

Glaucoma



Chats

¿Pueden las células madre ayudar a mi visión?

9 de agosto de 2023

1:00 PM EDT

Transcripción de la teleconferencia con Dr. Thomas V. Johnson, MD, PhD, Profesor de oftalmología, Instituto Oftalmológico Johns Hopkins Wilmer

La información proporcionada en esta transcripción es un servicio público de BrightFocus Foundation y no constituye consejo médico. Consulte a su médico para recibir asesoramiento médico, dietético y de ejercicio personalizado. Cualquier medicamento o suplemento debe tomarse solo bajo supervisión médica. BrightFocus Foundation no respalda ningún producto o terapia médica.

Por favor tome nota: este chat o charla pudo haber sido editado para mayor claridad y brevedad.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Hola, y bienvenidos al chat de BrightFocus sobre glaucoma. Soy la Dra. Diane Bovenkamp, vicepresidenta de Asuntos Científicos de BrightFocus Foundation, y me complace darle la bienvenida al chat de hoy. BrightFocus Glaucoma Chats es un programa mensual en colaboración con American Glaucoma Society – AGS (Sociedad Estadounidense de Glaucoma) y está diseñado para brindar a las personas que viven con glaucoma, y a los familiares y amigos que les apoyan, con información que proporcionan los expertos en glaucoma. La Sociedad Estadounidense del Glaucoma cuenta entre sus miembros con los principales especialistas en glaucoma del país, y estamos deseando escucharlos hablar de muchos temas sobre el glaucoma durante esta serie de charlas.

El mes pasado, preguntamos en la encuesta a los oyentes sobre qué les gustaría tener más información, y el 23% respondió que sobre el desarrollo de la investigación. Así que hoy vamos a hablar de un desarrollo de la investigación que es muy emocionante, al menos para mí, y espero que también lo sea para usted. El tema es “¿Pueden las células madre ayudar a mi visión?”.

BrightFocus financia alrededor del mundo investigaciones científicas excepcionales para vencer el Alzheimer, la degeneración macular y el glaucoma, y ofrece información especializada sobre estas enfermedades. Encontrará mucha más información en nuestro sitio web, www.BrightFocus.org.

Me complace presentarles al invitado de hoy, el Dr. Thomas V. Johnson, científico clínico y catedrático Shelley y Allan Holt Rising de oftalmología en el Instituto Oftalmológico Johns Hopkins Wilmer. Realizó su doctorado en neurociencia clínica en la Universidad de Cambridge, en el Reino Unido, donde su investigación doctoral consistió en dirigir un proyecto de colaboración entre un laboratorio de células madre de Cambridge y un laboratorio de biología molecular del Programa de Investigación Intramuros del Instituto Nacional del Ojo (NIH, por sus siglas en inglés), en el que se estudiaba el trasplante de células madre como posible tratamiento neuro protector del glaucoma. Y personalmente, es un gran placer tenerle hoy con nosotros, Dr. Johnson, y me gustaría darle la bienvenida a la charla sobre glaucoma de BrightFocus de hoy.

Dr. THOMAS JOHNSON: Muchas gracias, Diane. Es realmente un placer estar aquí, y sólo quiero elogiarla a usted, a BrightFocus y a la AGS por producir estas charlas, que son una manera realmente fantástica para los pacientes y sus familias con estas enfermedades, puedan aprender más acerca de toda la investigación novedosa y emocionante que está en producción y viene en camino.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Excelente. Y sé que eres muy, muy bueno explicando las cosas en un lenguaje sencillo, así que sé que todos van a poder obtener mucha información de ti hoy. De acuerdo. Así que, vamos a empezar con lo básico. ¿Qué son las células madre, de dónde vienen y son todas iguales?

Dr. THOMAS JOHNSON: Bien. Así es. La gente probablemente lleva años oyendo hablar de las células madre, y ha habido mucho revuelo y entusiasmo en los medios de comunicación y el mundo científico sobre el potencial de la terapia con células madre para curar todo tipo de enfermedades. Y la razón es que las células madre son un tipo de célula muy singular y especial. Una célula es como el componente básico de cualquier ser vivo: las plantas, los animales y los seres humanos están formados por células. Y los seres humanos contienen billones y billones de células que tienen propiedades muy especializadas. Tenemos células cutáneas, células sanguíneas, células óseas y células nerviosas, que son los tipos de células que forman el cerebro, la médula espinal y la retina en la parte posterior del ojo. Las células madre son lo que se denomina un tipo de célula "indiferenciada", lo que significa que no son uno de esos tipos de células maduras que forman el tejido en el cuerpo adulto; son más bien, una especie de célula que tiene el potencial de formar cualquier tipo de célula si se le da la información correcta sobre en qué debe convertirse. A veces la gente piensa en esto como si fuera un estudiante de secundaria que está aprendiendo sobre el mundo, sobre inglés, ciencia e historia, y que podría llegar a ser lo que quisiera -un astronauta, un médico, un abogado- pero no es hasta que recibe capacitación adicional -va a la universidad o recibe formación en el puesto de trabajo- cuando se centra en una especialidad específica. Así que, esa es la idea que subyace a la diferenciación celular.

Las células madre tienen dos propiedades realmente importantes. Una es que son indiferenciadas, pero si se les dan las instrucciones adecuadas, pueden formar cualquier tipo de célula del cuerpo humano. Así, a partir de una célula madre podemos hacer células óseas, sanguíneas o nerviosas. Luego, en segundo lugar, las células madre pueden proliferar, es decir, dividirse para hacer dos copias exactas de sí mismas. Y si una célula hace dos, entonces dos pueden hacer cuatro, y cuatro pueden hacer ocho, y estas células pueden dividirse exponencialmente para siempre. Así que, a partir de una sola célula madre, en teoría podríamos hacer billones y billones de otras células madre para tratar a todos los pacientes del planeta. De ahí el entusiasmo por la terapia con células madre.

