

Análisis de una investigación prometedora para devolver la vista a quienes la han perdido y que necesita más inversión

Si fuéramos peces, no nos quedaríamos ciegos, pero no ganaríamos para gafas

Dra. Elena Vecino

Los peces, al contrario de lo que sucede en los mamíferos, son capaces de regenerar la retina y el nervio óptico después de un daño severo. Ante un desgarro en la retina, o un corte en el nervio óptico, son capaces de regenerar la retina, o de regenerar los axones de las neuronas ganglionares que conducen el mensaje del ojo al cerebro, regenerando el nervio óptico y conectando de nuevo con los lugares adecuados para restaurar la visión. Esto les sucede también en otras partes del sistema nervioso central, como la médula espinal, que los peces tienen asimismo capacidad de regenerar.

EL proceso regenerativo lo realizan en apenas unos meses. En el caso de peces más pequeños, como el pez zebra, modelo de estudio actual, lo realizan de forma más rápida en pocas semanas y en el caso de peces algo más grandes, como la carpa o el salmón, necesitan algo más de tiempo, unos pocos meses. Ese tiempo no solamente está condicionado por la distancia que tienen que recorrer los axones para encontrar su destino, sino por el tipo de metabolismo que tengan los peces. En el mundo animal, peces y anfibios tienen la característica de que su sangre está a la temperatura del ambiente (poiquiloterms), es decir, no controlan de forma autónoma la temperatura corporal. Así, la carpa o la tenca, que viven en aguas más calientes que la trucha o el salmón, tienen una temperatura corporal más alta y, por lo tanto, todos sus procesos biológicos, como la eclosión de sus huevos o la regeneración nerviosa, se producen de forma mucho más rápida que en los animales que viven en ambientes más fríos.

El pez zebra, modelo animal en biología celular y del desarrollo, es de origen indio y vive en una temperatura de alrededor de 27°C. Estamos acostumbrados a verlos en los acuarios, pero de agua caliente. Mientras que el carpín dorado, donde se estudió la plasticidad neuronal y la regeneración del nervio óptico, vive a temperatura ambiente (en una pecera alrededor de los 20 grados, que es la temperatura de las casas).

Regresando al tema de la regeneración, en los años 50-60, Sperry comprobó que cuando se seccionaba el nervio óptico de los peces, éstos eran capaces de regenerar el nervio e inervar conservando la retinotopía. Es decir, las neuronas ganglionares de la retina proyectaban en la zona exacta donde conectaban antes del daño en el techo óptico, centro receptor y procesador de la imagen en los peces. Numerosos experimentos han sido realizados posteriormente por el que ha sido mi maestro en el NY Medical College, el Dr. Sharma, Doctor Honoris Causa por la Universidad del País Vasco. Durante varios años, el Dr. Sharma estudió la plasticidad de estos animales cuando, por ejemplo, eliminaba la mitad de la retina, comprobando que la otra mitad, expandía sus prolongaciones en el techo óptico representando el mismo patrón retinotópico que tenía la retina completa; y, al contrario, cuando eliminaba la mitad del techo óptico sin dañar la retina, los axones que en este caso habían perdido su lugar receptivo, se reorganizaban y de nuevo representaban el mapa correcto. En ambos casos, los peces eran capaces de recuperar la visión. Los estudios de agudeza visual mostraban que eran capaces de recuperar la visión con mucha eficacia. A eso es a lo que se denomina plasticidad neuronal, la capacidad de adaptarse a nuevas situaciones; vamos, que el sistema visual en peces tiene mucha «resiliencia». Esta capacidad se mantiene, pero con algunas limitaciones, en anfibios, y en aves, por el contrario, se pierde. De hecho, el doctor Sharma implantó un tercer ojo a una rana y pudo comprobar cómo los axones del tercer ojo regeneraban hasta conectarse con el techo óptico, distribuyéndose de forma ordenada. Los resultados los publicó en la revista 'Nature'.

