

B-DEBATE

International Center
for Scientific Debate
BARCELONA

biocat



Obra Social "la Caixa"

Sinopsi

FIGHTING BLINDNESS

FUTURE CHALLENGES AND
OPPORTUNITIES FOR VISUAL
RESTORATION

September 6th and 7th, 2016

CAIXAFORUM. AVGDA. FRANCESC FERRER I GUÀRDIA, 6-8. BARCELONA

ORGANIZED BY:



BMF
Barcelona
Macula
Foundation
Research for Vision



CRG
Centre
for Genomic
Regulation

**FUNDACIÓN
LEITAT**

WITH THE COLLABORATION OF:



**fundación
quironsalud**

www.bdebate.org

NOUS REPTES EN LA LLUITA CONTRA LA CEGUESA

Gairebé 300 milions de persones tenen greus dificultats de visió, i s'estima que cada cinc segons una persona al món es queda cega. Les causes són molt diverses i engloben malalties tan diferents com la degeneració macular associada a l'edat o el glaucoma i altres més purament hereditàries com la retinosi pigmentària. Tot i que per algunes d'elles han anat apareixent procediments que retarden la seva evolució, moltes no tenen avui en dia tractaments efectius.

Les esperances passen actualment per investigacions variades i possiblement complementàries: el coneixement més profund dels gens i mecanismes responsables, combinacions de fàrmacs, la teràpia gènica, l'optogenètica o els trasplantaments amb cèl·lules mare concentren gran part de les esperances. Segons [Jordi Monés](#), director de la [Barcelona Macula Foundation](#), "estem a l'inici d'un viatge llarg i dur però alhora emocionant".

Per exposar i discutir les principals novetats en tots aquests camps, experts nacionals i internacionals es van reunir en un [B-Debate](#), una iniciativa de **Biocat** i l'[Obra Social "la Caixa"](#) per promoure el debat científic. El debat, que portava per nom ['Fighting Blindness. Future Challenges and Opportunities for Visual Restoration'](#), va estar coorganitzat amb la Barcelona Macula Foundation i va comptar amb la col·laboració del [Centre de Regulació Genòmica](#) (CRG) i [LEITAT](#).

CONCLUSIONS

- La principal causa de ceguesa en els països desenvolupats és la DMAE. De les seves dues formes una no té tractament, i en l'altra poden aparèixer resistències que s'estudia com superar
- Entre la bateria d'investigacions es troben camps com l'optogenètica, la nanotecnologia o les pròtesis visuals, que fins al moment han aconseguit resultats parcials
- La teràpia gènica és una de les grans esperances contra els dèficits visuals, especialment els hereditaris. Es treballa en millorar la seva eficàcia i la seva seguretat

- La teràpia regenerativa amb cèl·lules mare és la gran esperança per a casos molt avançats. Existeixen nombrosos assajos en marxa amb cèl·lules mare per tractar diversos tipus de ceguesa. El futur segurament passi per una combinació de diverses teràpies

LA DEGENERACIÓ MACULAR ASSOCIADA A L'EDAT, UN PROBLEMA DE PRIMER ORDRE

La màcula és una petita regió de la retina, una zona groguenca d'aproximadament un mil·límetre de diàmetre responsable de la visió més fina, la que ens permet llegir o reconèixer cares amb precisió. Per diverses raons —en general i fonamentalment degut a una predisposició genètica juntament amb factors de risc ambientals com el tabac o la obesitat—, **la degeneració macular associada a l'edat (DMAE) és la principal causa de pèrdua greu de visió** en els països desenvolupats.

Una part de la investigació sobre la DMAC es dirigeix a realitzar estudis genètics, a tractar de desentranyar les causes de la degeneració per així atacar-les millor. Però està resultant particularment complex. Com comenta [Marius Ueffing](#), director de l'Institute for Ophthalmic Research a Alemanya, "pensem que conèixer el genoma ens donaria directament solucions, però és una mica més complex i interdependent amb l'entorn, fins i tot amb l'atzar". De fet, sembla haver formes i vies molt diferents per arribar al mateix resultat.