¿De dónde se obtienen las células madre? Bueno, durante mucho tiempo la única forma de obtener células madre era a partir de un embrión. Quizá haya oído hablar de las "células madre embrionarias humanas". Y eso se debe a que cuando un espermatozoide fecunda un óvulo y forma una única célula, esa única célula se convierte en una persona y, por tanto, por definición, sabemos que esa célula de la que procede una persona tiene la capacidad de formar todos los tejidos del cuerpo adulto. Ahora bien, obviamente, había cuestiones éticas considerables en torno a como obtener células madre a partir de embriones y sobre cuestiones de logística, pero en 2007 se produjo un avance realmente asombroso, cuando un científico japonés llamado Shinya Yamanaka descubrió que podemos tomar células adultas del cuerpo humano que no sean células madre, ponerlas en una placa de Petri y, dándoles instrucciones específicas, convertirlas de nuevo en células madre. Son las llamadas células madre pluripotentes inducidas, o iPSC (por sus siglas en inglés), y en la última década la tecnología ha avanzado mucho. El Dr. Yamanaka ganó el Premio Nobel por esto en 2012, y hoy en día, podemos simplemente tomar una muestra de piel o una muestra de sangre o incluso una muestra de orina de un paciente, porque habrá pequeñas células diminutas en la muestra de orina. Podemos tomarlas, ponerlas en una placa de Petri y convertirlas en células madre. Así pues, ahora disponemos de la tecnología para crear células madre a partir de cualquier paciente del mundo, prácticamente a voluntad.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Increíble. Así que, se trata de científicos que intentan replicar lo que la naturaleza ya ha codificado: que estas células están en reserva, que hay un código especial de proteínas y otras cosas que las hacen avanzar para convertirse en la célula que quieran. Ahora todo el mundo puede tomar una célula y marcarla de nuevo a este ancestro común y, a continuación, si usted tiene el código correcto puede activarla y convertirla en la célula adecuada, ¿verdad?

Dr. THOMAS JOHNSON: Sí. Eso es exactamente correcto. Y la razón por la que esto es importante es que hay muchas condiciones, lesiones, enfermedades en el cuerpo donde el cuerpo se cura a sí mismo. Si te haces un corte en el brazo, hay células que se dividen y rellenan el corte y curan la piel. Si te rompes un hueso, se puede cura solo.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Exactamente.

Dr. THOMAS JOHNSON: Pero hay muchas enfermedades que no pueden hacerlo. La enfermedad cardiovascular es una de ellas, pero un tipo muy importante de enfermedades son las neurodegenerativas, es decir, las que afectan al cerebro, la médula espinal y la retina del ojo. Por la razón que sea, los mamíferos, incluidos los humanos, han perdido la capacidad de reparar esos tejidos neuronales cuando se lesionan o cuando se produce una enfermedad neurodegenerativa. Bien, la idea que subyace a la terapia con células madre para las enfermedades neurodegenerativas es que podemos tomar estas células madre y, si podemos identificar cómo convertirlas en el tipo correcto de célula nerviosa que se ha perdido en un paciente concreto, podríamos reemplazar esas células nerviosas y recuperar la función que se ha perdido.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Y ha sido difícil en el pasado porque, si se piensa en las lesiones de la médula espinal, la retina es una extensión del cerebro, por lo que es necesario encontrar una manera de superar el tejido cicatricial y lo que sea. Supongo que puedes hablar de eso más adelante; me estoy emocionando y adelantando a los acontecimientos.

Dr. THOMAS JOHNSON: Claro.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Así que, creo que otra pregunta que alguien tenía era: ¿Existe alguna enfermedad en la que la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) haya aprobado un tratamiento basado en células madre?

Dr. THOMAS JOHNSON: Sí, esto viene a colación de lo que estaba aludiendo antes: llevamos años y años oyendo hablar de las células madre como una posible cura para enfermedades, pero los pacientes y otras personas que esperan estos tratamientos se han sentido decepcionados porque no han llegado a la audiencia máxima en cuanto a su disponibilidad en la clínica. Hay disponibles algunas terapias con células madre. Por ejemplo, cuando los pacientes padecen distintos tipos de cáncer de origen sanguíneo, pueden recibir un trasplante de médula ósea. Es algo que se viene haciendo desde hace décadas. Y se trata de una terapia con células madre. Las células que se trasplantan de la médula

ósea no son iPSC ni células madre embrionarias humanas; son células madre óseas y sanguíneas que se injertan en la médula ósea del paciente y pueden repoblar su propia sangre y su sistema inmunitario. Este es un ejemplo de terapia con células madre que existe desde hace mucho tiempo.

Además, existen otras terapias celulares cada vez más populares y aprobadas para tratar enfermedades. Es posible que los pacientes hayan oído hablar de la terapia CAR-T, que es un tipo de terapia celular en la que las células T de la sangre del paciente, que forman parte de su sistema inmunitario, pueden extraerse del cuerpo, manipularse en una placa de cultivo para que reconozcan un determinado tipo de cáncer e inyectarse de nuevo en la sangre, donde esas células ayudarán a combatir el cáncer. También existen tipos de terapias con células madre en las que se pueden extraer células de la piel o del cartílago del propio paciente y forzarlas a dividirse y repoblarse en una placa para luego trasplantarlas de nuevo al paciente. Y si se trata de fibroblastos cutáneos, podrían utilizarse para tratar quemaduras o grandes heridas. Los condrocitos, que son células madre del cartílago, se han utilizado para tratar la artritis. Así pues, hay terapias novedosas con células madre y basada en células que están en producción y apareciendo todo el tiempo.

En este momento no hay ningún tratamiento aprobado por la FDA que utilice células madre pluripotentes, como las iPSC que he descrito y que tienen la capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo. Pero hay muchos en fase de ensayo clínico, incluso para enfermedades del sistema nervioso central. Hay terapias basadas en células madre en fase de ensayo clínico para la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Alzheimer y, de hecho, también hay ensayos clínicos para enfermedades oculares. Para los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad, se pueden tomar células madre y convertirlas en epitelio pigmentado de la retina, que se está trasplantando bajo la retina a los ojos de los pacientes con degeneración macular, y muy pronto habrá ensayos clínicos en los que se utilizarán células madre para generar fotorreceptores, los bastones y conos de nuestros ojos que detectan la luz y la convierten en una señal que el cerebro puede reconocer. Así pues, muy pronto habrá ensayos clínicos

con pacientes que tienen una visión muy deficiente porque sus bastones y conos se han degenerado, y los investigadores que participen en esos ensayos trasplantarán bastones y conos derivados de células madre a los ojos de los pacientes para ver si pueden regenerar la visión perdida.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Sí, y esto es muy, muy emocionante y alentador para las personas y las familias afectadas por el glaucoma, porque ya hay terapias basadas en células madre que ya están ahí fuera. Sólo que no lo sabemos porque no se llama así; se llama todas estas otras cosas que usted estaba hablando - CAR-T y el trasplante de médula ósea, etc. - y así, es muy alentador que estamos muy cerca, y sólo tenemos que abordar la singularidad de glaucoma.