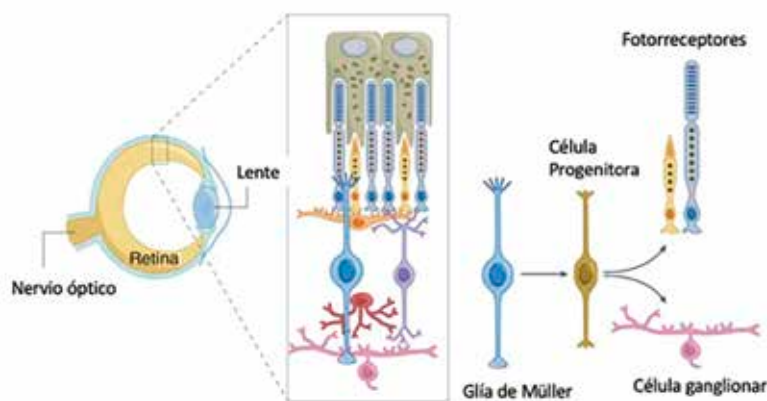
FALTA NUEVA INVERSIÓN

Como dije al principio, no solamente los peces pueden regenerar el nervio óptico, sino que daños en el interior de la retina son reparados con mucha eficacia, de nuevo, mejor en los peces que en los anfibios, aunque estos últimos mantienen cierta capacidad regenerativa.

El mecanismo de reparación de la retina en estos casos tiene lugar a través de la transdiferenciación de las células de la glía de Müller, que, ante un daño en la retina, se desdiferencian pasando a estadios de cuasi células madre, y se rediferencian transformándose en los distintos tipos de células de la retina, desde fotorreceptores hasta células ganglionares. Estas células recién

formadas son capaces de reconectarse con sus vecinas y ser funcionales. Las células más complicadas son las neuronas ganglionares de la retina, que además de recibir y procesar el mensaje visual dentro de la retina, tienen que enviarlo a través de su axón que forma el nervio óptico, hasta el destino en el cerebro. Pero, como hemos explicado anteriormente, las células ganglionares son capaces de regenerar, así que, asunto resuelto. Una vez más, la regeneración del sistema visual permite a los peces recuperar la visión.

En los últimos años, las investigaciones en relación a la recuperación de la visión en humanos se han ido orientando a intentar mimetizar lo que sucede en peces, e intentar que las células de Müller sean capaces de generar nuevas neuronas mediante transformación genética. Algún éxito se ha obtenido en la transdiferenciación hacia fotorreceptores, pero la formación de nuevas neuronas ganglionares de la retina se está resistiendo. Otros investigadores están trabajando en la comprensión de cómo reconducir los axones de las



Mecanismo de regeneración de la retina de forma natural en peces y anfibios tras un daño.

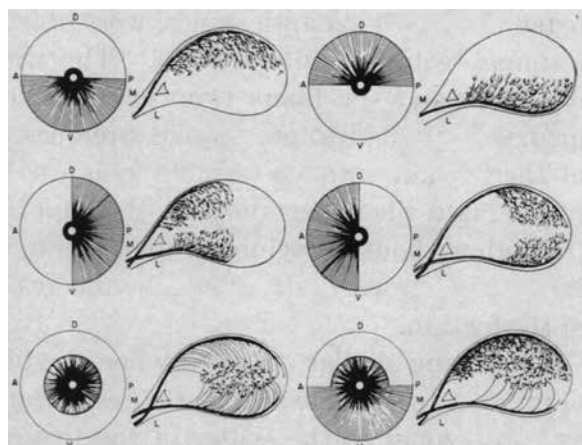
neuronas ganglionares, en el caso de conseguir obtenerlas, a través del nervio óptico y por supuesto poder conseguir las señales químicas y mecánicas adecuadas para conectar con la zona del cerebro adecuada para transmitir el mensaje. Todo ello parece complicadísimo y casi de ciencia ficción, pero pienso que si a mis abuelos les hubieran contado que una máquina volaría a Marte, haría una foto y la veríamos en la tierra casi de forma instantánea, habría dicho que era imposible. Pero se ha conseguido, con mucha inversión en investigación. Eso es lo que necesitamos para devolver la vista a quienes la han perdido: más inversión en esta investigación.



EVER 2023.

REFERENCIAS

- Sperry RW. 1963. Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 50: 703-10.
- Lombardo, F., 1968. La rigenerazione della retina negli adulti di un Teleosteo (Regeneration of the retina in an adult teleost). Accad. Lincei-Rend. Sci. Fis. Mat. Nat. Ser. 8 (45), 631e635.
- Sharma SC. 1972. Reformation of retinotectal projections after various tectal ablations in adult goldfish. Exp. Neurol. 34: 171-82.
- Sharma SC. Retinotectal connexions of a heterotopic eye. Nat New Biol. 1972 Aug 30; 238(87): 286-7.
- Bernardos RL, Barthel LK, Meyers JR, Raymond PA. Late-stage neuronal progenitors in the retina are radial Müller glia that function as retinal stem cells. J Neurosci. 2007 Jun 27; 27(26): 7028-40.



Sperry 1963 Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Plasticidad en la reinervación del techo óptico tras la ablación de distintas partes de la retina. Estudio de la retinotopía.