Els estudis presentats per [Caroline Klaver](#) —professora d'epidemiologia i genètica de les malalties oculars en l'Erasmus Medical Center d'Holanda— mostren que les variants en els gens que més freqüentment s'associen amb la DMAE tenen molt poca influència en el risc, i que les que més pes aporten són particularment rares en la població. Segons Klaver, i parafrasejant al psicòleg Charles Brewer: "**L'herència reparteix les cartes, però l'ambient juga la mà**". Per exemple, per a poder predir si una persona desenvoluparà una DMAE caldria incloure la seva edat, sexe, si fuma, el seu pes en relació a l'alçada i fins a 26 variants genètiques. Tot i així, fins a un terç de la població amb més risc no seria detectada. A més, Klaver avisa: "Els tests comercials que es venen per calcular-ho són rotundament poc fiables".

Però no tot són males notícies. A la DMAE es distingeixen dos tipus fonamentals: la atròfica o seca i l'exsudativa o humida. Per a la primera, d'evolució més lenta, encara no existeix cap tractament

eficaç. No obstant això, en la segona —que es caracteritza perquè es formen nous vasos que donen lloc a hemorràgies i derrames— "ha tingut lloc una revolució en els últims 15 anys", comenta Jordi Monés, director de la Barcelona Macula Foundation i líder científic del B·Debate. "**És com si haguéssim controlat, domesticat l'Alzheimer**".

Un dels primers passos va ser l'aplicació del làser i la teràpia fotodinàmica, que va permetre tancar els nous vasos i contenir les hemorràgies. Així es va aconseguir frenar fins a cert punt l'evolució de la malaltia en alguns casos. Però la majoria de pacients continuava perdent visió de manera greu.

El gran salt va venir després, amb l'aprovació de l'ús de fàrmacs anomenats antiangiogènics o anti-VEGF, en referència al fet que es dirigeixen contra el factor de creixement principal dels vasos patològics. Aquests medicaments, que s'apliquen mitjançant injecció intraocular, aconseguixen frenar l'evolució de la DMA exsudativa en gran part dels pacients, fins i tot en alguns casos milloren l'agudesesa visual.

Les investigacions, però, no s'han aturat. El guany de visió té molt marge de millora i, a més, amb el temps i el tractament alguns dels pacients desenvolupen resistències als fàrmacs o desenvolupen fibrosi o atrofia. Per a aquests casos s'està treballant en noves molècules com les **anti-PDGF**, un factor de creixement derivat de les plaquetes augmenta els índex d'eficàcia visual i de resposta anatòmica, incidint en la disminució de la fibrosi a llarg termini. En això treballa [Samir Patel](#), cofundador de la corporació Ophthotech, que ha posat en marxa diversos assajos clínics per comprovar la seva eficàcia.

OPTOGENÈTICA, ELECTRICITAT I NANOTECNOLOGIA CONTRA LA CEGUESA

Entre les formes més novadores de tractament contra la ceguesa es poden distingir, a grans trets, dos tipus. Així ho assegura [Eduardo Fernández](#), professor a la Universitat Miguel Hernández, a Elx, qui separa entre "formes biològiques i tecnològiques".

Una de les més prometedores entre les primeres és l'anomenada **optogenètica**, i ja ha començat a provar-se [en assajos clínics](#). S'ha començat en pacients amb retinosi pigmentària, una malaltia que

destrueix les cèl·lules de la retina encarregades de captar la llum. L'optogenètica busca introduir gens d'algues que aconseguen que cèl·lules que no tenien capacitat de captar llum puguin començar a fer-ho. D'aquesta manera, les cèl·lules ganglionars o bipolars — que són transmissores només d'impulsos elèctrics i que solen estar preservades en moltes formes de degeneració de la retina — passarien també a ser receptors de la llum, assumint el paper dels desapareguts fotoreceptors. En paraules de Jordi Monés, **es tracta que una cèl·lula "es converteixi en receptor a més d'en cable"**.

