

VISIÓN

Nº 46 1º Semestre 2015

lucha contra la ceguera

NOTICIAS

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

● Uso de filtros terapéuticos en EDR



● El impacto de vivir con RP



● Terapia génica de la enfermedad de Stargard



ASOCIACIONES

ACTUALIDAD CIENTÍFICA



Sumario

EDITA: FARPE, Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España

Montera 24, 4º J - 28013 Madrid
Tel: 915320707 Fax: 915222118
e-mail: farpe@retinosisfarpe.org

DIRECTOR

Francisco Rodríguez Antelo

DIRECTOR CIENTÍFICO

Miguel Fernández Burriel

FOTO DE PORTADA

Visión con distintos filtros ópticos de: (De izquierda a derecha y de arriba abajo)
• Torre de Hércules. A Coruña. /El Escorial. Sal Lorenzo de El Escorial, Madrid. / Teatro romano de Mérida. Mérida, Cáceres. /Catedral de Burgos. Burgos. /La Giralda. Sevilla. /La Pedrera. Barcelona.

Colaboran en este número

- **Judith Fernández Navarro y Elena Salobrar-García Martín.** Miembros del Grupo de Investigación Básica en CC. de la Visión del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo.
- **José Martín Nieto. Profesor de Genética,** Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante
- **Inmaculada de la Mata Balaguer.** Dra. en Psicología.
- **Miguel Fernández Burriel.** Unidad de Genética del Hospital de Mérida.
- **Ávila Fernández A, Sánchez Alcudia R, Blanco Kelly F, Corton M, Fernández San José P, Riveiro Álvarez R, Ayuso C.** Servicio de Genética, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, (IIS-Fundación Jiménez Díaz, UAM) Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid. **López Molina MI, García Sandoval B.** Servicio de Genética, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, (IIS-Fundación Jiménez Díaz, UAM) Madrid. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, (IIS-Fundación Jiménez Díaz, UAM) Madrid

DISEÑO Y PRODUCCIÓN

LUAL Producciones S.L.

C/ Lopez de Hoyos 153 1ºL / esc 2ª
Telf.: 915151195
ediciones@luaediciones.es

Tirada: 4.000 ejemplares. Distribución gratuita.

Coste: 1,5 € por ejemplar

Depósito Legal: M-6-1992

ISBN 84-604-1293-B

ISSN 2172-5586

Todos los artículos se publican bajo la responsabilidad de sus autores. La revista VISION no comparte necesariamente las opiniones y comentarios vertidos en los mismos. Se autoriza la reproducción total o parcial de esta publicación citando su procedencia y previa notificación al autor.

Boletín informativo subvencionado por la Dirección General de Coordinación de Políticas Sectoriales sobre la Discapacidad.



2. EDITORIAL

2. Conejillos de indias.

3. NOTICIAS

3. Acuerdo de colaboración
5. El equipo de FARPE y FUNDALUCE para el trienio 2015-2018
6. Donativos
9. Premios a la investigación FUNDALUCE

11. ARTÍCULO CIENTÍFICO

11. **Uso de filtros terapéuticos en enfermedades degenerativas de la retina**
16. El impacto de vivir con Retinosis Pigmentaria. 15 años en la Asociación de Retinosis
19. **Terapia génica de la enfermedad de Stargardt: Avances y perspectivas.**

27. ASOCIACIONES

27. Andalucía
28. Castilla-La Mancha
28. Castilla y León
29. Catalunya
31. Comunidad Valencia
33. Murcia

37. ACTUALIDAD CIENTÍFICA

37. **Estudio de las Distrofias de Retina ligadas al Cromosoma X y otras DR. Caracterización Clínica y molecular mediante nuevos abordajes metodológicos e identificación de nuevas regiones candidatas**

40. ÚLTIMA HORA

40. **La física está detrás de las moscas flotantes que creemos ver delante del ojo**

41. DIRECTORIO

ÍNDICE DE ANUNCIANTES

| | |
|--------------|---------------|
| Eurocanarias | 8 |
| FEDER | 42 |
| FUNDALUCE | Contraportada |

Conejillos de indias

Sin duda, bastantes de los que ahora leen estas líneas han tenido, en alguna ocasión, la posibilidad, y tal vez el privilegio, de ser “conejillo de indias”. Eso sí, hay un alto porcentaje de posibilidades de que lo hayan sido tras firmar lo que se conoce como consentimiento informado o, en el peor de los casos, con una somera información de las pruebas que se le iban a realizar. Sin embargo, sobre lo que no cabe ninguna duda, es que lo han hecho de una forma voluntaria y es ahí donde radica la diferencia entre nosotros y los animales de experimentación o laboratorio.

Existe una corriente de opinión, nada nueva, que aboga por el fin de la experimentación con animales, amparándose en los derechos que nosotros mismos, el “homo sapiens sapiens” hemos establecido para ellos y que con tanta regularidad nos dedicamos a infringir.

A poco que se tenga algo de sensibilidad, es fácil simpatizar con estos movimientos que, últimamente, están reuniendo a muchas personas bienintencionadas. Pues no parece de recibo causar daños a los animales o causarles la muerte.

Pero en estos temas en los que se apela a la sensibilidad y a la razón individual, se corre un riesgo cierto de caer en la hipocresía o de tener una visión sesgada de la realidad. Tan solo habría que echar un vistazo a todos los logros de los que disfrutamos hoy en día gracias a esos cobayas, ratones, monos, perros, etc. Una inmensa mayoría de los medicamentos que figuran actualmente en nuestras farmacias se han ensayado en animales para conocer sus efectos secundarios, incompatibilidades, dosis, forma de administración y todos esos detalles que aparecen en los prospectos de cualquier medicina hasta el punto de convertirlos en auténticos testamentos.

Es al final, cuando ya el producto se está ultimando, cuando se experimenta con humanos, cuando se tiene la certeza de que ya no va a producir efectos adversos y se está en las fases de ajuste, las famosas y a veces interminables fases I, II y III. Pese a lo cual, todavía hay ocasiones en que, por desgracia, se escapa algún efecto no esperado.

Todo esto sería imposible sin los animales de laboratorio, cuyos periodos reproductivos permiten acelerar los procesos, por no hablar de lo que podría significar experimentar con humanos en términos éticos y de plazos.

Y no solo es la industria farmacéutica la que debe tanto a los animales de laboratorio, sino otros sec-

tores como pueda ser el agroalimentario, en el que abundan los aditivos alimenticios o los pesticidas y que han tenido que ser testados en animales a fin de que no sean perjudiciales para nosotros a la par que realizan las funciones para las que han sido creados.

Pero al hablar de hipocresía, ¿estaríamos de acuerdo en que la mosca del vinagre es un animal tanto como lo pueda ser un cobaya? Esa mosca a la que la genética debe tanto. ¿Vamos a establecer categorías entre los animales? ¿Solo pensamos en aquellos animales que nos son más cercanos? Conviene pensarlo con tranquilidad, igual que conviene reflexionar si a la vez que luchamos por los derechos de los animales, no nos estamos aprovechando directa o indirectamente de los resultados que estas investigaciones han proporcionado.

Tal vez habría que moderar el discurso y reclamar que las condiciones de vida en los animales sean las adecuadas y que se garantice en los laboratorios que los animales de experimentación no sufran ni un segundo más de lo necesario; que los sacrificios, que serán inevitables, se realicen en las condiciones adecuadas. Los investigadores que trabajan con animales, ya no solo por poder seguir investigando, sino por convencimiento personal, no han de tener ningún problema por cumplir unas normas razonables o los protocolos que a tal fin se les imponga.

Debemos una parte muy importante del bienestar del que actualmente disfrutamos a la experimentación con animales y, resultaría cuando menos cuestionable tirarlo por la borda por unos sentimientos que, siendo muy loables, no resultan demasiados prácticos en el modelo de sociedad que nos hemos impuesto, máxime cuando no hablamos del principal problema para el reino animal causado por el hombre.

NOTICIAS

Acuerdo de colaboración



El Director del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castro Viejo (IIORC) de la Universidad Complutense de Madrid, Dr. Alberto Triviño Casado, y el Presidente de la Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria

de España (FARPE) y de la Fundación Lucha contra la Ceguera (FUNDALUCE), D. Germán López Fuentes, firmaron el 24/10/2014, un convenio de colaboración de carácter socio-científico, cuyo fin es contribuir al desarrollo social de proyectos científicos e impulsar la búsqueda de nuevas vías de investigación y progreso tecnológico, cultural y académico en el área de las distrofias de retina, así como todo lo referido al crecimiento social de proyectos solidarios en este área.

Con esta unión, las tres instituciones cooperarán en la realización de proyectos y actividades sociales o científicas en este campo, participarán en congresos y contribuirán a facilitar que los investigadores estén en contacto con pacientes y afectados por estas enfermedades degenerativas de la retina.

Este acuerdo fue firmado aprovechando la celebración de la XVI Jornada de Investigación "25



Firma de concesión del Premio a la Investigación de FUNDALUCE.
De izq. a der.: Juan José Salazar Corral, Germán López, Alberto Triviño,
Nicolás Cuenca y Albert Español.

Firma del convenio.
D. Germán López y el Dr. Alberto Triviño.



Grupo con los componentes de la mesa presidencial, los ponentes y los premiados.



**Comité Asesor de Expertos.
De izq. a der.: Rosa Coco, José Piqueras, Conchi Lillo, Carmen Ayuso, Elvira Martín, Nicolás Cuenca, Germán López y Francesc Palau.**

años Luchando contra la Ceguera” que tuvo lugar en el Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo de la Universidad Complutense de Madrid. En el evento, organizado por FARPE y FUNDALUCE; la Universidad Complutense de Madrid; el Real Patronato sobre Discapacidad y ONCE, se entregó el Premio a la Investigación FUNDALUCE 2013 al proyecto “Utilización de la reactivación optogenética como opción terapéu-

tica en las degeneraciones retinianas”, dirigido por el Prof. Nicolás Cuenca Navarro, Profesor Titular de la Universidad de Alicante, Dpto. Fisiología Genética y Microbiología.

En la concesión del premio intervinieron, además de la junta directiva de FARPE y FUNDALUCE, La Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) y el Comité Asesor de Expertos de FARPE (CAE)

El equipo de FARPE y FUNDALUCE para el trienio 2015-2018

En Asamblea Extraordinaria celebrada el pasado 13 de marzo de 2015 en Madrid, tuvo lugar la elección de nueva Junta Directiva, tanto de FARPE como de FUNDALUCE, para los próximos 3 años.



De izq. a der.: Almudena Amaya, Germán López, David Sánchez, Audifacio Reyes e Inés Romero.

Los cargos elegidos son:

Presidente: D. Germán López Fuentes, de Canarias.
Vicepresidenta: Dña. M^a de la Almudena Amaya Rubio, de la Comunidad Valenciana

Secretario: David Sánchez González, de Murcia.
Tesorero: Audifacio Reyes Falder, de Andalucía.
Vocales de FARPE: Concepción Gómez, de Castilla La Mancha; Andrés Mayor, de Asturias; Albert Español, de Cataluña; Fausto Torio, de Galicia; Félix Román, de Castilla y León; y Purificación Zambrano, de Extremadura.
Delegada de la presidencia en Madrid: Inés Romero.

En cuanto a las vocalías de trabajo de FARPE, quedan conformadas de la siguiente manera:

- Sanidad e Investigación: Albert Español, Andrés Mayor, David Sánchez y Jesusa Izquierdo.
- Relaciones Institucionales: Albert Español, Germán López.
- Asociaciones: Almudena Amaya y Puri Zambrano.
- Jurídica: Fausto Torio y Félix Román.
- Comunicación: David Sánchez, Puri Zambrano, Francisco Rodríguez y Miguel Fernández Burriel.
- Ocio, Tiempo libre y Voluntariado: Almudena Amaya y Puri Zambrano

De izq. a der.: Purificación Zambrano, Jordi Palà, Albert Español, Almudena Amaya, Germán López, Inés Romero, Audifacio Reyes, Fausto Torio, Félix Román, Concepción Gómez, David Sánchez y Andrés Mayor.



DONATIVOS

Siguiendo lo que es ya una costumbre en el primer número de cada año de la revista Visión, incluimos un listado con los donativos recibidos en FUNDALUCE de personas con nombre y apellidos, otras anónimas, empresas y asociaciones. Pretendemos con ello rendirles un homenaje y, como no puede ser de otra manera, expresarles nuestro más profundo agradecimiento.

Con las aportaciones de todos ellos, estamos contribuyendo a conseguir un gran objetivo: mantener viva la investigación y la llama de la esperanza para todos los afectados por enfermedades degenerativas de la retina que esperan un tratamiento.

En 2014, el total de donativos obtenidos entre FARPE y FUNDALUCE ha sido de 20.714,75 € que, con un ligero descenso, se mantiene en la tónica de los años precedentes. Sin embargo, debemos seguir luchando para hacer llegar nuestro mensaje a tantos afectados y personas allegadas como nos sea posible, para que estas cifras se puedan ver incrementadas y, con ello, ayudar mucho más a la investigación y por ende, a nosotros mismos. Creemos que el esfuerzo merece la pena.

Gracias a todos.

Deducciones fiscales

La Reforma fiscal que ha entrado en vigor el pasado 1 de enero de 2015 incrementa las deducciones correspondientes a las donaciones efectuadas a entidades acogidas al régimen fiscal 49/2002 de incentivos al mecenazgo como es el caso de nuestra Fundación.

Las personas físicas que realicen donaciones con derecho a deducción en el año 2015, podrán aplicar el porcentaje del 75%

a los primeros 150 euros donados y del 30% en las cuantías que excedan este importe. Este porcentaje se verá aumentado hasta el 35% en el caso de que los donativos, donaciones o aportaciones con derecho a deducción sean iguales o superiores a los realizados a la misma entidad durante los dos ejercicios fiscales anteriores.

En el caso de las personas jurídicas que realicen donaciones con derecho a deducción continuarán con la aplicación del 35% de la base de deducción si bien, al igual que en el caso anterior, se incrementa el porcentaje hasta el 40% en el caso de donaciones que la persona jurídica haya realizado a la misma entidad, por importe similar, en los dos periodos impositivos previos.

La Disposición Transitoria de la Reforma fiscal explica que estos porcentajes de deducción se aplicarán de forma progresiva y así para las donaciones de 2015 se aplicará el 50% para las correspondientes a los primeros 150 euros donados y el 27,5% a la cuantía que exceda, en los casos que corresponda a personas físicas y el 37,5% en los que corresponda a personas jurídicas, sobre las donaciones efectuadas en 2015, es decir, en las declaraciones del IRPF y del Impuesto de Sociedades que se presentan en 2016 sobre este año cerrado.

