



ANÀLISI DEL TRÀNSIT PROTEIC EN LA NEURODEGENERACIÓ RETINIANA MITJANÇANT MICROSCÒPIA D'ALTA RESOLUCIÓ EN ANIMALS MODELS I HIPSCS

Roser Gonzàlez Duarte

Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona

Pablo Loza Álvarez

ICFO - Institut de Ciències Fotòniques. Castelldefels

Slaven Erceg

Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud - CABIMER. Sevilla

Quin objectiu tenia el projecte?

Aprofundir en les bases moleculars de les distròfies de retina heretades, un grup de malalties rares que afecten 1:4.000 persones al món i que cursen amb la neurodegeneració dels fotoreceptors de la retina. Mutacions en molts gens diferents poden causar la mort dels fotoreceptors, fet que acaba causant la ceguesa dels pacients. En concret, hem triat d'estudiar diversos gens, dels quals se'n desconeixia la funció fisiològica i tampoc no es comprenia perquè les diverses mutacions identificades causen la mort de les neurones visuals. Per assolir aquest objectiu genèric ens vam plantejar un projecte nou i multidisciplinar en què s'ha establert una col·laboració amb grups molt avançats de microscòpia d'alta resolució. Aquests grups han aprofundit en l'ús de tecnologies com ara la *light-sheet microscopy* per estudiar òrgans en 3D, o també la generació d'òrgans en cultiu mitjançant la creació de "copes retinals" per diferenciació de cèl·lules iPSCs obtingudes de malalts, amb la finalitat de generar un model més proper a la retina humana.

Què han descobert?

Hem elaborat un mapa detallat d'interaccions proteiques i modificacions de RD3, en cultius cel·lulars i retines de ratolí. També hem aprofundit en la funció de CERKL i en la protecció dels fotoreceptors davant de l'estrès oxidatiu, i hem demostrat que és una proteïna molt dinàmica. Hem establert models cel·lulars i nous models de ratolí, mitjançant l'ús de tècniques d'edició gènica. A més, hem obtingut imatges d'alta resolució del trànsit intracel·lular d'aquestes proteïnes, i hem establert vies noves per a les proteïnes estudiades, desconegudes fins al moment. Gràcies a la generació d'òrgans retinals, hem generat un model humà que ens ha permès comprovar que les cèl·lules de retina dels pacients humans amb mutacions en CERKL pateixen més estrès oxidatiu i lumínic, una eina imprescindible per entendre les bases moleculars de la neurodegeneració a la retina. Ara disposem d'un coneixement més bo de l'ús de la microscòpia de fulls de llum (*light sheet*) en l'estudi d'òrgans neuronals en 3D. Actualment, estem treballant i aprofundint en totes aquestes eines noves i vies de coneixement de la funció de la retina, l'òrgan del sistema nerviós central encarregat de la visió.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Tot i que el projecte era de recerca bàsica, entendre la funció dels gens que causen patologies, en aquest cas, tan severes i discapacitants (ja que causen ceguesa en humans), ens proporciona eines indispensables per dissenyar estratègies per tractar la malaltia abans que es morin els fotoreceptors. Les malalties minoritàries de la visió no tenen teràpies efectives, i el seu tractament depèn del desenvolupament i de la implantació de medicina de precisió o de medicina personalitzada. En un futur, tot el coneixement que s'acumuli en els gens que causen neurodegeneració, com els que hem estudiat en aquest projecte, servirà per fer teràpies de precisió en altres pacients.