Dr. THOMAS JOHNSON: Eso es absolutamente cierto.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Entonces, supongo que eso nos lleva a ¿Cómo causa el glaucoma la pérdida de visión y por qué, hasta ahora, la pérdida de visión por glaucoma es irreversible?

Dr. THOMAS JOHNSON: Correcto. Creo que, para entender esa pregunta, hablaré un poco de la anatomía del ojo y de la vía visual. Puede que los oyentes de la llamada ya estén familiarizados con el glaucoma en algunos términos, pero me gusta pensar en el ojo como si fuera una cámara. En la parte anterior o frontal del ojo tenemos una ventana transparente, la córnea, y en el centro del ojo tenemos el cristalino. Y esas dos cosas juntas ayudan a enfocar la luz en la parte posterior de la pared del ojo. Y en la parte posterior del ojo hay un tejido neural, la retina. Usted ha descrito esto perfectamente antes como una especie de consecuencia del cerebro. Por lo tanto, eso es tejido cerebral en la parte posterior del ojo, y el cristalino y la córnea están orientados a enfocar la luz que entra en el ojo sobre la retina. Y la retina es realmente como la película dentro de la cámara. Es lo que la luz impacta y convierte la luz que entra en el ojo en una imagen del mundo que nos rodea que todos podemos ver y apreciar.

Ahora bien, ya he hablado un poco de la retina y te he dicho que está compuesta por algunos tipos de células nerviosas. Hemos hablado de los fotorreceptores, que son los bastones y los conos, y que son células que responden a la luz. Cuando la luz incide sobre ellas, cambian sus

propiedades electrofisiológicas, lo que significa que son eléctricamente activas, y detonan potenciales de acción o tienen una señal eléctrica que se corresponde con la cantidad y el tipo de luz que incide sobre esas células. Pero entonces, la retina empieza a procesar esa información antes de enviarla al cerebro. Así, los bastones y los conos comunicarán esa información a un tipo intermedio de neurona en la célula, llamada célula bipolar. Y luego las células bipolares, a su vez, comunican esa información visual procesada a un tipo muy específico de célula llamada célula ganglionar de la retina, o CGR (por sus siglas en español). Ahora bien, las células ganglionares de la retina son mi tipo favorito de célula.

Dr. THOMAS JOHNSON: Son células muy, muy interesantes. Tienen cuerpos celulares, que son una especie de sede o cuarteles generales que viven en la retina, en la pared posterior del ojo, y en los seres humanos hay entre 300.000 y 3 millones de células ganglionares de la retina (CGR) por cada ojo, repartidas por toda la retina. Y esas células ganglionares tienen procesos -proyecciones similares a pequeños dedos- que salen del cuerpo celular en dos direcciones. En primer lugar, tienen un tipo de proyección llamada dendrita, que es una pequeña proyección en forma de dedo que crece hacia las células bipolares más profundas de la retina y forma estaciones de comunicación con las células bipolares. Se llaman sinapsis. Y una sinapsis es lo que permite que dos células nerviosas se comuniquen entre sí enviando impulsos eléctricos a través del puente que conecta esas dos células.

Así que, por un lado, tienes el extremo de escucha (recepción) de las CGR a través de las dendritas para que puedan recibir información sobre la luz que entra en el ojo. Y luego, las células ganglionares de la retina tienen una fibra muy larga que se llama axón, y esta fibra va desde donde esté el cuerpo celular en la retina a través de la capa más superficial de la retina, que se llama capa de fibras nerviosas de la retina, hasta que llega a la cabeza del nervio óptico. Y en los pacientes con glaucoma, esto es lo que el médico está mirando cuando usted está en la lámpara de hendidura y que está brillando esa luz súper brillante en el ojo con una lente de mano - que están buscando en su ojo la cabeza del nervio óptico porque ahí es donde todos los axones de las células ganglionares de la retina del ojo forman coalescencia con el fin de salir de la parte posterior del ojo. Una

vez que esos axones salen de la parte posterior del ojo, forman el nervio óptico. Y el nervio óptico es la conexión principal entre el globo ocular y el cerebro. Es la forma en que toda la información visual del ojo llega al cerebro para que una persona pueda percibir conscientemente la visión que está entrando en ese ojo. Así que, el nervio óptico es un cable de fibra óptica compuesto por entre 300.000 y 3 millones de fibras procedentes de todas las CGR, que atraviesa la parte posterior de la cuenca ocular hasta llegar al cerebro.

En realidad, tiene una anatomía complicada, en la que la mitad de las fibras cruzan al otro lado del cerebro y la otra mitad se quedan en el lado ipsilateral (o del mismo lado) del cerebro como del ojo del que proceden, pero al final todas esas fibras llegan a una parte del cerebro llamada tálamo, que envía esas señales de estimulación eléctrica que reflejan la visión al cerebro, y eso es lo que permite a las personas ver. Así que, con todo esto, volviendo a su pregunta original: ¿Qué es el glaucoma y por qué causa pérdida de visión? El glaucoma es un tipo de enfermedad ocular llamada neuropatía óptica. Y en realidad hay muchos tipos diferentes de neuropatía óptica. El glaucoma es la más común; es la neuropatía óptica más frecuente en el mundo. Pero todas las neuropatías ópticas son enfermedades oculares en las que las células ganglionares de la retina, por la razón que sea, mueren. En el glaucoma, todavía estamos tratando de descubrir exactamente cuáles son los factores desencadenantes y qué es lo que provoca la muerte de esas CGR, pero sabemos que tiene que ver con la presión intraocular -la presión dentro del globo ocular- y cómo responde el globo ocular de una persona a esa presión. Así, en pacientes con glaucoma, la presión dentro del globo ocular es simplemente demasiado alta para la salud del nervio, y creemos que puede tener que ver con el hecho de que el globo ocular es... se puede pensar en él como un globo. Si se insufla aire en un globo, la pared del globo se expande y se tensa un poco, por lo que la presión dentro del ojo también crea tensiones biomecánicas en la pared del ojo. Y la cabeza del nervio óptico, donde todos esos axones RGC salen del ojo, es una especie de punto débil en el globo ocular. Y puede ser que la presión que se acumula en el ojo retuerza las fibras de las células ganglionares de la retina o de alguna manera interrumpa su capacidad para transportar proteínas importantes hacia y desde el cuerpo celular. También puede haber algunos aspectos