Aunque las deducciones correspondientes no son un factor decisivo para llevar a una persona a ser solidaria con una entidad sin ánimo de lucro, esta reforma espera favorecer el sentimiento de filantropía tanto de los ciudadanos como de las empresas y que se incremente el % de españoles que colaboran habitualmente con una ONG y que está entorno al 20% de la población, un porcentaje lejano al 50% de franceses, un 56% de británicos y un 90% de estadounidenses (fuente: Asociación Española de Fundaciones).

| PARTICULARES | | | |
|------------------------|-------------------------|-------------|-------------------|
| APELLIDOS | NOMBRE | PROVINCIA | DONATIVO |
| Moreno de Diezma Galán | Ignacio | Madrid | 569,00 € |
| Almaraz Esteban | M ^a Isabel | Salamanca | 100,00 € |
| Álvarez Herrera | M.I. | | 100,00 € |
| Anónimo | | | 100,00 € |
| Anónimo | | | 100,00 € |
| Anónimos | | | 120,00 € |
| Aranda Rosell | Julio | Toledo | 150,00 € |
| Ballesteros Polo | Juan Bautista | Ciudad Real | 60,10 € |
| Becerra | D. | | 50,00 € |
| Benavides | D. | | 600,00 € |
| Blanco | M ^a Victoria | | 150,00 € |
| Blanco Pérez | M. | | 60,00 € |
| Blat Rubio | Teresa | Valencia | 70,00 € |
| Caballol Angrill | Monserrat | Barcelona | 300,51 € |
| Caldes Lluch | Benito | Castellón | 100,00 € |
| Calvo Gil | Fernando | Huesca | 150,25 € |
| Cantón García Vidal | Rafael | Madrid | 30,05 € |
| Castro Madroñal | Maria Alcázar | Madrid | 200,00 € |
| Criado | E. | | 50,00 € |
| Cruz Prieto | José | Zamora | 300,00 € |
| Del Rio Alvarez | Pilar | Valladolid | 100,00 € |
| Del Rio Alvarez | Miguel | Segovia | 20,00 € |
| Duro Sánchez | Carmen | La Coruña | 20,00 € |
| Escudero Moreno | Maria Cruz | Almería | 240,00 € |
| Fernández Gallardo | Teresa | Barcelona | 100,00 € |
| Fernández Martínez | Mercedes | Sevilla | 60,10 € |
| Fernández Vargas | Jorge | Barcelona | 250,00 € |
| Ferrando Martínez | Silvia | Barcelona | 30,05 € |
| Fuster Camps | Pilar | Alicante | 2.000,00 € |
| Gálvez Baena | Fco Javier | Barcelona | 100,00 € |
| García García | Jorge | Valencia | 100,00 € |
| García Moya | Gerardo | Ciudad Real | 100,00 € |
| Garijo Adiego | Pedro | Barcelona | 100,00 € |
| Gimeno Civera | Jose Manuel | Valencia | 30,00 € |
| Guillen Guillén | Ignacio | Murcia | 20,00 € |
| Jiménez Martínez | Jose Maria | Cádiz | 250,00 € |
| Marín Martínez | Antonia | Murcia | 50,00 € |
| Martínez Gallego | Félix | Madrid | 180,00 € |
| Medina Muñoz | Luis Ignacio | Zaragoza | 50,00 € |
| Mendoza Navarro | Salvador | | 15,00 € |
| Moya Martínez | Antonio | Murcia | 50,00 € |
| Oyarzabal Barcia | Mercedes | Barcelona | 100,00 € |
| Palma Navarro | Félix | Málaga | 40,00 € |
| Polo | Miguel | | 60,00 € |
| Pozo Rosa | Casimiro | Córdoba | 50,00 € |
| Ramos Maestre | Joaquín | Salamanca | 20,00 € |
| Ripa Medrano | Tomas | Madrid | 150,25 € |
| Rivera Pérez | Maria Luz | Toledo | 150,25 € |
| Rocha | M ^a Jesús | | 20,00 € |
| Rosales | E. | | 50,00 € |
| Torio Garcia | Fausto | La Coruña | 432,00 € |
| Uldemolind Llop | Teresa | Tarragona | 50,00 € |
| Valls Alvarez | Juan Francisco | Valencia | 250,00 € |
| Vignola Rossi | Gianfranco | Barcelona | 400,00 € |
| Villarroya Moya | Luis | Zaragoza | 750,00 € |
| TOTAL | | | 9.747,56 € |

EMPRESAS

| NOMBRE | PROVINCIA | DONATIVO |
|----------------------------|-------------|-------------------|
| Eurocanarias Oftalmológica | Las Palmas | 1.588,00 € |
| Trivago GMBH | Deutschland | 1.468,00 € |
| TOTAL | | 3.056,00 € |

ASOCIACIONES

| NOMBRE | COMUNIDAD | DONATIVO |
|-----------------------------|-------------|-------------------|
| Asoc. RP de Castilla y León | Valladolid | 300,00 € |
| Asoc. RP de Extremadura | Extremadura | 1.500,00 € |
| Asoc. RP de Cataluña | Barcelona | 6.000,00 € |
| TOTAL | | 7.800,00 € |

DONANTES DE FARPE

| APELLIDOS | NOMBRE | DONATIVO |
|--------------|---------|-----------------|
| Hernández | Antonio | 60,10 € |
| Muñoz | Oscar | 15,03 € |
| Rey Guerra | Carlos | 36,06 € |
| TOTAL | | 111,19 € |



La **Clínica Eurocanarias Oftalmológica** está ubicada en Las Palmas de Gran Canaria, prestando servicios clínicos y quirúrgicos de oftalmología, con la más reciente y avanzada tecnología láser para corregir patologías como la miopía, hipermetropía, astigmatismo, presbicia, queratocono, todo ello sumado a la **experiencia de más de 15 años de sus profesionales**, bajo la dirección médica de los **Doctores Humberto Carreras y Vicente Rodríguez**.

León y Castillo, 211.35004.
Las Palmas de Gran Canaria
Tfno: **928 49 10 90**

Premio a la investigación FUNDALUCE 2013

Convocatoria 2014

Los proyectos presentados a la convocatoria de los XVII Premios a la Investigación de FUNDALUCE, correspondientes a 2014, fueron los siguientes:

• **Investigador principal:** Alberto M. Hernández-Pinto y Flora de Pablo

Entidad / Cargo: CIB-CSIC (Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas)

Título del proyecto: Sistema receptor-efector del PEDF en la retinosis pigmentaria. Combatiendo la distrofia usando la propia maquinaria molecular del ojo.

• **Investigador principal:** Borja Corcóstegui Guraya
Entidad / Cargo: Fundación IMO (Instituto de Microcirugía Ocular)

Título del proyecto: Validación de una nueva estrategia de secuenciación masiva diseñada para la identificación de los genes responsables de Retinosis Pigmentaria.

• **Investigador principal:** Catalina Hernández-Sánchez y Ana Martínez

Entidad / Cargo: CIB-CSIC (Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas)

Título del proyecto: Terapia de reemplazo de fotorreceptores por movilización farmacológica de precursores/células madre endógenos de la retina.

• **Investigador principal:** Girish Kumar Srivastava
Entidad / Cargo: Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), Universidad de Valladolid

Título del proyecto: Composiciones farmacéuticas a base de células madre de tejido adiposo potenciadas con fármacos y sus efectos in vitro en el EPR y la neuroretina en degeneración.

• **Investigador principal:** Isabel Pinilla Lozano
Entidad / Cargo: Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón)

Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA)

Título del proyecto: Estudio preclínico del efecto de melatonina y galato de epigallocatequina frente a la retinosis pigmentaria.

• **Investigador principal:** Javier Ruiz Ederra
Entidad / Cargo: Asociación Instituto Bionostia

Título del proyecto: Estudio de los microRNAs y su modulación como potencial diana terapéutica en Retinosis Pigmentosa.

• **Investigador principal:** José M. Millán Salvador
Entidad / Cargo: IIS La Fe

Título del proyecto: Aproximaciones terapéuticas para la retinosis pigmentaria mediante la combinación de terapia génica mediada por nucleasas CRISPR/Cas9 y el desarrollo de células iPS derivadas de pacientes.

• **Investigador principal:** M^a Elena Rodríguez González-Herrero

Entidad / Cargo: Fundación para la formación e investigación sanitaria de la región de Murcia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Título del proyecto: Inyección intravítrea de células mononucleadas de médula ósea autóloga para el tratamiento de la Retinosis pigmentaria. Estudio preclínico de seguridad y eficacia.

• **Investigador principal:** Dra. María Miranda Sanz
Entidad / Cargo: Universidad CEU Cardenal Herrera

Título del proyecto: Neuroprotección y autofagia en el tratamiento de la retinosis Pigmentaria.

• **Investigador principal:** Pedro de la Villa Polo
Entidad / Cargo: Catedrático de la Universidad de Alcalá, Facultad de Medicina

Título del proyecto: Terapia celular en modelos murinos de retinosis pigmentaria: Implante de líneas celulares derivadas de células de Müller fotosensibles en modelos animales de degeneración retiniana.

• **Investigador principal:** Dr. Pere Garriga Solé
Entidad / Cargo: Facultat d'Òptica i Optometria, Centre de Biotecnologia Molecular, Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)

Título del proyecto: Utilización de células fotorreceptoras derivadas de células madre inducidas en plataformas biopoliméricas para la terapia celular de la retinosis pigmentaria.

• **Investigador principal:** María Pia Cosma
Entidad / Cargo: Centre de Regulació Genòmica CRG

Título del proyecto: Trasplante de células madres hematopoiéticas por el tratamiento de la Retinosis pigmentaria.

De entre todos ellos, en Asambleas de FARPE y FUNDALUCE celebradas los días 13 y 14 de marzo

de 2015, se eligió el proyecto "Inyección intravítrea de células mononucleadas de médula ósea autóloga para el tratamiento de la Retinosis pigmentaria. Estudio preclínico de seguridad y eficacia", cuya investigadora principal es la Dra. M^a Elena Rodríguez González-Herrero de la Fundación para la formación e investigación sanitaria de la región de Murcia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.



La Dra. González-Herrero es Médico Adjunto de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Especialista Retina Quirúrgica y Terapia Celular en Oftalmología.

La estrategia del presente proyecto es la protección de las células del epitelio de la retina (EPR) y de los fotorreceptores (FR) con células madre mononucleadas derivadas de médula ósea CCMN-MO) inyectadas vía intravítrea y subretiniana. Se estudiará cual es la vía de administración más inocua.

Se plantea por tanto una nueva estrategia al tratamiento de la RP en base a las siguientes hipótesis:

- 1) La inyección intravítrea o subretiniana de CMN-MO es una técnica factible y segura.
- 2) Las CMN-MO son capaces de proteger a las células del EPR y a los FR retinianos de la muerte celular.

Como consecuencia de lo anterior, se plantea que las CMN-MO inyectadas por vía intravítrea podrían ser efectivas como medicamento de terapia celular en el tratamiento de pacientes con RP.

En este sentido, se ha planteado la realización de un ensayo clínico fase I en pacientes con RP. Como información adicional al ensayo clínico se plantea un estudio preclínico de seguridad y factibilidad, que es el fundamento de este proyecto.

Convocatoria 2015

La Fundación Lucha contra la Ceguera (FUNDALUCE), convoca el concurso público año 2015, para atender a la financiación de un proyecto de investigación sobre posibles estrategias terapéuticas concretas, en el campo de la retinosis

pigmentaria, por un período de dos años y por un importe de 24.000 euros (veinte cuatro mil euros) y a un solo proyecto.

Las condiciones generales de la presente convocatoria son las siguientes:

En la asignación de las ayudas, los proyectos serán evaluados por la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) y el Comité Asesor de Expertos de FARPE y FUNDALUCE y se tendrán en cuenta entre otros los siguientes criterios:

- La calidad científico-técnica y viabilidad de la propuesta. Objetivos, contenido innovador, metodología, plan de trabajo. Viabilidad de la propuesta de acuerdo con el potencial del grupo investigador. Adecuación del tamaño y dedicación del grupo.
- Evaluación del equipo investigador. Actividad investigadora desarrollada por el Investigador principal y el grupo de investigación en relación con los recursos recibidos.
- La actividad investigadora desarrollada previamente.
- La colaboración con otros grupos de investigación, nacionales y/o internacionales, y el carácter multidisciplinar del proyecto investigador.
- Presupuesto. Adecuación de los recursos financieros y de la duración del proyecto a los objetivos propuestos.
- La cofinanciación de los proyectos por otras entidades públicas y/o privadas de reconocido prestigio.

Quedan excluidos de la presente convocatoria aquellos proyectos que durante el presente año reciben financiación por parte de FUNDALUCE.

El plazo de presentación de solicitudes estará abierto hasta el miércoles 30 de septiembre de 2015.

Las bases de la convocatoria estarán a la disposición de todas las personas interesadas en el domicilio social de la Fundación Lucha contra la Ceguera (FUNDALUCE) y en la Federación de Asociación de Retinosis Pigmentaria de España (FARPE), c/ Montería, 24-4^ºJ, 28013 Madrid. Telf/fax: 915 320 707
Página web: www.retinosisfarpe.org
E-mail: farpe@retinosisfarpe.org

En Madrid a 15 de abril 2015

Uso de filtros terapéuticos en enfermedades degenerativas de la retina



Judith Fernández Navarro y Elena Salobrar-García Martín

Miembros del Grupo de Investigación Básica en CC. de la Visión del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo.

La visión es un proceso en el cual, el mundo exterior es interpretado por la corteza visual cerebral. En la retina, la capa más interna del ojo, se encuentra la mácula, que es el área donde se encuentra la máxima visión. En esta región del ojo existen pigmentos maculares que tienen como función la protección del tejido retiniano del estrés oxidativo. Éste es causado por la exposición de la retina a la luz de longitud de onda corta (ultravioleta y luz azul), considerada la más perjudicial para la retina¹.

Tanto estudios epidemiológicos en humanos como experimentales en animales, han demostrado que la exposición a luz visible de longitud de onda corta puede asociarse con un incremento del riesgo de retinosis pigmentaria, degeneración macular asociada a la edad^{2,3} y a daño en la retina⁴⁻⁸.

La mácula es un tejido muy delicado, que al igual que el resto del tejido del sistema nervioso central, no tiene la capacidad de regeneración después de que se haya dañado. Es por esto que los filtros terapéuticos o de absorción son absolutamente recomendables

en pacientes que presentan enfermedades de la retina, sobre todo en aquellos en los que la patología tiene un carácter degenerativo, como son la mayoría de las patologías congénitas de la retina (retinosis pigmentaria, síndrome de Usher, albinismo, coroideremia...).

Cuando la luz azul entra en el ojo, se dispersa, provocando en aquellos pacientes que tienen enfermedades degenerativas de retina una disminución de la sensibilidad al contraste, una peor adaptación a la oscuridad y síntomas de deslumbramiento y fotosensibilidad; debido a que el pigmento de la retina está dañado y no es capaz de absorber esta radiación⁹. Tareas tan habituales como la lectura, ver la televisión o reconocer a las personas, se complican cuando



Figura 1

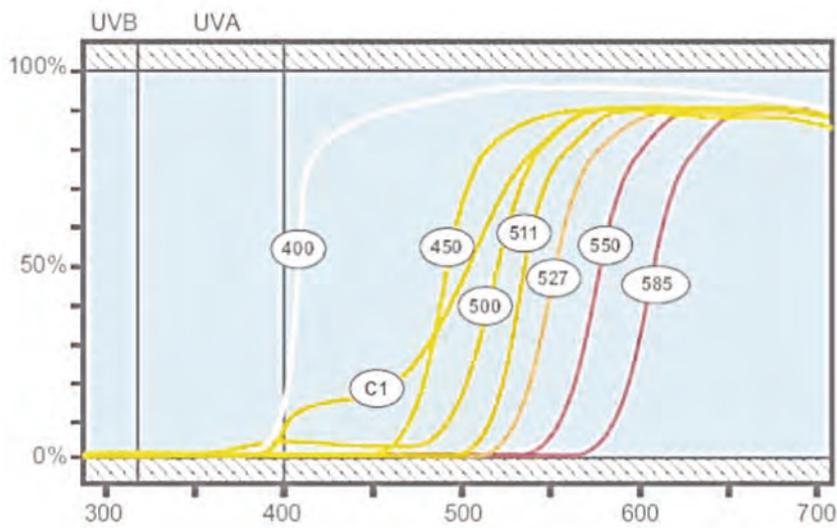


Figura 2

- Mejora en la habilidad de definir formas y bordes, por lo tanto ayudan a evitar obstáculos.
- Mejor identificación de escalones y bordillos, aumentando la confianza en la movilidad.

existen alteraciones. Sin embargo, existen alternativas y soluciones para la mejora de su visión y de su calidad de vida.