La teràpia, aplicada a pacients cecs, no els permetrà recuperar una visió normal ni en color, però s'espera que sí puguin reconèixer formes, llegir lletres grans i orientar-se. Mentrestant, com va exposar [Marco Zarbin](#), professor a l'Institut d'Oftalmologia de New Jersey, es treballa en [nous i més sofisticats](#) mètodes d'optogenètica que permetin millorar els resultats.

Altres formes són, en certa mesura, purament tecnològiques mitjançant xips electrònics. "**La visió es basa en impulsos elèctrics, com ho fa un circuit electrònic**", assegura Eduardo Fernández. D'aquí que es pugui intentar reproduir els seus senyals mitjançant [pròtesis visuals](#). Aquestes solen compondre's d'una càmera que capti les imatges, un processador que les codifica i un circuit electrònic que estimula les cèl·lules nervioses, ja sigui a nivell de la retina o fins i tot a nivell cerebral, en les àrees occipitals responsables de la visió. Encara que hi ha alguns [dispositius aprovats](#), no és un camí fàcil: "És molt complex reproduir els patrons de la retina: les formes, els colors, els contextos ...", assegura Fernández.

Un element per a l'optimisme és, però, la sorprenent plasticitat que posseeix el cervell. Això mateix es va comprovar en el considerat com **el primer cibernètic del món: Neil Harbisson**. Aquest home, incapaç de captar els colors, porta incorporada una antena que els transforma en sons, el que li permet reconèixer-los mitjançant les àrees cerebrals específiques de l'audició. [Un estudi d'imatge del seu cervell](#) va revelar la insospitada xarxa de connexions que parteixen i arriben d'aquestes àrees, una xarxa considerablement més espessa que la de les persones normals.

Una altre àrea important és la de **la nanotecnologia**, una eina tecnològica que promet servir de vehicle a noves teràpies biològiques. Segons Víctor Franco Puntès, professor ICREA a l'Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia, les nanopartícules ofereixen avantatges tan diferents com que "poden interaccionar amb la biologia, servir per al transport i alliberament de fàrmacs i potser

orientar a cèl·lules implantades". Una de les possibles aplicacions contra la ceguesa està en utilitzar partícules que funcionen com antioxidants, però sobretot que poden servir de vehicle i facilitar una de les grans promeses de la nova medicina juntament amb els trasplantaments de cèl·lules mare: la teràpia gènica.

LES GRANS PROMESES: TERÀPIA GÈNICA I CÈL·LULES MARE

La teràpia gènica

La teràpia gènica consisteix, bàsicament, en modificar la genètica de les cèl·lules per corregir una alteració o per afegir-ne un avantatge que els permeti superar un defecte. És una gran esperança per a moltes malalties, però fins al moment **només hi ha aprovat un tipus de teràpia gènica a Europa i no té res a veure amb la ceguesa**, sinó amb un tipus de malaltia relacionada amb el metabolisme dels greixos.

De fet, com va afirmar Francisco J. Díaz Corrales, investigador al Centre Andalús de Biologia Molecular i Medicina Regenerativa (CABIMER), fins "al 65% dels assaigs clínics amb teràpia gènica s'han fet a pacients de càncer, i només un 2 % a pacients amb dèficit visual". No obstant això, **l'ull és un òrgan prometedor per a aquest tipus de teràpies**. Així ho va assegurar Gema Martín Navarrete, investigadora postdoctoral a la Universitat Miguel Hernández d'Elx, ja que "és petit, accessible, està aïllat i és immunoprivilegiat" (fet que disminueix la possibilitat de rebuig immunitari a la teràpia).

