

07 DE DICIEMBRE DE 08

Células hambrientas podrían ser responsables de la pérdida de la visión de los colores en la retinitis pigmentosa

Incluso cuando una persona tiene hambre, no piensa en comenzar a comerse a sí misma. Pero eso es exactamente lo que hacen las células cuando están hambrientas. Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes informan que una de las razones por las que mueren las células responsables de la visión de los colores en personas con retinitis pigmentosa puede ser que las células se comen a sí mismas hasta morir cuando son privadas de nutrientes.

Este descubrimiento ayuda a explicar lo que genera la enfermedad, que afecta a cerca de una de cada 3.000 personas en los Estados Unidos. También indica posibles tratamientos nuevos, dijo Constance Cepko, investigadora del HHMI en la Facultad de Medicina de Harvard. Cepko es la autora senior de un artículo que describe la investigación y que fue publicado el 7 de diciembre de 2008, en *Nature Neuroscience*. Claudio Punzo, estudiante postdoctoral en el laboratorio de Cepko, realizó la mayor parte de los experimentos descritos en el artículo.

"Nuestra evidencia indica que la carencia de nutrición es un problema fundamental en las células conos."

- Constance L. Cepko

En sus experimentos, Punzo y Cepko siguieron los cambios de las células retinianas y algunos de los eventos bioquímicos que podrían llevar a la muerte de las células conos y bastones en ratones diseñados genéticamente que tienen una enfermedad similar a la retinitis pigmentosa. Los conos y bastones son células nerviosas especializadas sensibles a la luz que revisten la retina. Recogen la luz y después envían señales nerviosas que el cerebro

interpreta como visión. Los bastones median la visión del blanco y negro y se utilizan principalmente en la noche. Durante el día, los seres humanos dependen de los conos para la visión de colores.

En las personas con mutaciones genéticas que causan retinitis pigmentosa, los conos y bastones mueren. Los bastones mueren generalmente primero y los conos mueren más adelante, llevando al deterioro severo de la visión. “Las personas se las pueden arreglar bien sin los bastones”, dijo Cepko. “Simplemente no tienen visión de noche. La verdadera pérdida de calidad de vida sucede cuando mueren los conos. Los conos son las células que utilizamos para ver en la luz brillante -nos dan la visión de colores y nos dan una visión de gran agudeza-”.

En la mayoría de los casos de retinitis pigmentosa, los defectos genéticos hereditarios que causan la enfermedad sólo se observan en las células bastones. Es decir, las células conos no necesitan de los genes que han mutado. Por lo tanto, los investigadores no entendían por qué las células conos también mueren. “Sí, es cierto que sus vecinos -los bastones- están muriendo”, dijo Cepko. “Eso no significa necesariamente que ellas también tienen que morir. Pero sí mueren”.

Para descubrir por qué, Punzo y Cepko estudiaron cuatro cepas distintas de ratones diseñados genéticamente. Cada cepa desarrolla retinitis pigmentosa a distinto ritmo, pero todas pierden sus bastones antes de perder sus conos. Los investigadores buscaron similitudes en las retinas de los cuatro tipos de ratones, intentando encontrar cambios moleculares que se destacaran a medida que los conos comenzaban a morir.

“Nos preguntamos: ‘¿qué características tienen en común estos cuatro ratones mutantes distintos cuando los conos están comenzando a morir?’ Era como intentar encontrar una aguja en un pajar y esperábamos poder hacer que el pajar fuera un poco más pequeño”, dijo Cepko.

Los investigadores utilizaron microarreglos de ARN para medir cuánto de cada gen se expresa dentro de las células conos. Con la ayuda de Karl Kornacker en la Universidad del Estado de Ohio, quien realizó algunos de los análisis estadísticos, encontraron que los genes involucrados en el metabolismo celular básico comenzaban a enloquecerse a medida que los conos comenzaban a morir. Particularmente notaron cambios en un complejo primordial llamado mTOR -que es un grupo de proteínas que actúa como un indicador de hambre para la célula-. Pistas de mTOR y de genes relacionados les indicaron a los investigadores que las células conos estaban muertas de hambre. Probablemente carecían de glucosa y comenzaban a comerse a sí

mismas, mediante un proceso llamado autofagia.

“La célula tiene hambre y no tiene suficiente nutrición. Por lo tanto pasa por un proceso de autodigestión”, dijo Cepko. “Eso es una especie de esfuerzo desesperado. Las células no pueden hacer eso por mucho tiempo sin morir”.

Para ver si podían revertir la muerte de las células conos, los investigadores dieron insulina adicional a algunos de los ratones, señal que indica a las células que hay mucha glucosa cerca. A modo de comparación, redujeron la insulina en otros ratones. Las células conos sobrevivieron por más tiempo que lo usual en los ratones que recibieron la insulina adicional, y esas células murieron más rápidamente en los ratones que carecían de insulina. Estos experimentos sugirieron que los investigadores estaban bien encaminados y que la carencia de nutrición de las células conos podría llevarlas por un camino autodestructivo, dijo Cepko.

A pesar de los resultados de estos estudios, Cepko no propone que las inyecciones de insulina sean un tratamiento para la retinitis pigmentosa. Esto se debe a que las células conos mueren eventualmente, incluso en los ratones a los que se les dio insulina adicional. “La insulina engaña temporalmente a las células y quizás retrasa su autodigestión”, dijo Cepko. “Las células viven un poco más, pero el problema a largo plazo -la carencia de nutrición- no ha sido tratado”.

Cepko piensa que otros cofactores, tales como los radicales de oxígeno, también podrían contribuir a la muerte de las células conos. “Nuestra evidencia indica que la carencia de nutrición es un problema fundamental de las células conos”, dijo. “Pero hasta que podamos salvar los conos al tratar el problema de nutrición -y salvarlos de una forma que sea realmente a largo plazo- no puedo saber qué tan importante es con respecto a otros factores posibles”.

El laboratorio de Cepko se encuentra en este momento tratando de resolver la razón por la que las células conos no reciben la nutrición que necesitan. Se están concentrando en una estructura llamada epitelio pigmentario de la retina, que contiene las células que proveen de nutrientes a los conos y bastones. Cuando las células bastones mueren -hay muchos más bastones que conos- las células de apoyo del epitelio pigmentario de la retina colapsan y se deforman. Esto podría explicar el problema fundamental de la nutrición, dijo Cepko.

Ella espera que otros investigadores tomen nota de sus resultados. “Lo que nos parece emocionante es que esta es una idea nueva, son nuevas dianas terapéuticas que podrían llevar a nuevos tratamientos”, dijo.