Del mismo modo que usamos una crema solar para proteger nuestra piel cuando vamos a la playa o a la montaña, los filtros terapéuticos protegen del efecto dañino de los rayos ultravioleta en nuestros ojos.

Los filtros terapéuticos o de absorción de longitud de onda corta suelen absorber toda la radiación que se encuentra por debajo de los 520nm provocando que haya un aumento relativo de la luz visible amarilla y roja transmitida. Los fotorreceptores de la retina son más sensibles a la longitud de onda de 555nm, por lo que como resultante hay una acentuación de la iluminación de la retina, produciéndose un aumento del contraste de la imagen (Fig. 1 y 2). Estos filtros son medidas paliativas aunque no curativas.

Por lo tanto, los filtros de baja visión, además de proteger a la retina del efecto fototóxico provocado por esta radiación, permiten mejorar algunas habilidades visuales en los pacientes con enfermedades degenerativas de la retina (Fig. 3, 4 y 5). Se ha comprobado que entre las capacidades que mejoran están:

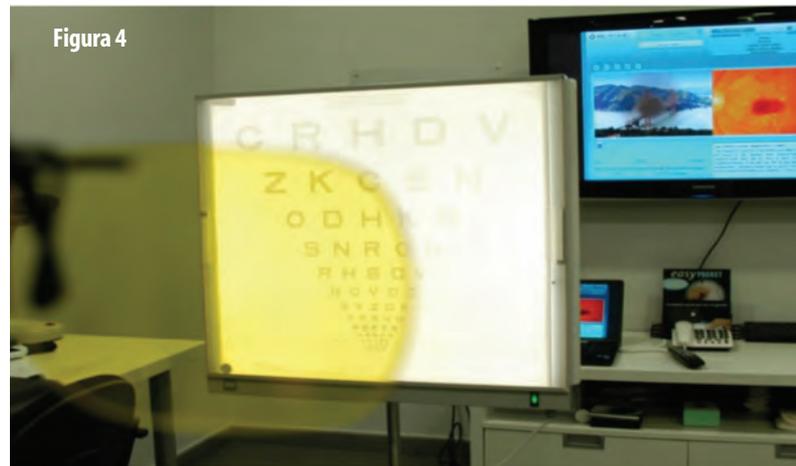


Figura 4



Figura 5



Figura 3

- Reducen los niveles de fotosensibilidad.
- Mejor adaptación al paso de áreas de alta a baja iluminación.
- Mejor visibilidad de la pantalla del ordenador y habilidad para leer textos.

Dependiendo del tipo de patología, está recomendado un tipo de filtro diferente (Tabla 1), aunque a pesar de lo recomendado siempre es necesario que el paciente pruebe los filtros antes de adquirirlos, ya que en función de cada paciente será más confortable un filtro u otro.

más oscura, menor es la luz que entra. Por otro lado, un filtro, únicamente reduce la cantidad de luz azul que entra en el ojo, permitiendo que sólo entren las longitudes de onda que no son perjudiciales para la retina y por lo tanto no se reduce la luminosidad de la imagen.

¿Cómo elegir el filtro que necesito?

Preferentemente, lo recomendado es ir a un centro óptico especializado en filtros de baja visión. El optometrista seleccionará una serie de filtros en función de la patología

| Tabla 1. Filtros recomendados en función de la patología | | |
|--|---|---------------------------------|
| Patología | Filtro (muy luminoso, interiores o días nublados) | Filtro (muy oscuro, exteriores) |
| DMAE | 460nm | 527nm |
| Retinosis pigmentaria | 527nm | 540nm |
| Retinopatía diabética | 527nm | 540nm |
| Albinismo | 540nm | 600nm |
| Distrofia de conos | 540nm | 600nm |

¿Cuál es la diferencia entre una lente de sol y un filtro?

Una lente tintada o solar (usada en la mayoría de las gafas de sol) reduce la cantidad de luz de todo el espectro visible que entra en el ojo, cuanto

del paciente. Posteriormente, se le realizarán una serie de pruebas visuales (agudeza visual, sensibilidad al contraste, deslumbramiento...) para comprobar cuál de los filtros es el que más mejora las capacidades

Figura 6

Tipos de filtros

- 400 Bloquea toda la luz por debajo de 400nm y parte hasta 420nm
Color: blanco roto.
- 450 Bloquea toda la luz por debajo de 450nm. Color: amarillo limón
- 500 Bloquea el 95% de toda la luz por debajo de 500nm. Color: amarillo
- CI Bloquea el 80% de toda la luz por debajo de 450nm. Color: amarillo suave
- 511 Bloquea toda la luz por debajo de 511nm. Color: amarillo anaranjado
- 527 Bloquea toda la luz por debajo de 527nm. Color: naranja rojizo
- 550 Bloquea toda la luz por debajo de 550nm. Color: rojo
- 585 Bloquea toda la luz por debajo de 585nm. Color: rojo oscuro

Figura 7



visuales del paciente. Tras esto, el paciente subjetivamente debe probar los filtros recomendados por el especialista para él y determinar cuál de ellos es el que le resulta más confortable, ya que esto último depende de cada paciente. En la mayoría de los casos, cada paciente suele tener un par de filtros diferentes, uno para uso en interiores o la conducción nocturna (el cual será más

claro) y otro para uso en exteriores (más oscuro) (Fig. 6 y 7).

Los filtros están disponibles en diferentes modalidades desde la gafa montada con filtros, hasta clips para sobreponer a las gafas graduadas. Estas gafas también pueden llevar filtros laterales, muy recomendables para este tipo de patologías (Fig. 8).



Los filtros están disponibles en gafas con cualquier graduación ya sean monofocales, progresivas o bifocales.

¿Polarizado o no polarizado?

En la mayor parte de los filtros disponibles actualmente en el mercado se puede añadir que la lente esté polarizada. Generalmente se recomiendan filtros no polarizados para todas las patologías. La excepción a esta regla son aquellos pacientes que realicen muchas actividades en el exterior con gran deslumbramiento como pueden ser el esquí, la pesca o la navegación, donde la luz se refleja en gran medida. En estas circunstancias las lentes polarizadas pueden resultar ventajosas, aunque hay que recordar que este tipo de lentes reducen la cantidad de luz que entra en el ojo.

¿Existen lentes fotocromáticas que lleven filtros terapéuticos?

Los cristales fotocromáticos son lentes dinámicas elaboradas para una adaptación automática a los cambios de luz en exteriores, brindando una visión más cómoda y un bloqueo del 100% de los rayos UVA y UVB.

Actualmente en el mercado existen filtros terapéuticos en los que la opción fotocromática está disponible, es decir, son filtros de absorción de longitud de onda en los que dependiendo de la luminosidad del ambiente se aclaran o se oscurecen. Estos elementos están diseñados especialmente para llevar a cabo actividades al aire libre, ya que son capaces de regular automáticamente la luz que llega al ojo disminuyendo el deslumbramiento.

En conclusión, los filtros terapéuticos y otras ayudas para baja visión (como telescopios, lupas de mano, lentes de prisma, dispositivos electrónicos y de control de la iluminación) son beneficiosos para mejorar la eficiencia visual de pacientes con baja visión.

La prescripción de estas ayudas es útil en las actividades de la vida diaria, donde estos pacientes refieren un alto nivel de satisfacción gracias a estas ayudas de baja visión y a un programa de rehabilitación visual.

Agradecimiento al grupo Recoletos Baja Visión por la información proporcionada sobre los filtros disponibles para la realización de este artículo y a las imágenes proporcionadas de sus productos.

Referencias

1. Ham WT, Mueller HA, SLINEY DH. Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. *Nature*. 1976;11(260(5547)):153-5.
2. Schwartz L, Boelle P, D'hermies F, Ledanois G, Virmont J. Blue light dose distribution and retinitis pigmentosa visual field defects: An hypothesis. *Med Hypotheses*. 2003;60(5):644-649.
3. McDonald RH, Schatz H, Johnson RN. Ocular phototoxicity. *Curr Opin Ophthalmol*. 1990;1(3):280-284.
4. Henderson BA, Grimes KJ. Blue-blocking IOLs: A complete review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(3):284-289.
5. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nondahl DM. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: The beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(2):246-250.
6. Grimm C, Wenzel A, Williams T, Rol P, Hafezi F, Reme C. Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: Effect of photoreversal of bleaching. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(2):497-505.
7. Hafezi F, Marti A, Munz K, Remé CE. Light-induced apoptosis: Differential timing in the retina and pigment epithelium. *Exp Eye Res*. 1997;64(6):963-970.
8. Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Knudtson MD. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: The beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(5):750-757.
9. Rosenblum Y, Zak P, Ostrovsky M, et al. Spectral filters in low-vision correction. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2000;20(4):335-341.

El impacto de vivir con Retinosis Pigmentaria. 15 años en la Asociación de Retinosis



Inmaculada de la Mata Balaguer
Dra. en Psicología

¿Cómo es tener retinosis pigmentaria? ¿Qué necesidades hay? ¿Qué ayudas requiere? ¿Qué se siente? ¿Se puede emocionalmente con las dificultades que acarrea?

Estas fueron las preguntas a las que me enfrenté cuando, por primera vez, tuve contacto con la retinosis pigmentaria. Rectifico: cuando tuve contacto con personas que tenían retinosis pigmentaria.

Mi interés, desde la psicología, se centró en las personas que tienen la enfermedad, en sus emociones. Por supuesto las cuestiones médicas y científicas son fundamentales, como lo es la investigación a través de la cual llegará la esperada curación. Todos tenemos la vista puesta en los científicos que trabajan en ello.

Cualquier enfermedad física es un suceso que desafía la habilidad del individuo y de su familia para enfrentarla y adaptarse.

La retinosis pigmentaria es, desde luego, una alteración fisiológica, pero es también una experiencia, es la manera en que la persona percibe la enfermedad, la manera en que vive con ella y la manera en que responde a los

síntomas que le cambian la vida. El afectado por retinosis y su familia construyen el significado de su enfermedad y se adaptan a ella, y en el caso de una enfermedad como la RP, de curso progresivo, el proceso de adaptación es complejo y continuo.

En la vida del paciente con retinosis no sólo está la patología, hay muchas variables que facilitan o dificultan su vida.

Esa era mi tarea, identificar los estados de ánimo, los sentimientos, la parte emocional que inevitablemente acompaña a toda enfermedad crónica. Establecer una conexión adecuada entre las necesidades de cada persona y los recursos con los que cuenta.

Volvemos al principio: necesitaba conocer a las personas, sus emociones, preocupaciones y dificultades tanto como sus capacidades para afrontar y resolver.

No hay enfermedades y enfermos; sólo hay personas.

La presencia de la RP produce inevitablemente un fuerte impacto emocional. La perplejidad y la desorientación acompañan al diagnóstico inicial, y a partir de ahí, siguen diversas respuestas como la negación, el miedo, la depresión y la ira.

Es evidente que todas las respuestas emocionales que van apareciendo, de forma intermitente, a lo largo de la vida con retinosis, son absolutamente normales. Ante un acontecimiento "desafortunado" como la RP, es perfectamente normal sentir frustración, tristeza, miedo o enfado

Las limitaciones propias de la RP pueden producir sentimientos de desesperanza que



se traducen a nivel motor en inhibición, a nivel fisiológico en fatiga, irritabilidad y llanto y a nivel cognitivo en un estilo de pensamiento negativo que se va convirtiendo en habitual. La tendencia a aislarse, el negativismo, así como el sentimiento de indefensión, son manifestaciones que aparecen asociadas a la depresión y la ansiedad que, a menudo, concurren en la enfermedad y la discapacidad.

Asimismo pude observar, durante mi relación con los afectados, frecuentes sentimientos de inseguridad e inferioridad referidos a su problema visual. Estos sentimientos aparecen generalmente asociados a pensamientos y comentarios negativos sobre su vida y su futuro y vienen propiciados por una sociedad que valora ante todo la salud y la perfección.

Las respuestas emocionales, referidas a la RP, inciden sobre los habituales problemas de carácter y plantean dificultades de adaptación en la vida diaria de los afectados, tanto en el ámbito laboral como familiar y social en general.

En ningún caso se puede deducir que estas respuestas emocionales sean rasgos de personalidad propios de las personas con retinosis pigmentaria. Obviamente no hay un patrón de personalidad común. El psicólogo debe siempre estar atento a la falacia de las etiquetas o de la profecía auto cumplida.

Algunas de estas emociones son saludables en la medida que favorecen la adaptación a la vida con retinosis. Así pude comprobar, en muchas ocasiones, la función protectora de la negación. Asimismo, a menudo, el enfado se sobrepone al miedo inicial y presta energía al afectado para enfrentarse a sus dificultades diarias. De igual manera, la preocupación por un futuro con retinosis suele conducir a buscar activamente información relativa a la enfermedad y al tratamiento; esto es positivo, porque cuanto más se sepa sobre esta enfermedad, más capacitado se estará para afrontarla. Consiguiendo información se puede reducir la incertidumbre y restaurar un cierto sentimiento de control sobre los acontecimientos; la información proporciona a la persona algo que hacer y posibilita encontrar respuestas razonables.

El afectado por RP puede aceptar sentirse frustrado, asustado o enfadado, pero cuando se resiste a admitirlo o se siente avergonzado por dicho sentimiento, la emoción deja de ser saludable. No debemos ignorar el contenido emocional que tiene la situación en la que nos encontramos. Sentir el dolor o la ira, admitirlo a nivel consciente, verlo cara a cara, es lo que nos permitirá trabajarlos, poner remedio y colocarlos en el lugar que le corresponde.

Ante cualquier situación desagradable de la vida suelen aparecer, a la vez, reacciones emocionales saludables y no saludables. Es importante conocer nuestras emociones, asumirlas, verbalizarlas e informar a los demás si procede

y sobre todo, darnos cuenta de cuando nos resultan útiles y cuando nos perjudican.

Es conveniente, también, razonar las emociones negativas y no sobrecargar con tintes negros el miedo, tristeza o enfado. Buscar ideas contrarias, como la confianza, valor y optimismo, así como creencias personales de seguridad. Ante situaciones que nos atemorizan, podemos imaginarnos dominando la situación y rechazando escenarios de fracaso.

Puesto que el futuro nos preocupa, tratemos de existir en el momento: aquí y ahora.

La asistencia psicológica puede ayudar a reconocer y trabajar los pensamientos y las conductas que se asocian a las emociones negativas

En el trabajo terapéutico hay espacio para analizar las reacciones conductuales y emocionales, y buscar caminos que ayuden a reducir al mínimo los sentimientos negativos no saludables, mientras se maximizan los sentimientos que son saludables.

Todas las personas disponen de recursos físicos, psicológicos, sociales y culturales para afrontar las dificultades. Es tarea del terapeuta mostrar a los clientes que ellos también disponen de rasgos positivos y recursos, confirmarles que lo pueden hacer mejor, tanto en el presente como en el futuro. Ayudarles a que se acepten incondicionalmente. Trabajar para mejorar la autoestima de las personas con retinosis se convierte así en un objetivo terapéutico importante.

Las conductas de afrontamiento son todos los esfuerzos activos que el afectado por RP realiza para asumir la realidad de la enfermedad y controlarla. Hablamos de aceptar la realidad por dolorosa que sea y estar dispuestos a ajustarse a ella. Siempre el primer paso para afrontar es el autoconocimiento, la comprensión que la persona tiene de sus problemas y de sus expectativas. A partir de ahí, podrá empezar a trabajar en fortalecer sus capacidades y su confianza, así como mejorar algunas de sus conductas y habilidades.

El entorno social, las personas con las que nos relacionamos (familia, amigos, equipo médico, asociaciones...) son siempre un factor de apoyo a tener en cuenta.