Un dels problemes perquè la teràpia gènica sigui una realitat és el risc que pot implicar. Per introduir gens a les cèl·lules se solen emprar virus que arriben fins al nucli i els insereixen dins de l'ADN. Però és molt difícil dirigir on ho fan, i per tant poden provocar alteracions no desitjades. Es treballa en millorar la seva seguretat i alhora en noves fórmules com els niosomes, una variant nanotecnològica dels coneguts liposomes. I una nova tecnologia de reparació promet marcar part del futur de la teràpia gènica, ja sigui administrada mitjançant virus o mitjançant nanotecnologia. S'anomena **CRISPR / CAS9, i va ser escollit el 2015 com l'avenç científic més important de l'any**.

Fins al moment, **la teràpia gènica en fase més avançada i ja demostrada contra la ceguesa es dirigeix a un tipus de malaltia hereditària, l'anomenada amaurosi congènita de Leber**. Els assajos estan en la fase prèvia a la seva aprovació i ja s'han provat en 50 pacients. Segons Díaz Corrales, fins al moment "ha demostrat ser segura i efectiva". En aquesta malaltia només hi ha un gen alterat, de manera que el disseny de la teràpia està clar. Més difícil serà en el cas d'altres patologies multifactorials, on no hi ha un gen específic, com en la DMAE. Però tampoc es descarta. Segons Monés, segurament "es dirigeixin a incrementar un factor protector". El grup del propi Díaz Corrales treballa amb aquesta hipòtesi i ho fa sobre el gen SIRT1, una mena de nucli on conflueixen diversos dels mecanismes implicats.

Els trasplantaments de cèl·lules mare

Els assajos amb cèl·lules mare per tractar diversos tipus de ceguesa van començar l'any 2010. I, tot i que **encara no hi ha teràpies d'aquest tipus aprovades per cap dèficit visual**, "ara mateix hi ha molts assajos clínics en marxa, la majoria amb cèl·lules mare embrionàries", va comentar [Anna Veiga](#), directora del Banc de Cèl·lules Mare en el Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona.

Les cèl·lules embrionàries són **un dels tipus** que poden usar-se. Però n'hi ha més: estan les anomenades **cèl·lules mare de pluripotència induïda (IPS)**, que sorgeixen de reprogramar cèl·lules adultes per convertir-les en mare. Són una gran esperança, però encara presenten dificultats. Entre elles, com va exposar [Michael Edel](#), investigador a la Universitat de Barcelona, dilucidar "la possibilitat que es tornin tumorals, saber si provoquen resposta immunitària i estandarditzar i optimitzar els protocols de producció". No és una cosa intranscendent: **un assaig amb aquest tipus de cèl·lules per tractar la degeneració macular es va haver d'aturar** per problemes de seguretat, ja que algunes de les cèl·lules presentaven mutacions en gens capaços d'iniciar un càncer (oncògens).

Aquestes cèl·lules pretenen reemplaçar les danyades, ja que són capaces de madurar i substituir aquelles que han deixat de funcionar: d'aquesta manera podria restaurar-se la funció perduda. És el que s'anomena teràpia de reemplaçament. Però hi ha més opcions: podrien utilitzar-se també les anomenades **cèl·lules mesenquimals**, procedents de la medul·la òssia. Aquestes podrien actuar

en fases més inicials, ja que tenen propietats protectores i estimulants que alentirien el desenvolupament de la malaltia.

I hi ha teràpies en estudi encara més futuristes. Consisteixen en **reprogramar cèl·lules directament *in vivo***. És el que tracten de fer al laboratori de Pia Cosma, professora ICREA al Centre de Regulació Genòmica de Barcelona. Per aconseguir-ho injecten cèl·lules mare “activades” que es dirigeixen a la retina de ratolins amb retinosi pigmentària i es fusionen amb les cèl·lules danyades. D'aquesta manera es creen cèl·lules en un principi amb dos nuclis que semblen regenerar els fotoreceptors lesionats, restaurant així part de la seva visió.

Com va assegurar Jordi Monés: **“és un dur i emocionant camí en què probablement s'acabaran combinant diverses d'aquestes teràpies experimentals. De moment, hem de provar-les i estudiar-les per separat”**.