relacionados con el flujo sanguíneo. Y a medida que aumenta la presión en el globo ocular, la sangre tiene más dificultades para llegar a la cabeza del nervio óptico y hacer que las fibras de las células ganglionares de la retina estén sanas. Pero, al fin y al cabo, las personas con glaucoma tienen una presión demasiado alta, lo que provoca la muerte de las células ganglionares de la retina y la degeneración del nervio óptico.

Como especialista en glaucoma, puedo decirles -y estoy seguro de que la mayoría de los oyentes de esta llamada lo saben- que existen tratamientos para el glaucoma. Podemos hacer que baje la presión ocular con colirios, láser o, a veces, cirugía. Y cuando hacemos que baje la presión ocular, desaceleramos la progresión de la enfermedad. Se conserva la visión de la gente durante más tiempo. Pero nada de lo que tenemos disponible en este momento es capaz de restaurar la visión después de haberla perdido. Y esto vuelve a lo que comentaba antes, que la retina, al igual que el cerebro y la médula espinal, en los seres humanos, no se regenera ni se repara de forma natural. Por lo tanto, cuando las células ganglionares de la retina mueren a causa del glaucoma, desaparecen para siempre. Y una vez que han desaparecido, incluso si la luz entra en el ojo y golpea (impacta) la retina y estimula los fotorreceptores y esa información se comunica a las células bipolares, si no hay células ganglionares de la retina (CGR) en ese lugar en particular de su campo visual, su visión periférica, entonces no hay manera de que esa información llegue al cerebro, por lo que las personas simplemente no son capaces de ver esa parte de su mundo que les rodea.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Sí, y eso es interesante porque, en realidad, no vemos con nuestros ojos; realmente vemos y entendemos lo que estamos viendo con nuestro cerebro. Y creo que fue realmente genial cómo describiste todas las conexiones entre las diferentes células que esta chispa creada por la visión tiene que viajar. Y si piensas en ello, como un relevo 4x4 o tal vez incluso un juego de teléfono o algo así, si una célula está pasando a otra, pero en un relevo, si las células CGR están heridas porque tienen una torcedura y dejas caer el testigo (bastón de relevos), entonces quedarán fuera de la carrera, ¿verdad?

Dr. THOMAS JOHNSON: Sí, eso es exactamente correcto.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Y no hay señal pasando, ¿verdad? Pues, sí. Creo que esto nos lleva a la siguiente pregunta, que es: ¿Cómo pueden las células madre tratar el glaucoma, y cómo podría esto ser diferente de los actuales tratamientos aprobados para el glaucoma?

Dr. THOMAS JOHNSON: Para regenerar o restaurar la visión que se ha perdido en el glaucoma, lo que tenemos que hacer es tomar nuevas CGR y volver a colocarlas donde estaban antes las CGR del propio paciente, con todas sus conexiones en la retina y el cerebro, restaurar esas conexiones, y entonces es como si tuviéramos un descodificador de cable y un televisor, el descodificador de cable y el televisor podrían funcionar bien, pero si el cable que los conecta entre sí se daña, hay que sustituir el cable, y entonces todo empezará a funcionar de nuevo.

Dr. DIANE BOVENKAMP: Oh, esa es una gran analogía.

Dr. THOMAS JOHNSON: Sí. Sin embargo, es complicado, y esta es una de las razones por las que algunas de las personas en la llamada se preguntan por qué se están realizando ensayos clínicos para la DMRE con células madre para reemplazar las células perdidas, ¿por qué no se ha hecho lo mismo o llegado a ese punto con el glaucoma? Y la respuesta a esta pregunta radica en que las CGR son mucho más complejas que otros tipos de células que afectan a las personas con otras enfermedades. Los fotorreceptores son células individuales que no tienen lo que llamamos "sinapsis aferentes", lo que significa que no tienen que conectarse a ninguna otra neurona que les instruya lo que necesitan saber sobre la visión porque responden a la luz directamente. Ya sabes, la luz impacta o incide en los fotorreceptores y eso les indica todo lo que necesitan saber. Mientras que las células ganglionares de la retina, si las colocas en el ojo, pero no están conectadas a las células bipolares de la retina, no recibirán ninguna información que realmente necesitan para procesar y comunicarse.

Del mismo modo, los fotorreceptores tienen una proyección axonal muy corta que se extiende unos pocos micrómetros dentro de la retina y luego se conecta directamente a una célula bipolar justo al lado, mientras que, como he descrito, las CGR tienen que desarrollar un axón muy largo que atraviesa el nervio óptico y llega al cerebro. Y en los seres humanos, eso

es cuestión de varios centímetros. Y una vez que los axones hacen su camino en el cerebro, tienen que encontrar la parte correcta del cerebro, tienen que crecer en la región correcta del tálamo, y luego, incluso una vez que están allí, para ampliar su analogía del teléfono, se podría pensar en las centralitas telefónicas que solían estar en el sótano de los grandes edificios de oficinas, como, a principios del siglo XX. Hay un millón de fibras de células ganglionares de la retina que llegan a la parte del cerebro que recibe la visión, y luego habrá un millón o más de células que tienen que recibir esa información de las células ganglionares de la retina. Pero esas células están dispuestas en un patrón muy preciso que imita la topografía o la disposición del paisaje y la luz y el mundo visual que te rodea.