Dentro de los grupos formales de apoyo social, las asociaciones de pacientes desempe-

ñan un papel fundamental. Estas asociaciones amortiguan el efecto estresante de la enfermedad y la discapacidad, proveen de información, transmiten actitudes, valores y prestan apoyo. Desde las asociaciones de pacientes se brinda a las personas un apoyo que no sólo es educativo, sino también emocional y psicológico. Las personas conectan y se enriquecen.

Durante mis años de trabajo con personas afectadas por retinosis pigmentaria he podido comprobar la eficacia de los grupos de apoyo como método de terapia. He observado y compartido el apoyo, la empatía, el alivio que se produce cuando se juntan varias personas con el mismo problema. Los beneficios de una relación de este tipo alcanzan a todos los integrantes del grupo, incluido al terapeuta.

La relación es siempre una fuente de fortaleza, sobre todo la relación con otras personas que sufren problemas similares, porque nos hace sentir que no estamos solos con nuestros problemas y puede ayudar a mejorar la imagen que tenemos de nosotros mismos. Hablar y compartir los problemas relativos a la enfermedad y la discapacidad, generalmente disminuye los sentimientos negativos y nos hace sentir mejor. El apoyo social viene a ser como una "almohadilla" para el sufrimiento emocional.

Cualquiera de nosotros puede comprobar que la misma frase o consejo es mejor tolerado si viene de alguien que está en parecidas condiciones que si nos llega, sin más, del entorno familiar o de amistad.

En ocasiones, las personas con retinosis se sienten aisladas de los demás temiendo agobiar y deprimir a los amigos y a las familias con sus preocupaciones; en estos casos, compartir los problemas con el grupo ofrece un alivio importante. Los grupos de apoyo facilitan el intercambio de experiencias y mejoran la calidad de vida. Compartir el dolor, siempre es un buen procedimiento terapéutico.

Para hacer más fácil tu vida con retinosis: comparte tu experiencia, conoce personas como tú, escucha y crece.

**Inmaculada de la Mata Balaguer
Dra. en Psicología
Febrero 2015**

Terapia génica de la enfermedad de Stargard



José Martín Nieto,
Profesor de Genética,
Departamento de
Fisiología, Genética y
Microbiología.
Universidad de Alicante

Resumen

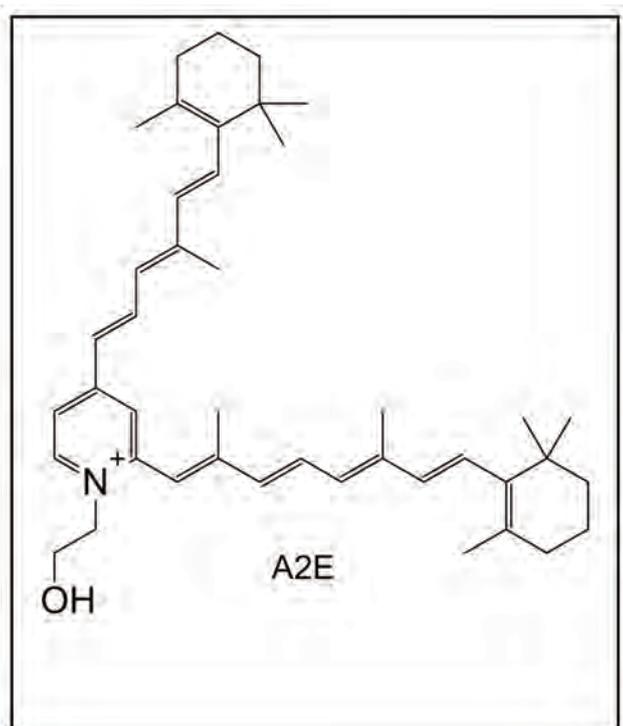
El gen humano *ABCA4* (= *ABCR*) se caracterizó en 1997 como el principal causante de la enfermedad de Stargardt, una distrofia macular hereditaria generalmente autosómica recesiva. Poco tiempo después se encontraron otras enfermedades asociadas a mutaciones en este gen, como son distrofia de conos y bastones, determinados casos de retinosis pigmentaria y un aumento de la susceptibilidad a la degeneración macular asociada a la edad. No existen tratamientos curativos para ninguna de estas distrofias. No obstante, dado que están causadas por un solo gen, cuya función es bien conocida, su curación se hace abordable mediante estrategias de terapia génica. En este artículo se resume el estado actual de las opciones de tratamientos basados en terapia génica de las enfermedades asociadas al gen *ABCA4*, las cuales implican el desarrollo de nuevos vectores derivados de virus adeno-asociados (AAV), lentivirus, y nanopartículas de ADN compactadas. Aunque este gen ha demostrado ser una diana de investigación difícil, los notables progresos realizados en los estudios genéticos, funcionales y traslacionales han permitido importantes avances en las aplicaciones terapéuticas de estas patologías, las cuales se espera que estén disponibles para los afectados en un futuro próximo. Resulta esperanzador, en este sentido, que ya están en marcha dos ensayos clínicos en fase

I/II para tratar pacientes con la enfermedad de Stargardt.

Introducción

El gen *ABCA4* es el gen causante de ceguera donde existe un mayor número de mutaciones catalogadas, un total de 848 a día de hoy (abril de 2015), que se hallan compiladas en la base de datos RetinoGenetics. En la mayoría de los casos ocasionan la aparición de la enfermedad de Stargardt variante 1 (STGD1), que es la mayoritaria, aunque también pueden ocasionar fundus flavimaculatus, distrofia de conos y bastones variante 3 (CRD3), retinosis pigmentaria (RP19), distrofia retiniana severa de aparición temprana o propensión a padecer degeneración macular asociada a la edad. Dicho gen codifica la proteína llamada *ABCR*, específica de los fotorreceptores y que se piensa funciona como un transportador (o 'flipasa') importante de derivados de la vitamina A (retinoides) en el ciclo visual. Los pigmentos visuales (opsinas) de conos y bastones contienen un cromóforo denominado 11-*cis*-retinal, que al absorber un fotón de luz se convierte en su isómero llamado todo-*trans*-retinal. Este último es transportado por la proteína *ABCR* desde el interior (lumen) de los segmentos externos de los fotorreceptores (en los cuales se localizan las opsinas y tiene lugar la fototrans-

ducción) al citoplasma de estas neuronas. Una vez transportado, existe una enzima que lo reduce a todo-*trans*-retinol (vitamina A), el cual se transfiere mediante fagocitosis a las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), que es la capa de células que recubre a los fotorreceptores y los separa de la coroides, para ser reciclado allí enzimáticamente y originar de nuevo 11-*cis*-retinal.



N-retinilidén-N-retiniletanolamina (abreviado como A2E)

Si la proteína *ABCR* no funciona o no existe debido a una mutación, entonces se produce en los fotorreceptores una acumulación de 11-*cis*- y todo-*trans*-retinal, y en las células del EPR de un producto tóxico, llamado N-retinilidén-N-retiniletanolamina (abreviado como A2E), en forma de gránulos fluorescentes de lipofuscina, un pigmento de color pardo-amarillento insoluble. Ello trae como resultado la atrofia del EPR como una primera consecuencia, y la muerte de los fotorreceptores como segunda. Así, los pacientes con Stargardt muestran un retraso en su adaptación a la oscuridad, una pérdida de visión con atrofia macular severa, y un fondo de ojo con manchas amarillentas debido a la acumula-

ción observable de gránulos de lipofuscina en el EPR. Hay que decir aquí que el A2E es el mismo compuesto tóxico que causa DMAE seca y húmeda.

El hecho de que una distrofia hereditaria de la retina este causada por mutación en un gen concreto (naturaleza monogénica) no solo nos permite comprender su patrón de herencia, dado que este sigue básicamente las leyes de Mendel (aunque con excepciones), sino que también hace abordable su posible tratamiento mediante estrategias de terapia génica. El proporcionar un gen que funciona normalmente a fotorreceptores que albergan un *ABCA4* mutante por medio de terapia génica debe, por lo tanto, ser considerado como un posible tratamiento, incluso curativo, de enfermedades asociadas a dicho gen, dado que: (1) todas estas enfermedades son recesivas, por lo que la adición de un gen funcional podría restaurar completamente la función visual, y (2) la degeneración de las células de la retina en las enfermedades asociadas al gen *ABCA4* se produce de una forma relativamente retrasada en comparación con otras cegueras genéticas, lo que permite una ventana de tiempo razonable para la intervención terapéutica.

Con la idea de investigar la STGD1 y de ensayar posibles nuevas terapias de esta enfermedad y relacionadas, en el año 1999 se consiguió generar ratones mutados en el gen equivalente al *ABCA4* humano. En estos animales, denominados *Abca4*^{-/-}, se ha constatado que muestran un retraso en la adaptación a la oscuridad, niveles incrementados de todo-*trans*-retinal en los segmentos externos, y una acumulación significativa de lipofuscina (A2E) en el EPR. El fondo de ojo de estos ratones también presenta manchas de color amarillento-blanquecino y una apariencia atrófica. Incluso aunque el ratón carece de mácula, este modelo ha sido ampliamente utilizado hasta la fecha, ya que muchos de estos rasgos son equivalentes a los que presentan los pacientes con STGD1. Estos ratones nos han permitido aprender muchísimo sobre la función de la proteína *ABCR* y la causa molecular del Stargardt.

Aunque en la actualidad no existe cura para la enfermedades derivadas de mutaciones

en el gen *ABCA4*, los estudios llevados a cabo en ratones *ABCA4*^{-/-} han demostrado que si se crían en la oscuridad no acumulan A2E. Esto sugiere que evitar un exceso de luz puede ser beneficioso para los pacientes con este tipo de enfermedades, como es el caso de STGD1. La distrofia retiniana en ratones *ABCA4*^{-/-} también se mejoraba mediante la administración de isotretinoína (Accutane o Roacután), un conocido medicamento para el tratamiento del acné severo. Sin embargo, los beneficios a largo plazo de esta estrategia son cuestionables, porque una exposición prolongada a este compuesto resulta perjudicial para los fotorreceptores. Estas y otras razones han llevado a investigar otras estrategias, como alternativa o complemento a una posible terapia farmacológica, con distintos grados de éxito. Nos ocuparemos ahora de los avances recientes en terapia génica para el tratamiento de enfermedades asociadas a *ABCA4*. Actualmente existen dos enfoques principales para el suministro de material genético al ojo: uno basado en vectores virales y otro que contempla otros tipos de vehículos para la transferencia de genes a la retina. Comenzaremos por estos últimos.

Transferencia no viral del gen *ABCA4*

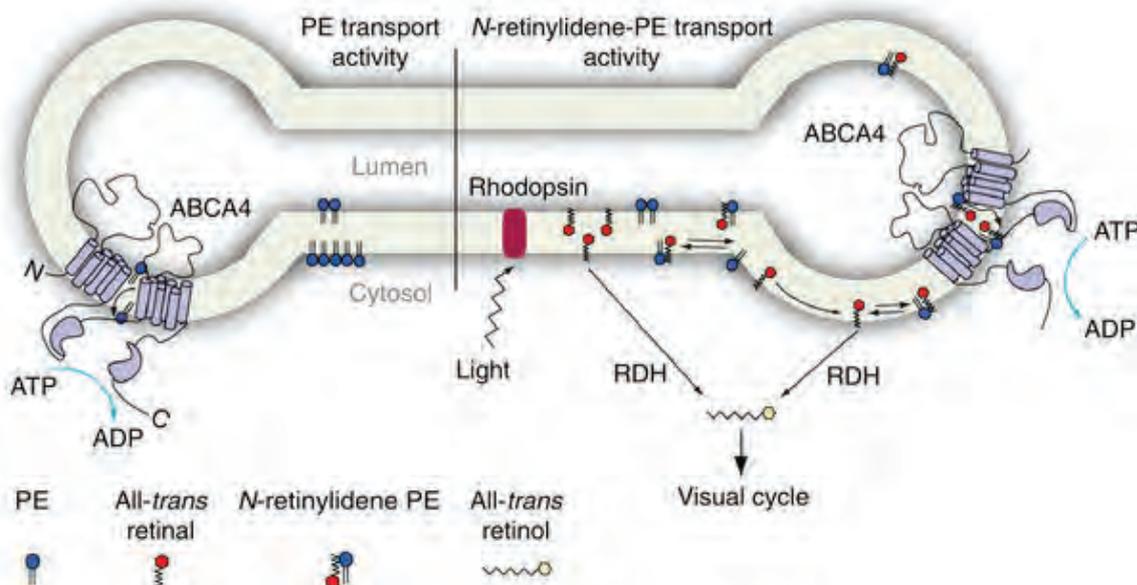
Los vectores no virales ofrecen una serie de ventajas sobre las estrategias basadas en virus, entre ellas: (1) una toxicidad reducida del vector, (2) la falta de una respuesta inmune contra el vector y la posibilidad de readministrarlo, (3) una gran capacidad, para suministrar genes largos, y (4) una producción de calidad clínica no cara y relativamente simple. Sin embargo, a diferencia de los virus, el ADN "desnudo" debe superar varias barreras para funcionar dentro de la célula, tales como: 1) la degradación extracelular de moléculas de ADN de doble cadena y la respuesta inmune, 2) la degradación en el citoplasma, y 3) el paso a través de la envuelta nuclear durante la división celular, lo cual no es posible en células postmitóticas, es decir, que ya no se dividen, como son los fotorreceptores. Además, la presencia de barreras físicas en el ojo, como son el humor vítreo, las membranas limitantes interna y externa de la retina, la matriz existente entre los fotorreceptores, y las altas concentraciones de glicosaminoglicanos presentes en todo el ojo, que sequestran el ADN, limitan aún más su acceso a la célula.



En consecuencia, la transferencia viral de genes a la retina resulta de mayor eficacia en comparación con la no viral. En particular, la inyección de ADN "desnudo" vía inyección subretinal entre los fotorreceptores y el EPR es especialmente ineficiente. Por tanto, se han utilizado métodos químicos o físicos a la hora de suministrar genes a la retina externa. Los métodos químicos, tales como liposomas, polímeros y nanopartículas compactadas, se basan en la conjugación del ADN con un compuesto catiónico sintético o natural que proteja el ADN de su degradación por nucleasas y permita el paso a través de las membranas celulares vía endocitosis y, en algunos casos, la captación de ADN mediada por receptores. Los métodos físicos, tales como la electroporación o la iontoforesis, suelen utilizar un estímulo eléctrico para permeabilizar temporalmente la membrana y permitir al ADN cruzar dichas membranas. Hasta la fecha, sin embargo, existen pocas evidencias de una transferencia eficaz de genes a las neuronas de la retina externa, y el éxito de los métodos no virales se ha limitado sobre todo a la capa de células del EPR.

No obstante, las nanopartículas compactadas de ADN basadas en poli-lisina, denominadas CK30, han demostrado recientemente una mejora significativa en la eficacia de la transferencia ocular de genes. En estas nanopartículas la molécula de ADN está compactada por polipéptidos de 30 unidades de lisina sustituidas por polietilenglicol. Su diámetro es mínimo (de 8-20 nm), y no tienen limitaciones teóricas en el tamaño del ADN que puede ser empaquetado, habiéndose

probado con éxito plásmidos de hasta 20 kb. Así, pueden entrar fácilmente en el núcleo de células con la capacidad de dividirse, y también de células postmitóticas, como son los fotorreceptores. En particular, la administración subretinal de CK30 en el ratón ha permitido una eficaz introducción de genes en aquellos, sin respuesta inmune o toxicidad detectables, y a diferencia de otros enfoques no virales se detecta expresión (es decir, actividad) del gen introducido. Estas nanopartículas han permitido mejorar la función de los fotorreceptores, medida mediante electroretinograma (ERG), en ratones modelo de retinosis pigmentaria (el ratón *rds*, en concreto) y de amaurosis congénita de Leber (ACL; ratones *Rpe65*^{-/-}), una forma de ceguera infantil grave. Recientemente (en 2012) se han probado dichas nanopartículas para transferir el gen *ABCA4* a ratones *ABCA4*^{-/-}, modelo de la enfermedad de Stargardt. Tras la inyección subretinal de CK30 portadoras del ADNc del gen humano *ABCA4* clonado en un plásmido, se detectó una expresión de este gen persistente durante 8 meses (el tiempo más largo ensayado). Este tratamiento permitió obtener una mejora funcional significativa en el tiempo de adaptación a la oscuridad (detectada mediante ERG), y también estructural en forma de una acumulación de lipofuscina reducida, en estos ratones modelo. Los datos obtenidos en la retina de ratón son, así, prometedores y constituyen la primera evidencia de una transferencia no viral eficaz de un gen largo, como es el caso de *ABCA4*, a la capa de células fotorreceptoras.



