óptica hereditaria de Leber. Para esta patología, también sería de utilidad el proyecto. Incluso para el propio glaucoma, una enfermedad asociada al envejecimiento y que igualmente se caracteriza por una pérdida de células ganglionares de la retina. Así, el poder generar este tipo de células no sólo beneficiaría a los pacientes con atrofia óptica dominante, sino también a otros que cursan con esta pérdida de las células ganglionares de la retina.

El tratamiento no sería tan sencillo como parece. *“No sólo habría que generar las células ganglionares de la retina, sino que habría que utilizar biomateriales compatibles que permitan introducir estas células en la retina del paciente”*, avisa. Ahora mismo, eso no existe, porque los materiales que se utilizan se generan a partir de tumores de ratón y no sirven para llevar a cabo una terapia celular. Aparte de por los problemas éticos y legales asociados a este tipo de materiales, porque su variabilidad entre lotes es enorme y no se puede escalar, no se puede producir en grandes cantidades. Por consiguiente, la otra

Una enfermedad rara

La atrofia óptica se trata de una enfermedad rara progresiva e irreversible que causa ceguera, y es una de las formas más frecuentes de neuropatía óptica hereditaria, con una prevalencia estimada de 1:10.000 a 1:50.000 individuos. La doctora María Esther Gallardo comenta que siempre ha tenido especial interés en trabajar con enfermedades raras *“porque todo el mundo trabaja con las que no lo son; hay que tratar de hacer esfuerzos en buscar tratamientos para las personas afectadas”*. La investigación que lidera también valdría para otras patologías, como el glaucoma, que cada vez es más frecuente en la población. Incluso, las células iPS tienen aplicabilidad a cualquier otra patología que no sea de ojo. Por ello, son unas células muy prometedoras.

parte del proyecto que están efectuando con ONCE va en ese sentido. Lo que quieren es generar biomateriales compatibles con el ser humano, que no produzcan rechazo, que permitan realizar estas aplicaciones de terapia de reemplazo. Además, dentro de este proyecto tan innovador se generarán células ganglionares de la retina a partir de células iPS de los pacientes a las que se les ha corregido su defecto genético mediante la herramienta de edición genómica CRISPR/Cas9. Después, se generarían células ganglionares de la retina "sanas", en las que ya no existiría el defecto genético. Como estas células ganglionares se han obtenido a partir de células iPS del propio paciente y al usarse unos biomateriales que van a ser adecuados, disminuirían las posibilidades de un rechazo, primero porque el material no lo va a producir y segundo porque las ganglionares se van a generar a partir de células del propio paciente. Sería lo que se conoce como un trasplante autólogo.

Le preguntamos a la doctora Gallardo cuál es la hoja de ruta del proyecto. Está recién iniciado, hace muy pocos meses. Ya han sido capaces de generar las células ganglionares de la retina a partir de las células iPS. Incluso, han corregido en al-

**“HABRÍA QUE UTILIZAR BIOMATERIALES
COMPATIBLES PARA PODER INTRODUCIR
LAS CÉLULAS GANGLIONARES EN LA RETINA”**

gún paciente el defecto genético con esta tecnología CRISPR/Cas9. Están trabajando en los biomateriales, *“poco a poco, dando pequeños pasos”*. Nos adelanta que los biomateriales son de origen natural y que son *“prometedores”*. Insiste en que se encuentran en las etapas iniciales y que hay que ir dando los pasos poco a poco hasta que se pueda llegar al objetivo final. Le gustaría que fuera lo antes posible, aunque *“los proyectos de investigación son siempre hipótesis”*. Hay que ir moviéndose en función de los resultados que se van consiguiendo. El proyecto también se está llevando a cabo en el contexto de otro proyecto internacional consorciado que se llama BioMAT4EYE y está diseñado inicialmente para tres años y el de la ONCE para uno. No hay que olvidar que llegar a la meta es a través de muchísimo trabajo, muchísimo esfuerzo, y que la idea es reemplazar neuronas de la retina. Y estas células ganglionares de la retina hay que generarlas y además se tienen que establecer correctamente las conexiones con el cerebro, han de ser ganglionares que sean funcionales. Si estas células ganglionares se obtienen y se alcanza el objetivo final, será un neuro-oftalmólogo el que realice el trasplante de las células en la retina. En el equipo de la doctora Gallardo existe ese tipo de personal. Se va a empezar por la atrofia óptica dominante y después la idea es seguir con otras patologías. Hablamos de terapia celular.

Por último, la doctora Gallardo hace hincapié en que hay que invertir en investigación en salud, porque *“los países avanzan en función de esto”*. Lamenta que, en España, *“desgraciadamente”*, se invierte mucho menos que en otros países. Concluye que, *“si queremos sacar proyectos adelante que sean beneficiosos para la salud, hay que dedicar fondos para ello”*. ■