Por tanto, para que las CGR regeneradas proporcionen una visión útil, no sólo tienen que entrar y conectarse al tálamo, sino que tienen que hacerlo en una disposición que se asemeje a la de las células ganglionares de la retina. Ya sabes, si las células ganglionares de la retina se conectan dentro del cerebro de forma desordenada, el paciente puede ver la luz frente a la oscuridad, pero la escena visual que tiene delante puede parecer ruido blanco o algo así, en lugar de una imagen real. Así pues, ahora estamos intentando descubrir cómo conseguir que las células ganglionares de la retina, una vez trasplantadas a un ojo, las que hemos derivado de células madre, puedan generar las sinapsis o conexiones adecuadas con las neuronas de la retina y las neuronas del cerebro.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Sí, y me atrevo a hacerlo aún más complicado, no hay sólo una célula ganglionar de la retina; hay muchas células CGR diferentes, tienen diferentes funciones, y es casi como, tratar de conectar con la parte correcta del cerebro para que pueda ver que... ya sabes, estás mirando a un pollo y no un automóvil, o algo en frente de usted, entonces usted tiene que tener la correcta, señal de pare o luz verde para ir de un lado a otro, casi como "Las migajas de Hansel y Gretel" que tienen que seguir a través del cerebro para llegar al lugar correcto.

Dr. THOMAS JOHNSON: Claro.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Y como has dicho, para la visión binocular, tienes que hacer que una parte vaya a un lado del cerebro y otra al otro, y

claro. Es como un gran desafío, casi un rompecabezas en 3D.

Dr. THOMAS JOHNSON: Sí. Es muy complejo. Y lo que voy a decir sobre esto, no obstante, es la idea de la regeneración de la vía visual o la sustitución de las células ganglionares de la retina para traer de vuelta la visión para los pacientes con glaucoma ha existido durante décadas. Pero hace años, la mayoría de los científicos, si se les proponía esto, decían: “Esto es ciencia ficción. Es tan complicado que nunca va a suceder”. Y creo que lo que realmente ha cambiado en los últimos 10 años es que hemos logrado algunos avances realmente importantes en nuestra comprensión de la biología de las células madre y el neurodesarrollo que ahora nos llevan a creer que esto es realmente posible, y que probablemente sea sólo cuestión de tiempo.

Los dos avances principales que quiero destacar son, en primer lugar, que la capacidad de manipular, cultivar y aprovechar el poder de las células madre ha mejorado exponencialmente en los últimos 10 o 15 años. Pues, cuando empecé mi doctorado, si alguien estaba escuchando con atención, puede que haya oído que mi doctorado trataba sobre el trasplante de células madre para la neuro protección. Así que, en ese momento no intentábamos regenerar las CGR, porque en 2005 nadie en el mundo era capaz de formar una CGR en una placa a partir de una célula madre. No sabíamos qué instrucciones teníamos que dar a las células madre para hacerlas neuronas, y mucho menos células ganglionares de la retina. Ahora sabemos cuáles son esas instrucciones y, de hecho, hay probablemente una docena de protocolos relacionados diferentes que nos permiten en el laboratorio tomar una célula madre, expandirla en miles de millones de células y, a continuación, en el transcurso de aproximadamente un mes, convertirlas en células ganglionares de la retina. Así que, ahora disponemos de las herramientas necesarias para empezar a experimentar y descubrir qué van a hacer estas células cuando las trasplantemos al ojo.

Por otra parte, por complicado que parezca que estas células -millones de células- necesiten hacer crecer estas fibras y encontrar la ubicación correcta en el cerebro y luego encontrar las neuronas compañeras correctas con las que conectarse, la naturaleza nos ha demostrado que

hay formas muy buenas de hacer que esto ocurra. Todo el mundo puede ver cuando nace porque este proceso se produce de forma natural durante el desarrollo, y se produce de forma muy eficiente, por lo que parte de lo que los investigadores han estado haciendo en los últimos 10 años es estudiar diferentes sistemas de desarrollo para tratar de descubrir, ¿cuáles son las señales que indican a los axones dónde ir, si tienen que cruzar al otro lado del cerebro o quedarse en su lado del cerebro? ¿Cómo acaban en el núcleo geniculado lateral del tálamo, que es el centro visual del cerebro, y no acaban en la parte del cerebro que tiene que ver con el gusto o el olfato, por ejemplo? Y así, ahora hemos documentado y descifrado muchas de las señales presentes que indican a estos axones dónde tienen que ir cuando intentan llegar al cerebro.

Y más allá de eso, hemos descubierto que existen diferencias fundamentales entre las células ganglionares de la retina cuando acaban de nacer en un ser humano en desarrollo o cuando esa persona se convierte en adulto. Las neuronas, en general, tienen mucha más plasticidad durante el desarrollo, lo que significa que tienen la capacidad de crecer, regenerar procesos, si están lesionadas, pueden hacer conexiones, pueden retirar sus conexiones y hacer nuevas conexiones. Y luego, a medida que las personas maduran, las conexiones y la capacidad de esas neuronas para cambiar su configuración se reducen drásticamente. Son mucho menos plásticas. Y algunos de los trabajos que realmente han sido seminales en el campo de la regeneración de las células ganglionares de la retina han sido descubrir: ¿Cuáles son las señales dentro de las células ganglionares de la retina que les dicen: “Ahora ya estás madura, ya no deberías estar regenerando axones y haciendo nuevas conexiones”? Y los científicos han ideado formas de suprimir las señales inhibitorias o activar vías pro regenerativas dentro de estas células que les han permitido, incluso en animales adultos, hacerse mucho más regenerativas.

Y en modelos con ratones con glaucoma y lesión del nervio óptico, los científicos han sido capaces de tomar nervios ópticos lesionados en los que normalmente las células ganglionares de la retina morirían, y las pocas que sobrevivieran quedarían atrapadas en la retina y nunca formarían conexiones con el cerebro. Y manipulando las vías inhibitorias y