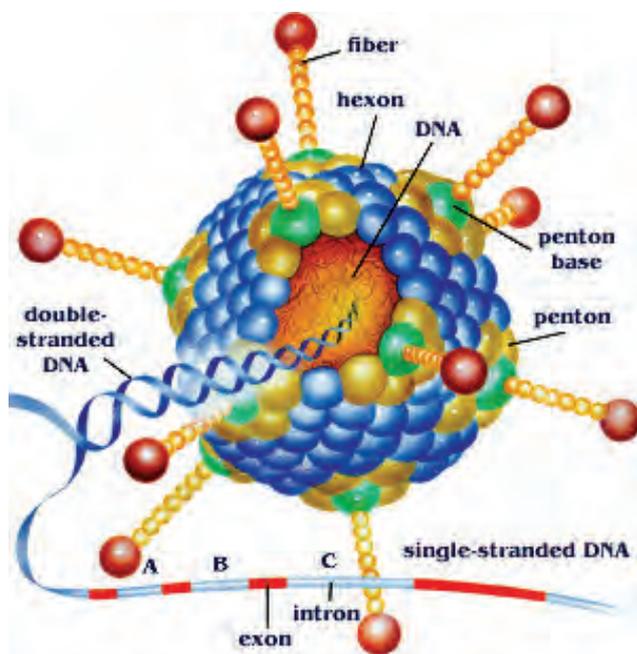
Transferencia del gen *ABCA4* mediada por virus adeno-asociados (AAV)

La transducción (o introducción de ADN en una célula llevada a cabo por virus) se ha utilizado desde hace muchas décadas como alternativa a los métodos de transferencia no viral de genes. En los últimos años se están obteniendo éxitos a la hora de introducir genes foráneos en el ojo utilizando vectores derivados de virus adeno-asociados (AAV), modificados mediante ingeniería genética. El AAV es un pequeño virus (de 25 nm), sin envuelta, que contiene un genoma de ADN monocatenario lineal de aprox. 4,7 kb de longitud (es decir, 4700 "letras" de ADN). Estos vectores son de hecho los más favorecidos actualmente para el suministro de genes terapéuticos a la retina, dado que presentan una baja inmunogenicidad y un perfil de seguridad aceptable, y permiten que dichos genes funcionen durante un tiempo largo tras una sola administración intraocular. Se han realizado ya docenas de ensayos que han demostrado la eficacia de la terapia génica mediada por AAV en animales pequeños y grandes, modelos de enfermedades de la retina con herencia recesiva y dominante. Los más conocidos son los estudios en que se han utilizado virus AAV portadores del gen *RPE65* silvestre para mejorar la función visual en perros de la raza Briard, modelo de ACL. Éxitos similares se han descrito en ratones mutantes *Rpe65*^{-/-} y *Lrat2*^{-/-}, también modelos de esta enfermedad. Estos ensayos han allanado el camino para los primeros ensayos clínicos utilizando AAV en pacientes con ACL, en los cuales se introdujo con éxito el ADNc del gen *RPE65* humano, que es relativamente corto (1,6 kb), en las células del RPE. Los resultados de estos ensayos, que actualmente se hallan en fase III, son indicativos de que la visión puede mejorarse en pacientes que han sufrido un deterioro severo de la función visual, en algunos casos durante décadas, y que la terapia génica mediante administración repetida de AAV en el espacio subretinal es factible, efectiva y segura en humanos. Todo ello apoya firmemente el abordaje de nuevas investigaciones utilizando AAV para el tratamiento de enfermedades causadas por mutaciones en el gen *ABCA4*.

Uno de los puntos fuertes del vector AAV como plataforma es la disponibilidad de más de 100 diferentes formas del virus, denominadas serotipos de AAV, que pueden aislarse como partículas infecciosas o en forma de ADN, y que difieren en las proteínas de la cápsida en su superficie externa. Estas últimas pueden intercambiarse fácilmente entre distintos virus para generar vectores híbridos que contienen el genoma de un AAV y la cápsida de un serotipo diferente (transcapsidación). Los primeros vectores AAV iniciales estaban basados en el serotipo 2, el más frecuente en los seres humanos, y aunque son excelentes para la transferencia de genes a las células del EPR o a las neuronas ganglionares de la retina, son relativamente ineficaces en la transducción de otros tipos celulares de la retina, como son los fotorreceptores. Dado que la mayoría de las mutaciones que causan degeneración retiniana hereditaria, entre ellas la STGD1, se producen en genes que se expresan (funcionan) en los fotorreceptores, se ha emprendido una búsqueda de serotipos de AAV capaces de superar esta limitación. Se dispone así ya de vectores que han transducido de forma eficaz los fotorreceptores, además del EPR, siendo el serotipo 8 el más eficiente en ratones, perros y primates no humanos.

No obstante, la principal limitación para la utilización de AAV en la sustitución de genes sigue siendo su capacidad de empaquetamiento, que está restringida al tamaño del genoma parental del virus (4,7 kb), y por lo tanto dificulta el tratamiento de ciertas formas de enfermedades de la retina causadas por mutaciones en genes largos. Este es el caso del gen *ABCA4*, cuya longitud supera 128 kb. Lo que se hace en estos casos es utilizar el ARN mensajero del gen (que, aunque es muchos más corto, contiene toda la información genética para que la célula fabrique la proteína correspondiente), copiarlo en ADN en el laboratorio, e intentar introducirlo en las células en lugar del gen. Aun así, la molécula que se obtiene a partir del ARNm, llamada ADNc (de ADN copia o complementario), en el caso del gen *ABCA4* también es muy larga, de 6,8 kb. Ello no permite su fácil empaquetamiento en vectores AAV, los cuales han per-

mitido obtener éxito para otros genes oculares, por lo que ha sido preciso desarrollar estrategias alternativas. Este problema se ha resuelto parcialmente utilizándose AAV "sobrecargados" de ADN, que han permitido expresar dicho gen en los fotorreceptores de ratones *ABCA4*^{-/-} y obtener una mejora morfológica y funcional significativa y estable en la retina de estos animales modelo. El desarrollo de vectores AAV de gran capacidad capaces de transducir los fotorreceptores humanos permitirá trasladar al entorno clínico los éxitos obtenidos utilizando AAV en el tratamiento de la ACL, posiblemente en un futuro próximo.



Transferencia del gen *ABCA4* mediada por lentivirus

En paralelo al desarrollo de sistemas basados en AAV, se han dirigido esfuerzos significativos hacia la identificación de vectores derivados de lentivirus adecuados para la terapia génica de enfermedades de la retina. Estos son miembros de la familia de los retrovirus que ofrecen varias ventajas en este contexto. En primer lugar, son capaces de transferir genes de forma estable y permanente al genoma de las células transducidas in vivo. En segundo, pueden transducir cé-

lulas postmitóticas, un requisito crucial para neuronas diferenciadas a término, como son los fotorreceptores. En tercer lugar, los lentivirus poseen una capacidad de carga relativamente alta, de hasta 8 kb de ADN, lo cual es esencial en el caso del ADNc del gen *ABCA4*.

No obstante, el principal problema que representan la mayoría de los vectores con gran capacidad de carga, como son los lentivirus, adenovirus y vectores no virales, es que presentan un tropismo relativamente bajo hacia los fotorreceptores, al menos en ratones modelo. Así, en ratones adultos la eficacia de los lentivirus tras inyección subretinal rara vez ha superado un 5%. Se ha observado, sin embargo, que este proceso es más eficiente en otros animales, como es el caso del pollo y primates no humanos. El hecho que los vectores lentivirales pueden transducir más eficientemente los fotorreceptores (además del EPR) en el área inyectada de macacos adultos que en ratones ofrece esperanza para la terapia génica en humanos, especialmente para la transferencia de genes largos como *ABCA4*.

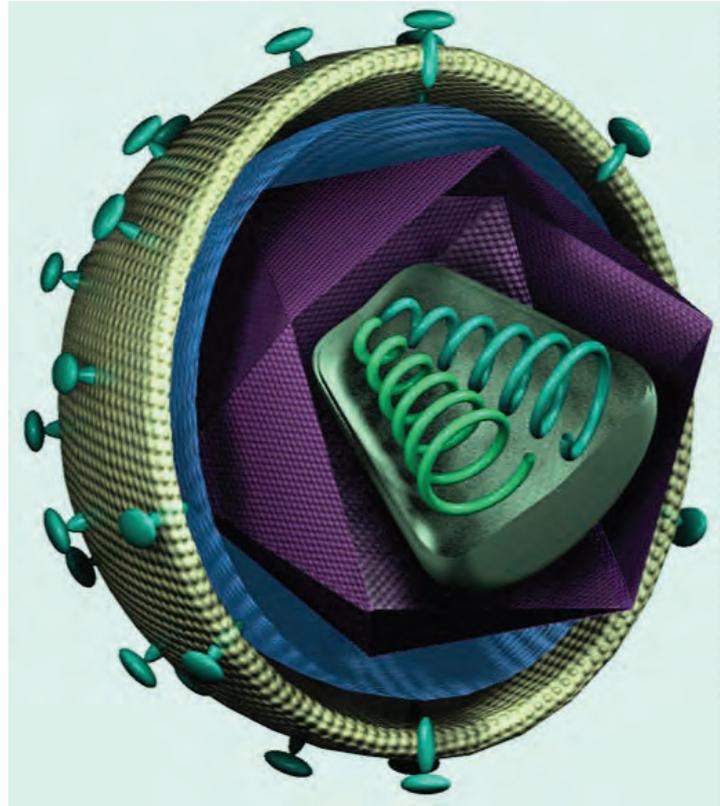
Se ha generado un vector lentiviral basado en el virus de la anemia infecciosa equina (EIAV) que es portador del ADNc del gen humano *ABCA4* dirigido por el promotor del gen de la rodopsina (específico de fotorreceptores). Este vector fue suministrado vía subretinal a ratones *ABCA4*^{-/-} y se llevó a cabo un seguimiento de los animales durante un año. Se determinó que los ojos tratados presentaron una menor acumulación de A2E en comparación con los ojos que recibieron un placebo o no fueron tratados. Aunque el estudio no evaluó la funcionalidad de la retina, los niveles reducidos de A2E sugieren que la toxicidad sobre las células del EPR y la posterior degeneración de la retina también se encontraban disminuidas, con los consiguientes beneficios funcionales. Estudios adicionales con promotores específicos de fotorreceptores deben evaluar de forma inequívoca el problema de la eficacia de transducción de los fotorreceptores por vectores lentivirales en primates no humanos. Sin embargo, los ratones *ABCA4*^{-/-} siguen siendo el único animal modelo para la enfermedad de Stargardt

(STGD1), por lo cual todos los ensayos preclínicos han utilizado esta estirpe de ratón.

Además de la baja eficacia de transducción de los fotorreceptores, otros dos problemas han retrasado el desarrollo de los lentivirus como vectores oculares para terapia génica. En primer lugar, a pesar de la gran mejora de su bioseguridad, existe un recelo aún vigente en relación al uso de vectores derivados de los lentivirus (o sea, de los virus de la inmunodeficiencia humana HIV-1 y HIV-2, y de simio SIV), a pesar de la muy remota posibilidad de generarse lentivirus capaces de replicarse durante su aplicación en clínica. Estas dificultades potenciales se han superado mediante el uso de vectores lentivirales que no son originarios de primates, y que no puede replicarse en células humanas, como son los derivados del EIAV o de los virus de la inmunodeficiencia bovina (BIV) o felina (FIV). Un segundo problema viene determinado por los posibles efectos tumorigénicos resultado de la integración incontrolada, al azar, de los lentivirus por todo el genoma de la célula hospedadora. Para solventarlo, se está llevando a cabo un trabajo importante en el desarrollo de vectores lentivirales deficientes en su integración, o que se integren en el genoma de forma dirigida, y por ello clínicamente segura.

Ensayos clínicos

En base a los estudios positivos obtenidos con animales, se iniciaron los ensayos clínicos de la enfermedad de Stargardt utilizando StarGen, un fármaco basado en lentivirus EIAV portadores del gen *ABCA4*. Dirigidos actualmente por el Dr. Richard Weleber, estos ensayos clínicos en fase I/II (referencia NCT01367444) comenzaron a mediados de 2011 en Portland, Oregón (USA), y posteriormente se abrió un segundo centro de ensayo clínico dirigido por el Dr. José-Alain Sahel en París. Se reclutarán hasta 46 pacientes con STGD1 y se evaluarán durante 1 año, tras administrarles mediante inyección subretinal tres dosis distintas, la seguridad, tolerabilidad y determinados aspectos de su actividad biológica. La compañía Sanofi pretende finalizar el estudio en 2017. Hasta la fecha no ha habido resultados del estudio publicados en artículos o en la web ClinicalTrials.gov. Sin em-



bargo, apareció una nota de prensa de Oxford Biomedica (compañía que inició el estudio) en 2012 en la que se informó de resultados positivos por el Comité responsable de supervisar el estudio. Destacaron que se habían tratado 8 pacientes con la dosis más baja sin efectos adversos graves, y que el Comité apoyaba que se prosiguiera al siguiente nivel de dosis.

Es de destacar aquí también que, además de la prueba del StarGen, también se inició otro ensayo clínico distinto para la STGD1 en 2011, llevado a cabo por la compañía Ocata Therapeutics (antes Advanced Cell Technology; ACT) con sede en Marlborough, Massachusetts (USA). Se trata de un estudio en fase I/II (referencia NCT01345006) de terapia celular (no génica) llevado a cabo por un equipo de investigación dirigido por el Dr. Robert Lanza, en el cual se utilizan células del EPR diferenciadas *in vitro* a partir de células madre embrionarias humanas y trasplantadas subretinalmente a tres dosis distintas. De 8 pacientes con STGD1 avanzada operados hasta la fecha, han experimentado una mejora significativa en su agudeza visual 3 de ellos, con el consiguiente incremento en su calidad de vida (resultados publicados en febrero de 2015).

Conclusiones

Se están utilizando actualmente diversas aplicaciones de terapia génica para cegueras hereditarias asociadas al gen *ABCA4*. Muchos genes causantes de enfermedades degenerativas de la retina son demasiado largos para ser empaquetados en vectores AAV, o incluso en lentivirus, como son algunos de los responsables del síndrome de Usher, del síndrome de Bardet-Biedl o la retinosis pigmentaria. En este contexto, se están desarrollando con éxito vectores para la administración de genes largos que deberán permitir un avance significativo en el tratamiento de las enfermedades derivadas del gen *ABCA4*. Aunque en la actualidad sólo la terapia basada en lentivirus ha llegado a ensayos clínicos, los basados en AAV o en vectores no virales les siguen de cerca. Otros vehículos para el suministro de genes no discutidos en este artículo, pero que se están ensayando en estudios preclínicos son los derivados de adenovirus. Estos vectores no se integran en el genoma y transducen tanto células capaces de dividirse como postmitóticas, pero normalmente originan una respuesta inmune que limita el tiempo de funcionamiento del gen terapéutico, problema sobre el que se está trabajando. La comparación de todos los métodos aquí tratados revelará cuál de ellos es el más eficiente y seguro para los pacientes. Sin embargo, independientemente del resultado final, se espera que pronto esté a disposición de los pacientes afectados por enfermedades asociadas a *ABCA4* una terapia génica eficaz.

