



> **SALAMANCA**

Un paso al frente contra la ceguera

Investigadores salmantinos descubren nuevas claves sobre el inicio de la degeneración macular asociada a la edad / Aseguran que la comprensión de lo que ocurre en las primeras fases de la enfermedad puede ser clave para detener su progresión. Por **E. Lera**

Empezó viendo borrosas las fotografías; más tarde, percibía los objetos con formas distorsionadas. Con el tiempo, ya no distinguía algunas zonas y colores. Son solo algunos síntomas que sufren las personas con degeneración macular asociada a la edad, una enfermedad neurodegenerativa de la retina, de carácter crónico, origen multifactorial y altamente invalidante, que afecta sobre todo a personas mayores de 50 años.

Se caracteriza por la aparición de una o varias alteraciones degenerativas progresivas en la mácula, que constituye la región central de la retina y la zona de mayor agudeza visual, imprescindible para la realización de las actividades cotidianas como leer, conducir o reconocer rostros. Estas alteraciones llevan a la pérdida progresiva de la visión central que provoca discapacidad visual grave y, en muchos casos, ceguera irreversible.

No tiene aún un tratamiento curativo eficaz. El gran reto de los investigadores es encontrar algún modo de prevención o al menos un tratamiento que pueda frenar la progresión imparable de la enfermedad, junto a otros que permitan restaurar o regenerar la retina dañada. Y es que esta dolencia es la tercera causa más común de pérdida de visión a nivel global, por detrás de los errores de refracción no corregidos y las cataratas. Sin embargo, debido a su alta incidencia, se posiciona como la principal causa de ceguera en los países de ingresos más altos con poblaciones envejecidas. En 2020, la Organización Mundial de la Salud estimaba que afectaba al menos a 196 millones de personas.

El epitelio pigmentario constituye la capa más externa de la retina. Hasta la fecha, se considera que el epitelio pigmentario es el epicentro de la degeneración macular asociada a la edad. Las células del epitelio pigmentario experimentan cambios funcionales y morfológicos desde las primeras etapas que culminan en una muerte celular extensa, también de los fotorreceptores (las principales neuronas sensibles a la luz ubicadas en la retina) en las etapas más avanzadas, lo que supone una pérdida progresiva de la capacidad visual.

El desconocimiento de los factores involucrados en el inicio de la enfermedad y de los procesos que ocurren en las primeras etapas, pone de manifiesto la necesidad de investigar cuáles podrían ser los mecanismos celulares y moleculares que se ven afectados, con el objetivo de comprender mejor la patología y ser capaces de desarrollar protocolos de diagnóstico más tempranos



Alicia Segurado Gelado, investigadora postdoctoral del Instituto de Neurociencias de Castilla y León. ENRIQUE CARRASCAL

tratos y tratamientos más eficaces. De hecho, el desarrollo de tratamientos para la degeneración macular se ve limitado por la falta de conocimientos sobre los mecanismos patogénicos que causan su aparición y por la ausencia de modelos de estudio adecuados.

Por tanto, ya que las células del epitelio pigmentario son las primeras afectadas en etapas tempranas de la enfermedad y tienen un papel fundamental en su evolución, estudiar qué cambios experimentan en el inicio de esta dolencia permitiría comprender cuáles son los primeros pasos de la degeneración macular asociada a la edad y, más tarde, el porqué de su avance.

En este punto, un equipo de investigadores salmantinos ha descubierto nuevas claves sobre el inicio de la degeneración macular asociada a la edad. Y es que una de las propiedades que define a las células del epitelio pigmentario es la marcada polaridad que presentan. La polaridad es un rasgo universal en la mayoría de las células que resulta imprescindible para que puedan llevar a cabo sus funciones, e implica que dentro de una misma célula existen regiones diferenciadas en

cuanto a composición y funciones.

«Las células del epitelio pigmentario exhiben una polaridad de tipo apicobasal que, en general, se traduce en la presencia de, al menos, dos regiones diferentes dentro de la misma célula: el dominio apical y el dominio basolateral, y está determinada por cómo se distribuyen diferentes proteínas dentro de la célula y en la membrana plasmática», explica Alicia Segurado Gelado, investigadora postdoctoral del Instituto de Neurociencias de Castilla y León para, a renglón seguido, apuntar que a pesar de que esta propiedad es un requisito indispensable para que las células del epitelio pigmentario realicen sus funciones, el papel específico que tienen las diferentes proteínas implicadas en el establecimiento de la polaridad aún no se conocen con exactitud.

Además, según comenta, tanto la polaridad como los procesos implicados en su establecimiento se alteran en muchas enfermedades, incluida la degeneración macular asociada a la edad, por lo que comprender los mecanismos moleculares y celulares que intervienen en este proceso y cómo se interrumpen en condiciones patológicas, podría propor-

cionar datos interesantes para ser explotados con fines diagnósticos y terapéuticos.

«La proteína Scribble es el componente principal del complejo proteico que define el dominio basal de las células epiteliales», explica. En este estudio han determinado por primera vez que esta proteína está presente en el dominio basal de las células del epitelio pigmentario. Para ello han investigado su expresión in vivo e in vitro empleando diferentes modelos: la retina de ratón y células de epitelio pigmentario humano. Una vez demostrada su expresión en condiciones fisiológicas, han investigado lo que sucedía en condiciones patológicas.

Para llevar a cabo este punto, han empleado un nuevo modelo in vitro que han desarrollado en los últimos años y que simula el escenario inicial de la degeneración macular asociada a la edad. Empleando este modelo, según celebra la investigadora, han demostrado que la proteína Scribble sufre alteraciones cuando comienza a desarrollarse la enfermedad. «La expresión alterada de Scribble es un importante hallazgo que podría ayudar a comprender lo que ocurre en las primeras fases de

la enfermedad y puede ser clave para detener su progresión», celebra.

En cuanto a las ventajas, Alicia Segurado Gelado lo tiene claro. Por un lado, han puesto a las proteínas de polaridad en el punto de mira de las posibles causas del inicio de esta enfermedad. Por otro lado, dice que es la primera vez que han mostrado el gran potencial del modelo in vitro de la degeneración macular asociada a la edad que han desarrollado en los últimos años.

El siguiente paso, tal y como avanza, es estandarizar este modelo in vitro de esta enfermedad para investigar otras proteínas y mecanismos propios del epitelio pigmentario que podrían tener un papel importante en el inicio y el avance de la patología. Además, la investigadora considera que podrá emplearse como plataforma para futuros ensayos farmacológicos o terapias personalizadas, que puedan servir como tratamiento no sólo de la degeneración macular asociada a la edad, sino de otras patologías que afectan de forma directa al epitelio pigmentario. De esta forma, podrán evaluar sus efectos directos sobre el epitelio pigmentario en un sistema controlado.