

RESUM

Les degeneracions retinianes són la principal causa de ceguesa hereditària deguda, principalment, a la pèrdua dels fotoreceptors, els cons i els bastons. La retinosi pigmentària (RP) es una forma freqüent de degeneració retiniana que constitueix la principal causa genètica de ceguesa en els països desenvolupats. Les mutacions genètiques són les responsables de la mort dels bastons. Però, la mort dels cons pareix deguda als canvis metabòlics que provoca la degeneració dels bastons com la hiperoxia (estrès oxidatiu i nitrosatiu), la secreció de diversos factors (citoquines, quimioquines) per part dels bastons i altres cèl·lules del entorn, etc. La mort dels cons provoca la pèrdua de la visió central en RP.

El principal objectiu d'aquesta tesi es profunditzar en el paper de l'estrès oxidatiu i la inflamació en la mort dels fotoreceptors en la RP. Per això, en primer lloc es va avaluar la resposta antioxidant, la presència de marcadors d'estrès oxidatiu/nitrosatiu i el contingut de citoquines en humor aquós i en sang perifèrica en pacients amb RP, que poguessin estar implicats en la progressió o en el retràs de la malaltia. En segon lloc, es va desenvolupar un model *ex vivo* de degeneració retiniana mitjançant la realització de cultius organotípics de retina porcina exposada a Zaprinas, un inhibidor de fosfodiesterases (PDEs), simulant una de les mutacions típiques de RP. Per últim, es va avaluar l'efecte de la inhibició del TNF α amb anticossos anti-TNF α sobre la progressió de la degeneració retiniana en el model *ex vivo* de retina porcina i en un model *in vivo* de RP, el ratolí *rd10*.

Els resultats obtinguts en aquest estudi mostren que els pacients amb RP presenten una resposta antioxidant deficient en el ull i nivells elevats d'alguns marcadors d'estrès oxidatiu/nitrosatiu en sang perifèrica. A nivell ocular, aquests pacients tenen menor capacitat antioxidant total

incloent una menor activitat de l'enzim superòxid dismutasa (SOD) 3. A nivell perifèric, també presenten menor activitat de l'enzim SOD3 a més d'un increment d'indicadors de peroxidació lipídica y una activació de la via òxid nítric/GMP cíclic. Els pacients amb millor resposta antioxidant ocular mostraven millor funció visual suggerint un paper de l'estrès oxidatiu en la progressió de la malaltia. Per altre costat, es va observar un increment de la concentració de IL-6 i TNF α en el humor aquós d'aquests pacients corroborant els resultats obtinguts per altres autors que suggereixen que en RP existeix una inflamació crònica sostinguda.

El model experimental de degeneració retiniana *ex vivo*, reproduceix algunes de les alteracions que s'han descrit en models murins i en pacients amb RP. En aquest model, la degeneració retiniana observada al inhibir l'enzim PDE6 amb Zaprinast, va acompanyada d'estrès oxidatiu e inflamació. En aquest model, la inhibició de TNF α amb l'anticòs Infliximab redueix la degeneració retiniana, l'activació de les cèl·lules de Müller i normalitza la capacitat antioxidant total encara que no redueix el contingut de marcadors d'estrès oxidatiu.

En el ratolí *rd10*, el tractament amb Adalimumab, anticòs monoclonal anti-TNF α , redueix la mort del fotoreceptors i la gliosi reactiva a dia postnatal 18. La inhibició del TNF α redueix l'activitat de la poli(ADP) ribosa polimerasa (PARP), enzim implicada en el procés de mort cel·lular, prevé la sobreexpressió de les citoquines TNF α i el factor inhibidor de leucèmia (LIF) i millora la resposta antioxidant.

En definitiva, aquests resultats confirmen la hipòtesi de que alteracions del sistema antioxidant i els processos inflamatoris a nivell ocular estan implicats en la patogènesi de la RP en pacients. El model *ex vivo* de degeneració retiniana en retina porcina pot ser un model alternatiu útil per a la cerca de dianes terapèutiques i l'assaig de diverses drogues que previnguin o retarden la mort dels fotoreceptors. Els

nostres resultats suggereixen que en RP el $\text{TNF}\alpha$ exerceix un paper important en la mort de les cèl·lules de la retina activant diverses vies de mort cel·lular. El disseny d'estratègies que promoguin el seu bloqueig poden ser teràpies prometedores en pacients amb RP.