En las dos últimas décadas, la terapia génica de enfermedades oculares humanas ha experimentado avances impactantes. Sin embargo, siguen existiendo importantes barreras para el desarrollo de terapias verdaderamente curativas. Los ensayos clínicos oculares en humanos han puesto de manifiesto que la administración vía subretinal puede ser extremadamente dañina para la retina, específicamente para los conos de la mácula, y conseguir que el gen terapéutico funcione en un área de la retina suficientemente amplia como para obtener mejoras funcionales, es actualmente un gran reto. Además, las cuestiones de seguridad en relación al desarrollo

de una respuesta inmune frente a los vectores de suministro persisten, en particular en los casos en que es necesario repetir la inyección en uno u otro ojo. Por último, a menudo los tratamientos genéticos no se administran hasta que la degeneración está avanzada, y el rescate en esta etapa del progreso de la enfermedad es muy difícil. Estas cuestiones han propiciado el desarrollo de terapias celulares, pero se requiere un trabajo significativo para optimizar también estas estrategias. Ciertamente, se esperan con impaciencia los resultados de los ensayos clínicos de la enfermedad de Stargardt y otras asociadas al gen *ABCA4*, tanto utilizando genes como células madre, que marcarán asimismo el camino de futuras líneas de investigación.

Para mayor información:

Artículos

- Auricchio, A., Trapani, I. and Allikmets, R. Gene therapy of *ABCA4*-associated diseases. Cold Spring Harbor Laboratory Perspectives in Medicine 2015; Jan. 8, pii: a017301.
- Han, Z., Conley, S.M. and Naash, M.I. Gene therapy for Stargardt disease associated with *ABCA4* gene. Advances in Experimental Medicine and Biology 2014; 801: 719-724.
- Martín Nieto, J. Avances científicos hacia una posible terapia de la enfermedad de Stargardt. Visión 2007; 31: 28-31.

Webs

- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Herencia Mendeliana en el Hombre. Ver registros *ABCA4* (<http://omim.org/entry/601691>) y *STGD1* (<http://omim.org/entry/248200>).
- RetinoGenetics. Base de datos de genes y mutaciones relacionados con degeneraciones hereditarias de la retina. Ver registro *ABCA4* (http://122.228.158.106/RetinoGenetics/detail_gene.php?gene_symbol=ABCA4).
- ClinicalTrials.gov. Ensayos clínicos sobre la enfermedad de Stargardt. Ver registros NCT01367444 (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01367444?term=stargardt&rank=4>) y NCT01345006 (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345006?term=stargardt&rank=6>).

“Actividades asociativas y trabajos pro-investigación”



El pasado día 29 de Noviembre de 2014 se celebró la 10ª Jornada de Información sobre la Retinosis Pigmentaria, que se organiza anualmente con el fin de que nuestros socios reciban información actualizada sobre la enfermedad y los últimos avances realizados en la investigación.

En este evento, además de conocer dichos avances, se contó con la intervención de Aurora Castillo, la joven a la que se le ha implantado un chip en la retina. Explicó de forma detallada el funcionamiento de las gafas con cámara que le ha permitido percibir formas y objetos, cuando antes no tenía visión alguna.

Seguidamente intervino el profesor José Martín Nieto, Titular de Genética del Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante, que describió cómo actúa la genética en el desarrollo de la retina.

Para finalizar, intervino el Dr. Francisco Díaz-Corrales, explicando la evolución de la investigación que se está llevando a cabo desde el Centro de Investigación CABIMER.

Entre las actividades realizadas, el pasado día 30 de Enero de este año, en el Palacio de Congresos de La Línea de la Concepción, se celebró un

Festival a beneficio de nuestra asociación organizado por la asociación cultural “Amantes de la Copla”, con el fin de recaudar fondos para la investigación de la retinosis. En él actuaron más de 30 alumnos y alumnas de diversas edades. El acto fue organizado por el presidente de la asociación, José Infante, contando con la colaboración de nuestra socia en La Línea, Rosa Lázaro.

Al evento asistió numeroso público, que con su aportación, prestó su apoyo a la investigación de la retinosis pigmentaria.

En relación a las actividades previstas, durante el mes de Mayo organizaremos nuestra Asamblea General ordinaria, en la cual, después de proceder a la lectura de las actividades realizadas el pasado año e informar sobre el estado de cuentas, nuestro socio D. Enrique Pérez, doctor en Astrofísica, dará una charla sobre el Universo apoyándose en láminas descriptivas del mismo. También intervendrá en dicho acto, el Dr. Francisco Díaz-Corrales, aportando información actualizada sobre la investigación de la terapia génica que se desarrolla en el CABIMER,

Audifacio Reyes Falder, Presidente

La asociación de Castilla-La Mancha

Como colectivo de afectados, estamos siempre atentos a todas las novedades lejanas que nos van llegando sobre nuestra afección, sin darnos cuenta que en nuestro entorno más inmediato tenemos profesionales que están intentando avanzar, concretamente en Retinosis Pigmentaria, y que apenas les prestamos atención a nivel general. En Albacete concretamente, se informó a todos los afectados y simpatizantes que contábamos con el Dr. Rivas que necesitaba sujetos para la realización práctica de su Tesis Doctoral, encontrando una escasa acogida y un nulo interés, algo que, desde estas líneas, nos gustaría se subsanara en pro de la mejora en los avances sobre Retinosis. Asimismo, contamos con un trabajo de Investigación que se está llevando a cabo en la Facultad de Enfermería de Ciudad Real, en el cual se nos ha pedido colaboración que, desde estas líneas, reiteramos sería beneficioso para que nuestra enfermedad sea conocida con más profundidad.

En nuestra lucha siempre hemos encontrado valiosos aliados, tales como los grandes profesio-

nales de la radio que nos sacan en antena siempre que tienen ocasión, y en especial en fechas tan significativas como es el día de las Enfermedades Raras. He aquí nuestro público agradecimiento tanto a Radio Chinchilla, de la provincia de Albacete, con nuestra querida Alicia al frente y también, la emisora local de Toledo de Radio Castilla-La Mancha, con la inestimable M^a José Acevedo. Les agradecemos públicamente el tesón a la hora de difundir nuestra problemática.

En el Día Mundial de la Retinosis, siempre hemos contado con grandes profesionales, de los cuales, hoy toca sentirnos muy orgullosos por haber disfrutado de la charla: del Dr. Ruíz Moreno, en Septiembre de 2013, flamante Presidente de la Sociedad de Retina Y Vítreo. Sirvan estas líneas para agradecer su excelente trabajo, que está desarrollando en la Unidad de Retina de Albacete, y por poder contar con un gran profesional, que aunque no es de Albacete, lucha en esta provincia en pro de los avances de Retina.

Tiempos de cambio. Renovarse.

Otro año más juntos, viviendo en el mismo bosque. **En pie, con nuestras pequeñas luces que nos acompañan y animan.**

El amor y el aliento de los otros nos han permitido la adaptación. El trabajo diario, la tenacidad y el empeño; y por qué no, nuestros pequeños orgullos de aprender, de ampliar miras, de ver más allá, de no auto limitarse. Todos estos ingredientes generan cada día una sabiduría, un bagaje que nos lleva a colocarnos de otra manera. Nos ha enseñado a convivir en una pequeña comunidad de personitas que han podido acumular en sus memorias ricos testimonios compartidos, experiencias de caminos guiados.

Hemos construido un gran bosque frondoso donde cobijarnos. Cada uno de nosotros es como un árbol. Muchos árboles distintos conviven y comparten nuestra tierra, distintos y bellos árboles llenos de vida. Altos y delgados, gruesos y bajitos, con grandes ramas o copas más discretas, con hojas perennes y hojas caducas... Y siempre

podemos ver la vida en su esplendor, asombrándonos del nacimiento de los nuevos brotes que son semillas de futuro.

Somos ahora una sólida comunidad que camina junta, que busca el disfrute, el compartir y el aprender a tener una vida digna. Hemos logrado un espacio y una voz. Hay un reconocimiento y cuidado público de nuestros sentidos.

Y así como nuestro organismo está continuamente renovándose, en nuestra comunidad es el momento de renovarse, de dar paso a lo nuevo. Otras formas, otros trabajos, otras miras. Renovarse, **renacer pero sabiendo lo que ya sé.** No es desde cero, es renovarse con la sabiduría de un camino ya construido, renovación permanente de lo aprendido. Es inquietante, es un reto, es una necesidad. Búsqueda de nuevos espacios para nues-

tro bosque, los jóvenes arboles deben tomar las riendas, todos nosotros debemos contribuir a la estimulación y participación de los más jóvenes.

Son muchos los obstáculos, pero los viejos arboles necesitan el relevo. Se necesitan los nuevos estímulos, las nuevas ideas, la ingenuidad y el entusiasmo. Los más ancianos continuarán eternamente, sí, con su ejemplo de vida. Y servirán como modelos para el futuro, pero es vital renovar las ideas de concebir, de relacionar, de interrelacionarse, de promover posibilidades aun no desarrolladas.

Renacer sabiendo lo que ahora sé, este es el lema para las nuevos árboles de nuestra comuni-

dad. Esto es un llamamiento, una forma de crear conciencia para activar en los jóvenes la idea de unidad, de comunidad, de ánimo para aprender. Un llamamiento al compromiso, a la fuerza de la colaboración. Los más mayores saben que el regalo es la pasión de descubrir: primero en ellos mismos y después en los otros insospechados recursos que están en el ser humano.

Solo a través de la energía del grupo avanzamos con una identidad preferida, propia, vigorizante. Debemos retar, promover, cuidar, estimular a las nuevas sabias para que asuman la pasión de vivir ilimitados.

Gema Arroyo

NOTICIAS DE CATALUÑA



Conferenciantes. De izquierda a derecha: Dr. Andrés G. Fernández., Dra. Daniela Sanges, Jordi Palà (Presidente) y Alberto Español (Vicepresidente).

Como ya es habitual en nuestra asociación, el pasado mes de Diciembre celebramos las conferencias científicas que siempre tienen lugar previamente a las fiestas navideñas.

En esta ocasión nos acompañó el Dr. Andrés G. Fernández, que es el director de Terapias Avanzadas de Ferrer. Realizó una ponencia titulada: "La colaboración público-privada y las nuevas plata-

formas tecnológicas entre los grandes retos en Biomedicina". Entre otras cosas, nos informó del difícil proceso de creación de un fármaco, que encuentra barreras importantes, no únicamente científicas, sino también financieras. Repasó finalmente los estudios farmacológicos que se están llevando a cabo en el mundo enfocados a nuestras patologías.



Posteriormente, la Dra. Daniela Sanges, Investigadora post-doctoral del grupo de Reprogramación y Regeneración del Centro de Regulación Genómica de Barcelona, presentó la ponencia que llevaba por título: "Reprogramación de células en vivo mediante fusión celular: una nueva vía para la regeneración de la retina". La Dra. Sanges expuso de manera clara y descriptiva todos los avances que su grupo, del que forma parte también la Dra. Pia Cosma, entre otros, está desarrollando con células madre, consiguiendo que la ponencia fuese seguida con interés por todos los asistentes. Sin duda, su gran simpatía y cordialidad ayudaron a que transcurriera el acto en un ambiente muy agradable.

Os remitimos al artículo publicado en el anterior número 45 de la revista VISION si queréis saber más sobre las investigaciones de este grupo.

Por otro lado, queremos destacar que, el 28 de febrero, asistimos al Día Mundial de las enfermedades raras, que tuvo lugar en el recinto modernista del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, en la sala Francesc Cambó, que en 2015 quería rendir homenaje al entorno familiar y amistades pró-

ximas, las vidas de los cuales se ven afectadas diariamente y son los que, día a día, viven y trabajan codo con codo con la persona afectada por una enfermedad rara. El acto estuvo presidido por el Honorable Sr. Boi Ruiz, conseller de salut de la Generalitat de Cataluña, que contó con el respaldo de importantes personalidades del campo de la salud de diversas Instituciones catalanas.

La Jornada se dividió en dos mesas redondas. La primera estuvo dedicada a la investigación y estuvo moderada por el Sr. Jordi Ramentol, CEO de Laboratorios Ferrer. La segunda mesa se centró en el debate que llevaron a cabo los diferentes invitados sobre cómo conseguir más impacto mediático para las enfermedades raras y la investigación en salud. Este debate fue moderado por la Sra. Carme Basté, periodista y vicedecana de la Facultad de Comunicación Blanquerna y; el Dr. Antoni Esteve, presidente de Farmaindustria.

Queremos reconocer desde nuestra asociación el gran trabajo que desarrollan día a día todos aquellos que luchan por hacer visibles las enfermedades raras, por eso les hemos querido dedicar estas líneas.

SOLIDARIDAD: Adhesión circunstancial a la causa o a la empresa de otros.

Así la define el [Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española](#) y así lo hemos vivido en Retina Comunidad Valenciana recientemente.

Cada Navidad, en el departamento "Centro de Servicio al Cliente" de Michelin España Portugal S.A., tienen por costumbre hacer un pequeño mercadillo. A continuación, hacen un sorteo entre todos los integrantes del departamento y, el agraciado, decide a qué entidad dedicar la recaudación del mismo. En esta ocasión, la persona que decidió quiso que nuestra asociación fuera la receptora.

Nuestro agradecimiento es total. Más allá de la cuantía del donativo, por su gesto, porque algo así sale del corazón y eso tiene mucho valor. A ella y a todos los que forman parte del departamento, muchas gracias, y también a Michelin.

De igual modo, desde hace siete años, cada vez que da comienzo la fiesta de "Las Fallas", en la Falla "Barri la Llum" de Xirivella, llevan a cabo un día soli-



dario con alguna causa. En esta ocasión, los afortunados fuimos nosotros, y decimos afortunados porque todos los que forman parte de la falla se volcaron con nosotros; se desvivieron porque tuviéramos todo cuanto necesitamos en el mercadillo solidario que preparamos; contribuyeron en la rifa que realizamos, tanto comprando números como animando a todos los que se acercaron a la falla; nos invitaron a comer; en fin, que no puede haber sino palabras de agradecimiento.

Pero además, para que el mercadillo fuera un éxito, también ayudaron un grupo de voluntarias (Encarni, Ángela, Sarai y Carla) que hicieron las delicias de los más pequeños; el grupo "ASPRONA Timbals"; que es todo un lujo ver como disfrutan ellos y como disfrutamos nosotros con ellos; el "tabalet y la dolçaina" de Marcial Pierres, que amenizaron al grupo de la tercera edad invitado por la falla a comer y; por supuesto, a los socios que aportaron productos que vender, a Cárnicas Serrano que puso el jamón de la rifa, a Coca-Cola que también aportó productos de marketing y a los que estuvieron en el mercadillo.

También constituye solidaridad la buena campaña con la lotería de Navidad, pues son muchas las personas que se esfuerzan en venderla y más las que la compran, contribuyendo con nuestra causa mientras sueñan con la posibilidad de que sean nuestros números los agraciados.

Son muestras de solidaridad que hacen más placentera nuestra labor y que de paso, colaboran al mantenimiento de nuestras actividades.

En otro orden de cosas, y ya que hablamos de actividades, se ha consolidado la costumbre de celebrar una convivencia en otoño, 23 y 24 de noviembre para ser exactos. Esta vez fue en Cullera, donde se visitó su castillo. Dada la proximidad de la localidad de Sueca, se visitó su "Museo del chocolate Comes".