pro regenerativas, han conseguido -en ratones adultos- que estos axones en la células ganglionares de la retina vuelvan a crecer, a lo largo de todo el nervio óptico y, en algunos casos, hasta las partes correctas del cerebro, lo que ha ayudado a esos ratones a recuperar cierto nivel de función visual. Así que, creo que hemos llegado a un punto en el que la ciencia nos dice que esto es algo factible. Y ahora sólo tenemos que mejorar o aumentar la eficacia de este proceso para que, en lugar de regenerar un puñado de células ganglionares de la retina en un ratón, seamos capaces de regenerar decenas de miles o cientos de miles de células ganglionares de la retina en un ser humano.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Sí, sólo con escucharte, creo que realmente me causa entusiasmo. BrightFocus financia la investigación básica, traslacional y clínica, y parece que para poder llevar el tratamiento potencial a través de ensayos clínicos y ponerlo en manos de las personas que más lo necesitan, realmente es necesario contar con personas que trabajen en todas las diferentes partes de la investigación básica, como usted ha dicho. Como, por ejemplo, analizar: "Bien, ¿cuáles son las pequeñas migajas de "Hansel y Gretel" que tenemos que descubrir para intentar extender, avanzar la vía?". El Dr. Yamanaka encontró la forma de convertir las células de la piel en pluripotentes, y luego alguien más encontró el código para convertirlas en CGR, y todos los diferentes tipos de CGR. Este es, supongo, mi incentivo a favor de la financiación de la investigación básica, pero creo que voy a volver a plantear un par de preguntas. Una es: "¿Existen otras enfermedades oculares para las que la terapia con células madre esté más cerca de llegar a los pacientes?". Usted ya ha mencionado que era para la degeneración macular relacionada con la edad. Sé que hay uno en ensayos clínicos. Pero creo que hay que centrarse en: ¿Por qué se tarda más en iniciar ensayos clínicos para el glaucoma que para la degeneración macular relacionada con la edad?

Dr. THOMAS JOHNSON: Sí, creo que se trata de la diferencia en la complejidad del tipo de célula que se pierde o muere en las enfermedades que afectan a la retina externa, los fotorreceptores (es decir, los pacientes con degeneración macular, retinitis pigmentaria, distrofias maculares), que son células intrínsecamente más simples con menos conexiones, y las conexiones que tienen que hacer con la retina son mucho más

estrechas y ordenadas que las de las células ganglionares de la retina. Las células ganglionares de la retina tienen muchas más conexiones que son más complejas, y, por lo tanto, descubrir los factores que tenemos que entregar al ojo con el fin de regenerar de manera eficiente todas esas conexiones es una tarea más compleja que simplemente está tomando más tiempo para entender completamente.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Excelente. Bien, a partir de ahí, usted ha dicho que hay un par de cosas que nos han llevado al punto en el que estamos ahora. ¿Existe un consenso en el campo del glaucoma sobre lo que queda por estudiar antes de que podamos llegar a un punto en el que esta terapia de sustitución de células madre que realmente conecta el ojo con el cerebro en este relevo para recapitular la visión -así, si ves una mariposa delante de ti, parece una mariposa- pueda llevarse a ensayos clínicos?

Dr. THOMAS JOHNSON: Sí, creo que hasta hace poco realmente no ha habido consenso, y quiero volver a un punto que usted mencionó de que este campo es muy amplio y complejo, así que, para intentar regenerar las CGR en pacientes humanos, estamos recurriendo a descubrimientos realizados por científicos de todo tipo de campos. El Dr. Yamanaka probablemente tenía muy pocos conocimientos sobre los nervios ópticos y la retina en general cuando trabajaba con células madre, pero eso ha resultado ser una vía muy importante para el trabajo que estamos haciendo ahora. Del mismo modo, creo que para avanzar en este campo se necesitarán no sólo oftalmólogos, sino también neurocientíficos que comprendan cómo las células nerviosas hacen conexiones entre sí; biólogos del desarrollo, que comprendan cómo el ojo y el sistema visual se desarrollan de forma natural en los seres humanos; se necesitarán científicos especializados en materiales que puedan desarrollar andamiajes o herramientas y dispositivos especializados para trasplantar células ganglionares de la retina al ojo; se necesitarán ingenieros ópticos que puedan construir microscopios muy especializados que nos permitan realmente visualizar lo que estas neuronas trasplantadas hacen dentro del ojo una vez trasplantadas. Así que, durante bastante tiempo, muchas personas diferentes han estado trabajando en pequeñas áreas de este problema de forma aislada, con la idea de que algún día podríamos unirlo todo. Y así, hace un par de años, algunos colegas y yo fundamos un nuevo

consorcio llamado Consorcio de Repoblación de Células Ganglionares de la Retina, Trasplante de Células Madre y Regeneración del Nervio Óptico, pero para abreviar, lo llamamos RReSTORE, con dos erres.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Gracias por tener un acrónimo para ello.

Dr. THOMAS JOHNSON: Sí. Exactamente. Empezó con unas pocas docenas de científicos con ideas afines que estaban interesados en el concepto de la regeneración de las células ganglionares de la retina, y queríamos celebrar una conferencia para compartir ideas y ver cuál era el estado del campo y cómo podríamos trabajar mejor juntos para ayudar a impulsar este campo. Y en los últimos dos años, la conferencia ha crecido hasta incluir a más de 220 investigadores de todo el mundo y, como parte de nuestro trabajo, hemos pasado el último año y medio llevando a cabo debates tanto en persona como virtuales para intentar elaborar una lista muy precisa de la situación actual del campo, lo que sabemos, lo que no sabemos y los obstáculos que creemos que aún quedan por superar para hacer realidad el reemplazo de las células ganglionares de la retina en pacientes con glaucoma y otras enfermedades del nervio óptico. De hecho, acabamos de terminar un libro blanco (documento técnico) que esperamos que se publique pronto y esté disponible para todo aquel que esté interesado en leerlo, en el que se exponen todos los experimentos clave y las áreas de conocimiento que todavía tenemos que adquirir en los próximos años para que esto sea una realidad.

Y más allá de eso, seguimos manteniendo conversaciones de colaboración. Quiero dar las gracias a BrightFocus, que ha contribuido con algunos fondos para financiar proyectos piloto entre los científicos del consorcio para empezar a responder a algunas de estas preguntas que hemos identificado, y nos reuniremos de nuevo en persona para catalogar nuestro progreso hasta ahora en abril en Seattle antes de la reunión de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Sí, eso es admirable. Es un gran placer apoyarte, y sí, creo que voy a tomar nota de que ... felicitaciones por hacer ese libro blanco todos juntos. Va a ser de libre acceso, y la gente puede ponerse en contacto con BrightFocus, siempre podemos conseguir una copia de ese libro blanco cuando se publique. Otra pregunta que alguien

tenía era: ¿Qué puedo hacer si me interesa participar en la investigación con células madre?