Aprovechando la visita a Valencia del Dr. Enrique J. de la Rosa para ejercer de presidente en un tribunal de tesis, nos concedió la charla titulada



"Distrofias hereditarias de la retina: conocerlas para curarlas." Celebrada en los locales de la Fundación Sistemas Genómicos.

En la charla se explicó la complejidad de las distrofias hereditarias y los abordajes de neuroprotección que intentan desarrollar en el grupo. La neuroprotección puede permitir el tratamiento de los afectados independientemente de la mutación, en tanto en cuanto aún preserven fotorreceptores y un resto de función visual. Pero también es una herramienta para elucidar las bases moleculares y celulares de la patología que aún están muy poco caracterizadas.

Por último, el Dr. De la Rosa presentó algunos de los avances terapéuticos discutidos en ARVO 2014.

De ARPIMUR 1990 a RETIMUR 2015



Este año 2015, RETIMUR está de aniversario. Cumplimos 25 años como asociación. En el año 1990 nace en Cartagena, de la mano de Luis Berrocal, la Asociación de Retinosis Pigmentaria de Murcia (ARPIMUR). Poco después, la asociación entró a formar parte de FARPE. Desde estas líneas me gustaría rendir un humilde tributo a la figura de nuestro fundador, ya difunto, que trabajó duro y sin descanso para que nuestra asociación continuara adelante y no cesara en su actividad, que no es otra que dar soporte a las personas afectadas por Retinosis Pigmentaria y a sus familias, dar a conocer esta patología a la sociedad en general y promocionar la investigación para tratar de conseguir una curación.

La asociación ha pasado por diversas etapas hasta llegar a la actualidad. Hace seis años, el anterior presidente, Juan Antonio Carreño promovió y llevó a cabo un cambio en los estatutos de la asociación para englobar a un mayor número de afectados y familiares, aglutinando todas las distrofias de retina en nuestra asociación. Así, nuestra denominación pasó a ser Asociación de Afectados de la Retina de la Región de Murcia (RETIMUR). Excelente trabajo también.

Y así llegamos a la actualidad. Desde hace unos años, la nueva junta directiva de la asociación trabaja para tratar de dotar a la misma de unos fuertes cimientos que garanticen su continuidad durante muchos años. Para ello, son varias las actuaciones que estamos llevando a cabo, desta-

cando la Jornada Retina Murcia que este año ha celebrado su cuarta edición y que poco a poco se consolida como referente para profesionales, estudiantes y afectados de distrofias de retina en nuestra región.

La entrada en FEDER, la consecución de una sede cedida por el ayuntamiento de Murcia y, sobre todo, la contratación desde el último trimestre de 2014 de una trabajadora social para ofrecer el servicio de información y orientación a afectados y familiares, son otras actuaciones llevadas a cabo y de las que nos sentimos orgullosos.

Para este 2015, la junta directiva de la asociación hemos preparado una serie de actividades para celebrar estos 25 años. Podéis encontrar más información en nuestra web www.retimum.org. Además, y como colofón, esperamos celebrar por primera vez en Murcia, el próximo mes de Octubre, la Jornada FUNDALUCE, lo cual nos colma de satisfacción.

Pero todavía quedan muchos objetivos por lograr, aunque estamos seguros de que con la aportación de nuestros socios, voluntarios y familiares, que forman parte de esta gran familia que ya es RETIMUR, vamos a conseguir todo lo que nos proponamos. Esperamos que allá donde esté Luis, esté también orgulloso de nosotros y en paz.

David Sánchez González
Presidente de RETIMUR

ACTUALIDAD CIENTÍFICA

Santos Ferreira y colaboradores, del centro de Terapias regenerativas de Dresden, Alemania, han publicado un artículo en *Stem Cells*, en el que por primera vez demuestran la posibilidad de restauración de la visión diurna en una cepa de ratones mutados con déficit de fotorreceptores (Cpfl1) usando conos de un modelo transgénico de ratones que contienen sólo conos en sus retinas. Los conos trasplantados en el espacio subretiniano se integraron rápidamente en las retinas del huésped, fueron capaces de desarrollarse y adquirir la morfología de los fotorreceptores maduros, sobreviviendo durante periodos superiores a seis meses. Los registros que se obtuvieron de células ganglionares individuales demostraron la restauración de las respuestas fóticas (visión diurna) en los ratones mutados, demostrando por primera vez la posibilidad de restaurar también dicha visión mediante terapia celular en la retina de un individuo adulto.

**** Da Cruz y colaboradores**, del Moorfields Eye Hospital de Londres, han dado una vuelta de tuerca al uso de la prótesis ARGUS II, y han realizado un experimento en el que los sujetos ciegos con dicha prótesis debían intentar localizar, alcanzar y agarrar un objeto, en este caso un cubo blanco en un marco tridimensional negro. Se hizo el experimento en cuatro versiones, con el ARGUS II encendido y con un puntero

LED en un dedo, encendido o apagado, y con el Argus II apagado y el puntero LED encendido o apagado. Se observó que los sujetos alcanzaban y cogían el objeto con el ARGUS II encendido en un 83% de los casos, sin que hubiera diferencias significativas entre los casos en los que el puntero LED estuvo apagado o encendido. En los casos en los que el ARGUS II estaba apagado, como era de esperar, ninguno de los sujetos fue capaz de localizar el objeto, independientemente de que el puntero LED estuviera encendido o apagado.

Siguiendo con el ARGUS II, el equipo de Sabah y colaboradores, del Instituto de la Visión de la Universidad de La Sorbona, han estudiado la importancia de la posición del ojo en la localización espacial en sujetos ciegos que llevan una prótesis ARGUS II. Estos sujetos portan una cámara y exploran el medio mediante movimientos de barrido de su cabeza, y ya que la cámara y el ojo no están alineados, esto puede causar confusión en la localización espacial de las imágenes generadas por la cámara. Es por esto que el equipo decidió investigar si esta alteración ocurre en los pacientes que llevan esta prótesis, incluso años después de estar implantada, y así, se realizó el estudio en tres pacientes ciegos con RP portadores de un equipo ARGUS II desde hace 4 años. Se grabaron los movimientos de la cabeza y del ojo mientras los



sujetos trataban de localizar objetivos, y se apuntaban las coordenadas hacia donde miraban los sujetos, a los que se les ordenaba orientar su mirada en direcciones predeterminadas, así como al apuntar con sus dedos a determinados puntos luminosos en una pantalla. Finalmente se les pidió a los sujetos que describieran su comportamiento diario al realizar tareas en las que tuvieran que detectar y coger objetos. Se observó una diferente alineación de la cabeza y la mirada en la búsqueda de objetos mediante una búsqueda visual libre. Las coordenadas a las que apuntaban estaban desviadas siempre hacia la posición de la mirada y los pacientes habían desarrollado estrategias para adaptarse a realizar, aun así, movimientos dirigidos por la mirada. Queda claro con este ensayo que los individuos poseen una descoordinación motora-visual y que la posición de los ojos afecta a la percepción espacial de los objetos a través de la imagen generada por el ARGUS II, incluso cuatro años después del implante. Estos resultados abren una vía para posibles protocolos de rehabilitación de dichos pacientes y para mejorar el diseño de las nuevas prótesis de visión artificial.

Siguiendo con los implantes, otro aspecto a tener en cuenta es el daño producido en las estructuras retinianas por el propio implante. Sobre ello han realizado un trabajo Light y colaboradores, del Instituto de Oftalmología de la Universidad de Emory. Ya que los implantes de arrays fotovoltaicos en el espacio subretiniano de los pacientes con RP están diseñados para estimular los residuos del circuito neuronal en respuesta a la luz incidente, recreando, por tanto, la señal que tenían que producir los fotorreceptores dañados o perdidos, la preservación del circuito retinal interno es crucial para el buen funcionamiento y la fidelidad de la señal transmitida a través de las células ganglionares a las zonas receptoras de la corteza cerebral. Así, la pérdida de interneuronas de la retina o el desgarro de la glía al poner el implante podría disminuir, e incluso evitar, la transmisión de la señal producida por el array implantado. Por lo tanto, evaluar la morfología de la retina interna en animales modelo de RP con implantes subretinianos, es un paso importante a la hora de definir la biocompatibilidad y predecir el buen funcionamiento del implante en cuanto a la transmisión de la señal se refiere. Se usaron métodos inmuno-

histoquímicos para comparar cualitativa y cuantitativamente la morfología de la retina interna, antes y después del implante, de dos modelos de arrays en dos modelos de ratones con RP, estudiándose en uno a las 4 semanas del implante y en el otro a las 10-14 semanas del implante, observándose en todos los casos que las estructuras morfológicas de la retina interna se habían preservado sin apenas alteraciones, en especial en lo que se refiere a las células bipolares y las células amacrinas. Tampoco se observaron daños inflamatorios o desgarros en la glía consistentes con el buen funcionamiento de los arrays, que se muestran como implantes seguros en roedores.

**** Isacoff y colaboradores**, del Instituto de Neurociencia Hellen Wills, han logrado restaurar, en parte, la función de la retina en modelos de retinitis en roedores y caninos, mediante la estimulación de un foto-interruptor en células ganglionares de la retina. Lo novedoso de este caso es que, hasta ahora, solo se había conseguido mediante estimulación con luz ultravioleta, poco útil, porque no está dentro del espectro visible. El nuevo foto-interruptor de segunda generación se denomina LiGluR-MAG0, y tiene un espectro de excitación en 460nm (luz verde azulada). Cuando se medía la respuesta mediante ERG múltiple en explantes de células, que expresaban LiGluR-MAG0, se veía que eran capaces de producir estímulos robustos y uniformes en las células ganglionares de la retina y una respuesta robusta, aunque menos uniforme, cuando se usaban células bipolares. Así mismo, se observó que en los ratones modelo de degeneración retiniana, mutados con LiGluR-MAG0, volvían a mostrar el comportamiento innato de evitar la luz y respondían a estímulos luminosos y eran capaces de aprender de patrones lumínicos. Resultados similares se obtuvieron en el modelo canino, abriendo el camino para su posible utilización en ensayos clínicos.

**** Por su parte, Park y colaboradores**, del departamento de Oftalmología de la Universidad de California en Davis, presentan los resultados preliminares de un ensayo clínico en fase I realizado sobre el uso de inyección intravítrea de células autólogas CD34+ en el tratamiento de las enfermedades isquémicas y degenerativas de la retina. Se sabe que las células provenientes de la médula ósea del tipo CD34+ se lo-

calizan fundamentalmente en los tejidos dañados y juegan un papel importante en la reparación de los tejidos, por lo que este ensayo clínico explora la seguridad, así como la posibilidad de uso de estas células, en el tratamiento de las enfermedades degenerativas o isquémicas de la retina mediante su inyección intravítrea. El estudio fue realizado en seis ojos con pérdida irreversible de visión debidas a oclusión de la vena retiniana, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) o Retinosis Pigmentaria (RP). Las células CD34+ fueron obtenidas mediante un separador magnético a partir de aspirados de médula ósea del propio paciente. Después de la inyección intravítrea, se realizaron una serie de mediciones seriadas de parámetros oftalmológicos, como campos visuales (CV), angiofluorescinografía (AGF), electroretinograma (ERG), Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), durante un periodo de seis meses. Se usaron una media de 3,4 millones de células CD34+ en las inyecciones, que fueron bien toleradas, sin que se observasen fenómenos inflamatorios ni de hiperproliferación. La agudeza visual y el ERG no mostraban signos de empeoramiento después de 6 meses de la inyección. Asimismo, el examen clínico no mostró signos de empeoramiento, excepto en los sujetos con DMAE, en los que se observó una leve progresión de la atrofia en ambos ojos, concurrente con una disminución en el ERG y CV. El estudio mediante OCT con óptica adaptada para observar las células en vivo, mostraba cambios sugerentes de incorporación de nuevas células a la mácula de pacientes con DMAE. Este estudio demuestra que es posible por tanto el tratamiento intravítrea con células del tipo CD34+, y que dicho tratamiento es bien tolerado, por lo que puede continuarse con el estudio.

**** Ozaki y colaboradores**, del Departamento de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Hirosaki, presentan un estudio sobre el efecto protector del extracto rico en beta-carotenos (en concreto 9-cis-beta-caroteno) del alga *Dunaliella bardawil*, frente a la degradación de la M-opsina de los conos en cultivos de retina de ratón. La proteína RPE65, del epitelio pigmentario de la retina, juega un papel primordial en el ciclo visual de ojo, ya que su falta, en ratones normales y mutados *rpe65*

(-/-), da lugar a una pérdida de visión por falta de 11-cis-retinal, degradación de la M-opsina y deslocalización de la S-opsina. Muchos estudios anteriores sugieren que el 9-cis-beta-caroteno, precursor del 9-cis-retinal y el todo-trans-retinal, podría tener aplicaciones terapéuticas en la pérdida de visión, y ya que el alga *D. bardawil* tiene un alto contenido en dicho caroteno, podría servir como protectora. Para ello, se hicieron cultivos de copas retinianas de ratones de cepas mutantes de 3 semanas de edad, en medios que contenían o no el alga, durante periodos que oscilaron entre las 6 horas y los 4 días y se observó la localización de la M-opsina, mediante inmunohistoquímica, y la expresión de M-opsina, S-opsina y Rodopsina, mediante western blot. En el cultivo procedente de ratones mutados *rpe65*(-/-), se observó una menor disminución de los niveles de M-opsina en los cultivos con la presencia del alga, en comparación con los cultivos sin alga, y no se apreciaron cambios significativos en la expresión de la S-opsina o la rodopsina, lo que muestra un potencial terapéutico de dicha alga en la degeneración retiniana debida a mutaciones en RPE65, como son un tipo de amaurosis congénita de Leber y un tipo de retinosis pigmentaria.

Ensayos clínicos en marcha

En Europa (clinicaltrials.eu):

Actualmente hay 6 en curso: 3 Italia (2 factores neurotróficos, 1 sintético, para estudios de seguridad), 1 en España (melatonina, sueño en pacientes con RP), 2 multinacionales (continúan en GB), de seguridad de derivados sintéticos.

En EEUU (ClinicalTrials.gov):

Actualmente hay 34 en curso: 3 tratamientos con suplementos dietéticos, 3 tratamientos con terapia génica, 3 tratamientos con productos biológicos, 1 tratamiento con droga sintética, 4 tratamientos con células madre (3 de origen medular y uno con células retinianas), 5 estudios sobre los genes responsables, 1 estudio en busca de marcadores biológicos, 1 sobre seguridad de implantes subretinianos, 5 estudios sobre el Argus II, 1 estudio relativo al IRIS 1, 5 estudios para el desarrollo de pruebas de diagnóstico clínico (1 de perimetría subjetiva, 2 de imágenes de alta resolución del ojo, 1 de test de baja visión, 1 de OCT alta resolución).

Estudio de las Distrofias de Retina ligadas al Cromosoma X y otras DR. Caracterización Clínica y molecular mediante nuevos abordajes metodológicos e identificación de nuevas regiones candidatas

Ávila Fernández A^{1,2}, Sánchez Alcudia R^{1,2}, Blanco Kelly F^{1,2}, Corton M^{1,2}, Fernández San José P^{1,2}, López Molina MI^{1,3}, García Sandoval B^{1,3}, Riveiro Álvarez R, Ayuso C^{1,2*}

¹Servicio de Genética. Hospital Universitario Fundación Jimenez Díaz, (IIS-Fundación Jimenez Díaz, UAM) Madrid

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII, Madrid

³Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Fundación Jimenez Díaz, (IIS-Fundación Jimenez Díaz, UAM) Madrid

*Autora de correspondencia

RESUMEN

Las distrofias hereditarias de la retina (DR) son un conjunto de enfermedades degenerativas y generalmente progresivas, causadas por la afectación primaria de los fotorreceptores. Afectan a 1 de cada 3.000 personas, por lo que se encuentran englobadas entre las denominadas "enfermedades raras" [Wright *et al.*, 2010].