Dr. THOMAS JOHNSON: Por lo tanto, creo que es importante entender realmente, en primer lugar, para cualquier tipo de investigación clínica, de qué trata el estudio, quién lo dirige, en qué se basa en cuanto a datos preliminares sobre la seguridad y eficacia del procedimiento, y conocer la supervisión de la investigación que se está llevando a cabo. Lo que puedo decir es que, en este momento, no conozco ningún ensayo clínico de terapia con células madre que se esté llevando a cabo en pacientes humanos para el glaucoma u otras enfermedades del nervio óptico. Ahora bien, eso puede cambiar en el futuro; creemos que así será. Pero, por ejemplo, se están realizando ensayos clínicos de trasplante de células madre para la degeneración macular. Así que, hablaré de esto en general para ambos grupos de personas que puedan estar interesadas en algo que está disponible hoy en día o que, con suerte, lo estará en los próximos años. Y la razón por la que quiero sacar esto a colación es porque hay, digamos, algunas “clínicas” -y no pueden verme ahora mismo, pero usaré entre comillas alrededor de esas “clínicas”-.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Podemos visualizar eso.

Dr. THOMAS JOHNSON: Sí, exactamente. Existen clínicas en todo el mundo, e incluso algunas en Estados Unidos, que pretenden llevar a cabo ensayos clínicos de investigación con células madre para enfermedades oculares. Y esas clínicas pueden incluso registrar un ensayo clínico en el sitio web ClinicalTrials.gov, que es una base de datos en la que los pacientes pueden entrar y ver todos los diferentes ensayos clínicos que pueden estar en marcha en todo el mundo. Pero algo importante que hay que entender sobre este sitio web es que, aunque esté alojado por el gobierno, no está sometido a ningún tipo de evaluación o control, y en el propio sitio web se indica que el hecho de que un ensayo aparezca en ClinicalTrials.gov no implica que haya sido aprobado por la FDA o revisado por alguien con poder regulador. Básicamente, cualquiera puede entrar en ese sitio web e inscribirse en un ensayo clínico, y aparecerá en el sitio web. Por lo tanto, es importante que los pacientes sepan que, si están pensando en participar en un ensayo clínico, éste debe estar registrado

en ClinicalTrials.gov, pero eso por sí solo no significa necesariamente que haya sido examinado o que sea seguro o probablemente eficaz.

La otra cosa que diré sobre algunos de los “ensayos clínicos”, entre comillas, de terapia con células madre para enfermedades oculares es que, a menudo, han estado cobrando a los pacientes cantidades significativas de dinero por participar en el ensayo: estoy hablando de entre 15.000 y 30.000 dólares por participar. Y aunque no es sorpresa que los ensayos clínicos exijan algún tipo de pago a los pacientes, es bastante raro. Por lo general, los ensayos clínicos están financiados por becas de investigación o empresas que están desarrollando una terapia y, normalmente, serán gratuitos para los pacientes, e incluso se les puede compensar por su tiempo. Pero una señal de alarma para cualquier tipo de ensayo clínico sería que el ensayo requiriera una suma sustancial de dinero de este participante para inscribirse. Y, por último, lo más importante, un puñado de pacientes que han participado en algunos de estos supuestos ensayos clínicos en los que se inyectaban células madre en el ojo para el tratamiento del glaucoma, la degeneración macular y la retinitis pigmentaria, se basaban en muy pocos datos preclínicos, por no decir ninguno. No fueron evaluados para demostrar que fueran seguros. Y, trágicamente, ha habido una serie de casos publicados en varias revistas, incluyendo el New England Journal of Medicine, que han documentado que cuando los pacientes se sometieron a estos tratamientos, en realidad terminaron con peores condiciones de las que tenían al comienzo. Las células madre proliferaron dentro del ojo, provocaron desprendimientos de retina y, en algunos casos, les quitaron la poca visión que les quedaba.

Así que, lo que quiero decir es que comprendo perfectamente que en enfermedades como el glaucoma y la degeneración macular, en las que a veces los pacientes han perdido gran parte o la totalidad de su visión, pueda haber desesperación por cualquier cosa que pueda ayudarles, y esa es exactamente la motivación que mueve a todos los científicos que hacen este trabajo. Todos estamos trabajando y nos esforzamos al máximo para ofrecer estos tratamientos lo antes posible. Pero cualquier persona interesada en participar en la investigación querrá asegurarse de que lo que está haciendo es un ensayo clínico totalmente investigado y legítimo. ¿Cómo pueden hacerlo? Bien, en primer lugar, no todos

los ensayos clínicos están asociados a universidades académicas, pero muchos sí. Y cuando se llevan a cabo ensayos clínicos, siempre tienen que ser revisados por un organismo externo e independiente de médicos y científicos llamado Junta de Revisión Institucional (IRB, por sus siglas en inglés). Y el trabajo de la IRB es hacer que los pacientes que participan en estos ensayos estén seguros y que el beneficio para ellos supere cualquier riesgo que puedan tener al participar en el ensayo.

Bien, todo esto es un largo camino para decir que si los pacientes están interesados en participar en la investigación clínica, creo que es fantástico, que es lo que se necesita para hacer avanzar este campo, pero en particular en el campo del trasplante de células madre, uno sólo quiere asegurarse de que tiene toda la información posible a su disposición sobre lo que se está haciendo en cuanto al procedimiento, en qué tipo de datos se basa, en experimentos de laboratorio para dar a los participantes la confianza de que esto no causará problemas, que será seguro, y que hay al menos una posibilidad razonable de que pueda ayudarles. Y querrán asegurarse de que ha sido evaluado a fondo por una IRB.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Sí, y ni siquiera se me ocurrió que no había ninguna investigación para acceder en ClinicalTrials.gov, pero creo que se puede resumir como, "Confía, pero verifica". Así que, lo que puedes hacer es que si encuentras algo en ClinicalTrials.gov -o en nuestro sitio web tenemos un enlace a Antidote, donde puedes ir y encontrar una búsqueda- antes de llamar a ese número, siempre puedes imprimirlo y llevárselo a tu proveedor de atención médica. Pregúntele: "¿Es un ensayo legítimo?" y tal vez pueda darle alguna información.

Dr. THOMAS JOHNSON: Sí, pienso que es un consejo fantástico. Yo siempre recomendaría consultarlo con tu oftalmólogo.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Sí. Personalmente he oído algunas historias trágicas de gente que se va a otros países y les ponen cosas en el ojo y luego... pierden el ojo y todo eso, así que ten cuidado. Aquí hay algo que me parece emocionante. ¿Puede contarnos de uno de sus proyectos de investigación actuales y de qué es lo más emocionante para usted?

Dr. THOMAS JOHNSON: Claro, por supuesto. Bien, cuando empezamos

a trabajar hace 4 o 5 años, acabábamos de adquirir la capacidad de transformar células madre en un plato de Petri en células ganglionares de la retina. Empezamos trasplantando esas células ganglionares a los ojos de ratones con glaucoma, con la esperanza de que se integraran en la vía visual y sustituyeran a las CGR que se habían perdido. Y para nuestra consternación, lo que descubrimos en los experimentos preliminares fue que las células ganglionares de la retina sobrevivían, en su mayor parte, dentro del globo ocular, pero crecían en la superficie de la retina y no parecían reconocer que había tejido neural justo debajo de ellas en el que se suponía que debían crecer las dendritas para así establecer esas conexiones sinápticas con las células bipolares y recibir información sobre la luz.

Así que, pasamos un par de años tratando de descubrir: Cuál era ese obstáculo o ese bloqueo que existía en la superficie de la retina que impedía que las CGR se integraran realmente en el tejido retiniano del receptor. Para abreviar, descubrimos que existe una membrana anatómica en la superficie de la retina llamada membrana limitante interna, o ILM (por sus siglas en inglés o MLI, por sus siglas en español), que es muy importante durante el desarrollo porque indica a las neuronas de la retina qué lado de la retina es y dónde se supone que deben crecer sus dendritas para crear una estructura en capas muy buena. Pero en la edad adulta, la MLI es totalmente prescindible y, de hecho, hay clases de enfermedades, como los agujeros maculares y la tracción vítreo macular, en las que las adherencias entre la gelatina vítreo del centro del ojo y la membrana limitante interna provocan tracción sobre la retina, lo que puede causar distorsiones o incluso desgarros en la retina. El tratamiento consiste en una intervención quirúrgica en la que los cirujanos vítreo-retinianos aspiran la gelatina del ojo y luego, con unas pinzas muy finas, despegan la MLI de la superficie ocular.

Así que pensamos que, si la MLI no es necesaria en los seres humanos adultos, tal vez podríamos eliminarla o permeabilizarla, y tal vez eso ayudaría a las células ganglionares de la retina a integrarse en la retina. Así que, desarrollamos un par de formas diferentes de hacerlo: una con ratones transgénicos y otra con una enzima que se podía inyectar en el globo ocular y que digería la MLI y perforaría pequeños agujeros en la MLI

para que pareciera una especie de queso suizo, sin dañar la retina que había debajo. Y luego, cuando volvimos y trasplantamos CGR derivadas de células madre humanas a esos ratones, descubrimos que ahora eran capaces de migrar a la retina y desarrollar dendritas en la parte de la retina donde podían formar esas estaciones de comunicación, o sinapsis, con las células bipolares.

Bien, en este momento, lo que estamos haciendo es intentar descubrir hasta qué punto las conexiones entre las CGR del donante y las células bipolares del huésped se parecen realmente a las mismas conexiones que habrían existido en las CGR sanas del ratón. Así que, estamos haciendo lo que se llama electrofisiología, donde medimos las propiedades eléctricas de las CGR trasplantadas en tiempo real con microscopios que detectan moléculas fluorescentes. Y tenemos moléculas que titilarán en una película fluorescente, dependiendo de lo activa que esté esa célula ganglionar de la retina. Y podemos hacer cosas como dirigir un destello de luz a la retina, que los fotorreceptores reconocerán, y luego comunicar información sobre ese destello a las células bipolares, y ahora estamos comprobando si esa información se comunica a nuestras CGR donantes de tal manera que reciban la información que necesitan sobre la visión para comunicarla al cerebro. Así pues, creo que hemos avanzado mucho en la búsqueda de la forma de conseguir que las CGR trasplantadas se comuniquen con la retina de la forma necesaria para restaurar esa parte de la visión. El siguiente gran obstáculo será conseguir que los axones de las CGR donadas crezcan a través del nervio óptico y lleguen al cerebro.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Admirable. Quiero decir, muchas gracias por... aún estás en los inicios de tu carrera investigadora, eres muy distinguido, y ya has ayudado a resolver uno de los mayores e importantes problemas en este desarrollo para seguir avanzando, así que es un placer y un honor charlar contigo. Sé que podría seguir durante otra hora, pero nuestro tiempo, lamentablemente ha terminado. Así que, para todos los que tenían preguntas, intentaremos responderlas más tarde. Para terminar, Dr. Johnson, muchas gracias por darnos tanta información importante. Sé que voy a regresar a las notas y tal vez releer la transcripción de nuevo. Usted nos ha llevado totalmente a la escuela. Es como una clase magistral sobre células madre. Así que, antes de concluir, ¿hay algún comentario

final que le gustaría compartir con la audiencia?

Dr. THOMAS JOHNSON: No, muchas gracias por recibirme. Ha sido una conversación realmente divertida, y espero que haya sido informativa para todos los oyentes.

Dra. DIANE BOVENKAMP: Magnífica, estupenda. Muchas gracias, y con esto concluye la charla de BrightFocus sobre el glaucoma. Hasta luego.

Recursos útiles y términos clave

BrightFocus Foundation: (800) 437-2423 o visítenos en [BrightFocus.org](https://www.brightfocus.org).
Los recursos disponibles incluyen—

(Algunos de los artículos a continuación están disponibles solo en inglés)

- [BrightFocus Foundation Live Chats and Chat Archive](#)
- [Glaucoma research funded by BrightFocus Foundation](#)
- [Overview of Glaucoma](#)
- [Treatments for Glaucoma](#) (Tratamiento y Medicamentos para el Glaucoma)
- [Resources for Glaucoma](#)
- [Expert Advice for Glaucoma](#)
- [Get the Facts on Glaucoma](#)

Otros recursos mencionados durante el chat incluyen:

- [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (Ensayos Clínicos): Si busca un ensayo, lo mejor es que lo imprima y se lo lleve a su médico para comentarlo antes de hacer una decisión.
- [Antidote](#), una plataforma de búsqueda de ensayos clínicos.