Sus tres características más sobresalientes son su carácter hereditario, la evolución progresiva y no tener, en el momento actual, un tratamiento ni paliativo ni curativo, por lo que conducen a la pérdida parcial o total de la visión [Rivolta *et al.*, 2002].

Las DR presentan una elevada heterogeneidad clínica y genética. Actualmente hay descritos un total de 272 loci y 232 genes asociados a este grupo de patologías [RetNet]. Aún así, éstos son capaces de explicar sólo el 50% de los casos. Esta heterogenei-

dad dificulta enormemente el manejo de los pacientes, especialmente la confirmación precisa de su diagnóstico [Wright *et al.*, 2010].

La Retinosis Pigmentaria (RP) es la DR más común, constituyendo del 85 al 90% de todos los casos. Al igual que el resto de las DR, es una enfermedad monogénica que puede ser heredada como autosómica recesiva (39%), autosómica dominante (12%) o ligada al cromosoma X (4%). La RP puede presentarse además de forma esporádica (41%). El 4% restante corresponde a las familias afectadas de RP las cuales no pueden ser clasificadas en ninguno de los grupos anteriores [Ayuso *et al.*, 1995].

El grupo de Genética y Genómica de Enfermedades Raras y Complejas del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), perteneciente al Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfer-

medades Raras (CIBERER), está formado por profesionales con amplia experiencia en proyectos de investigación, fundamentalmente coordinados y de carácter traslacional. Sus resultados contribuyen al estudio de numerosas patologías hereditarias y son clave para la actividad clínica (diagnóstico y prevención de enfermedades genéticas). Su amplia experiencia, más de 25 años en el campo de las enfermedades oftalmogenéticas, se ha visto reflejada en numerosas publicaciones científicas.

El proyecto financiado por Fundaluce, en la convocatoria Ayudas a la Investigación 2010, titulado "Estudio de las Distrofias de Retina ligadas al Cromosoma X y otras DR: a) Caracterización Clínica y molecular mediante nuevos abordajes metodológicos; b) Identificación de nuevas regiones candidatas" tuvo por objetivo caracterizar clínica y genéticamente las familias españolas con formas dominantes de RP (adRP), otras DR dominantes (Distrofia Macular - adDM), y formas ligadas al cromosoma X: retinosis pigmentarias (xLRP) y Coroideremia (CHM), mediante la incorporación de las nuevas técnicas disponibles, entre las que destacan los arrays de hibridación genómica comparada (a-CGH) y la secuenciación masiva (NGS). Además, se incorporaron al estudio los análisis de ligamiento mediante el uso de arrays de genotipado de genoma completo y la secuenciación de exoma completo con el fin de identificar nuevas regiones y/o genes candidatos.

En el estudio se seleccionaron un total de 457 familias españolas sin caracterizar de los tipos clínicos y genéticos señalados, agrupadas de la siguiente forma: 207 adRP, 131 adDM y 119 xLRP/CHM. El 40% (181/457) de las familias pudieron ser caracterizadas mediante la utilización de las distintas técnicas.

Se realizó un análisis mutacional del gen *RHO* en las familias dominantes y un análisis de correlación genotipo-fenotipo. En total, 42 de las 200 familias españolas adRP estudiadas (21%) presentaban mutaciones en el gen *RHO*, detectándose 27 mutaciones diferentes en este gen, siete de ellas no reportadas. Se pudo establecer la correlación genotipo-fenotipo con los datos clínicos de

107 pacientes afectados. La mutación más frecuente p.Pro347Leu, responsable de 4,5% (9/200) de todas las familias adRP mutadas, se asoció con un fenotipo de RP difusa de aparición temprana y progresión severa [Fernández-San José *et al.*, 2015].

Para el estudio de las formas dominantes, se puso a punto y se validó un panel de secuenciación masiva (NGS) de 73 genes (*Haploplex Agilent Technologies*) asociados a RP. Esta estrategia permitió la detección de la mutación responsable de la patología en el 27% (16/59) de las familias adRP, dando lugar a la identificación de 17 mutaciones, 11 nuevas, en los genes *GUCA1B*, *IMPDH1*, *PRPF31*, *PRPH2*, *RP1*, *RP2* y *RPGR*. Gracias a este abordaje se pudo realizar una reclasificación clínica o genética en 3 casos, contribuyendo así a un mejor manejo clínico y aun beneficio para los pacientes y sus familias [Fernández-San José *et al.*, 2015].

Además, se realizó la secuenciación de exoma completo (WES) en 7 familias con diagnóstico clínico de adRP. Dicha tecnología permitió la caracterización del 71% de las familias, identificándose nuevas mutaciones en los genes *PRPF31*, *C1QTNF5* y *RPGR*, y dando lugar al establecimiento de dos nuevas asociaciones genotipo-fenotipo (asociación entre RP y el gen *PRPS1* [Almoguera *et al.*, 2014] y un nuevo mecanismo mutacional (deleción de un gen completo) (Almoguera *et al.*, manuscrito en revisión).

El estudio de xLRP y CHM se realizó con diversos abordajes metodológicos, secuenciación completa de los genes implicados, análisis por NGS con el panel de 73 genes y WES. Hasta el momento se han caracterizado un 69% de los casos. Para el caso de la CHM se han aplicado técnicas moleculares de cribado mutacional mediante secuenciación de ADN, análisis de ARN, estudios de ligamiento y análisis de reordenamientos genómicos mediante cariotipo y array CGH. Los resultados de estos estudios mutacionales serán objeto de una próxima publicación (Sánchez-Alcudia *et al.*, manuscrito en preparación).

A modo de resumen, mediante al análisis exhaustivo de 457 familias españolas usando distintas técnicas se ha podido caracteri-

zar el 42% de las familias adRP, el 35% de las adDM y el 69% de las xLRP y CHM. La aproximación coste-eficiente resultó ser, para las formas dominantes de DR, el panel de genes mediante NGS, siendo ésta una herramienta rápida, precisa y con **validez analítica** (sensibilidad y especificidad 100%) y **clínica** (27%). Para las formas ligadas al cromosoma X lo fue el estudio de secuenciación seguido de técnicas específicas [Sánchez-Alcudia *et al*, 2014].

Ambas estrategias, NGS y WES, permitieron la reclasificación clínica y genética (**utilidad clínica**) en algunos de los casos, resultando de gran importancia en la estimación del riesgo de recurrencia y en el asesoramiento genético de las familias.

Como conclusión final de este trabajo se puede afirmar que las nuevas técnicas de secuenciación masiva son una herramienta rápida y eficaz para el estudio en este tipo de enfermedades genéticamente heterogéneas, permitiendo la identificación de nuevas causas genética tras el estudio simultáneo de un elevado nº de genes. Todo ello permite ofrecer al paciente un diagnóstico clínico más preciso, en algunos casos un pronóstico más afinado de la evolución de la enfermedad y un adecuado asesoramiento genético a las familias. Además, la caracterización genética de los pacientes hace que sea posible su futura inclusión en ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

- Wright, A.F., Chakarova, C.F., Abd El-Aziz, M.M. and Bhattacharya, S.S. Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. *Nat Rev Genet*, 11, 273-284.

- Rivolta, C., Sweklo, E.A., Berson, E.L. and Dryja, T.P. (2000) Missense mutation in the USH2A gene: association with recessive retinitis pigmentosa without hearing loss. *Am J Hum Genet*, 66, 1975-8.

- Retinal Information Network (RetNet): <https://sph.uth.edu/retnet/>. Consultado el 20 de abril de 2015.

- Ayuso C, Garcia-Sandoval B, Najera C, Valverde D, Carballo M, Antiñolo G. Retinitis pigmentosa in Spain. The Spanish Multicentric and Multidisciplinary Group for Research into Retinitis Pigmentosa. *Clin Genet*. 1995 Sep;48(3):120-2.

- Fernandez-San Jose P1, Blanco-Kelly F, Corton M, Trujillo-Tiebas MJ, Giménez A, Avila-Fernandez A, Garcia-Sandoval B, Lopez-Molina MI, Hernan I, Carballo M, Riveiro-Alvarez R, Ayuso C. Prevalence of *Rhodopsin* mutations in autosomal dominant Retinitis Pigmentosa in Spain: clinical and analytical review in 200 families. *Acta Ophthalmol*. 2015 Feb;93(1):e38-44.

- Fernandez-San Jose P, Corton M, Blanco-Kelly F, Avila-Fernandez A, Lopez-Martinez MA, Sanchez-Navarro I, Sánchez-Alcudia R, Perez-Carro R, Zurita O, Sanchez-Bolivar N, Lopez-Molina MI, Garcia-Sandoval B, Riveiro-Alvarez R, Ayuso C. Targeted next generation sequencing improves the diagnosis of autosomal dominant Retinitis Pigmentosa in Spanish patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Feb 19. IOVS-14-16178.

- Almoguera B, He S, Corton M, Fernandez-San Jose P, Blanco-Kelly F, López-Molina M, García-Sandoval B, Del Val J, Guo Y, Tian L, Liu X, Guan L, Torres RJ, Puig JG, Hakonarson H, Xu X, Keating B, Ayuso C. Expanding the phenotype of PRPS1 syndromes in females: neuropathy, hearing loss and retinopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec 10;9(1):190.

- Sánchez-Alcudia R, Cortón M, Ávila-Fernández A, Zurita O, Tatu SD, Pérez-Carro R, Fernandez-San Jose P, Lopez-Martinez MÁ, del Castillo FJ, Millan JM, Blanco-Kelly F, García-Sandoval B, Lopez-Molina MI, Riveiro-Alvarez R, Ayuso C. Contribution of mutation load to the intrafamilial genetic heterogeneity in a large cohort of Spanish retinal dystrophies families. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Oct 23;55(11):7562-71.

La física está detrás de las moscas flotantes que creemos ver delante del ojo

Gonzalo López Sánchez / Madrid día 14/04/2015 - 17.12h

Tienen una forma y un tamaño muy variable. Estas sombras aparecen más a medida que se envejece.

Hay quien dice que el alma se refleja en la mirada, pero sería más riguroso decir que es el sistema nervioso lo que se ve a través de los ojos. Quizás las ideas no radian como puntos de luz en las pupilas, como decía Bécquer, pero a través de ellas **el encéfalo registra el mundo que le rodea**. Y lo hace a través de unas «máquinas» muy refinadas que permiten enfocar las imágenes, adaptarse a las condiciones de iluminación o mantener su temperatura a pesar de los rayos de sol usando un sistema parecido al de un radiador. Pero hasta el globo ocular tiene sus pequeños defectos.

Uno de ellos son las llamadas moscas flotantes o miodesopsias, unos grumos o sombras que **pueden verse en el campo visual cuando miramos un fondo claro** y homogéneo, como puede ser el cielo. Aparecen cuando ciertas moléculas se aglutinan y apelmazan en el interior del ojo y se interponen con los rayos de luz que llegan a la retina, una capa sensible a la luz y encargada de mandar la información al sistema visual. Más o menos de forma parecida a lo que ocurre cuando alguien se levanta de la butaca de un cine y se ve su sombra en la pantalla.

«Las moscas son pequeños grumos que aparecen con el paso del tiempo en el humor vítreo, una gelatina que rellena el interior del ojo», explica **Jordi Monés**, médico oftalmólogo y retinólogo y director del Instituto de la Mácula y de la Retina. «Se trata de un fenómeno habitual que, de entrada, no hay que tratar nunca».

Ese humor vítreo es básicamente una solución compuesta por un **99% de agua, pero hay otros componentes como sales, proteínas y un puñado de células** que a veces pueden llegar a enturbiar la visión cuando se interponen con los rayos de luz. Toda esta gelatina, recubierta por una membrana, normalmente separa la parte delantera del ojo, en la que se encuentra la lente que nos permite enfocar (cristalino), y la parte trasera, en la que está la retina.

Según explica el oftalmólogo, **es normal tener moscas** y no hay que preocuparse demasiado por ellas, puesto que generalmente basta para mirar hacia otro lado para deshacerse de ellas y casi nunca son visibles. Sin embargo, **a veces pueden aparecer muchas y al mismo tiempo** que unos destellos luminosos que antes no estaban ahí.

Mayor riesgo en los miopes

«En esos casos podemos estar ante un **desprendimiento del vítreo y es imprescindible acudir al oftalmólogo**», destaca el doctor Monés. Según explica, la membrana que recubre el interior del ojo puede llegar a desprenderse en la parte posterior con el paso del tiempo, y especialmente en personas miopes, «en las que los ojos son más largos y grandes y las capas están estiradas y son más delgadas y frágiles». Esto puede tirar de la retina y provocarle daños que conlleven problemas de visión.

Si no ocurre así, basta con **acudir al oftalmólogo una vez cada dos años para someterse a una revisión**. Sin embargo, el doctor reconoce que ciertos pacientes están dispuestos a someterse a operaciones muy invasivas para eliminar las moscas flotantes: «Considero que las miodesopsias no se tienen que operar salvo que provoquen muchas molestias, porque hay un riesgo de provocar un desprendimiento de retina y otras complicaciones nada despreciables».

Con moscas volantes o sin ellas, no podemos percibir el negro puro ni siquiera al cerrar los ojos en la habitación más oscura. En lugar de eso se percibe un fondo de destellos luminosos muy sutiles y, cuando una luz intensa ha deslumbrado al ojo momentos antes, **una imagen quemada permanece en el campo visual durante minutos**. Y, si ni siquiera la oscuridad está a nuestro alcance, resulta que el sistema visual puede generar ilusiones ópticas capaces de confundirnos. Teniendo en cuenta todo esto, se puede decir que es cierto que los ojos sanos tienen algunos defectos, pero probablemente sean tan perfectos como necesitamos.



FARPE: Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España

C/ Montera, 24 - 4ºJ 28013 Madrid. Tel. 915 320 707- Fax: 915 222 118

E-mail: farpe@retinosisfarpe.org Web: www.retinosisfarpe.org

Presidente: Germán López Fuentes



Fundaluce: Fundación Lucha Contra la Ceguera

C/ Montera, 24 - 4ºJ 28013 Madrid Tel. 915 320 707- Fax: 915 222 118

E-mail: fundaluce@retinosisfarpe.org Web: www.retinosisfarpe.org

Presidente: Germán López Fuentes



Retina International

Ausstellungsstrasse 36, CH-8005 Zürich (Suiza)

Tel.: +41 (0)44 444 10 77 Fax: +41 (0)44 444 10 70

E-mail: cfasser@e-link.ch Web: www.retina-international.org

Presidenta: Christina Fasser



Asociación Andaluza de Retinosis Pigmentaria (AARP)

Resolana, 30 (Edif. ONCE) 41009 Sevilla

Tel.: 954 901 616 - Ext. 351 - Directo 954 370 042

E-mail: asociación@retinaandalucia.org Web: www.retinaandalucia.org

Presidente: Audifacio Reyes Fálder



Asociación Retina Asturias

C/ México, s/n - Esquina C/Chile, 12bajo, 33011, Oviedo–Asturias

Tel.: 984 840 330

E-mail: asturias@retinosis.org Web: www.retinosis.org

Presidente: Andrés Mayor Lorenzo



Asociación de afectados por Retinosis Pigmentaria de la Comunidad Canaria (AARPCC)

Avda. Primero de Mayo, 10 (Edif. ONCE)

35002 Las Palmas de Gran Canaria

Tel.: 928 932 552/ Móvil: 650 883 390 - Fax: 928 364 918

E-mail: asociacion@canariasretinosis.org y german@canariasretinosis.org

Web: www.canariasretinosis.org

Presidente: Germán López Fuentes



Asociación de Castilla–La Mancha de Retinosis Pigmentaria

Centro Municipal de Asociaciones. C/ Doctor Fleming 12-2º

02004 Albacete Tel.: 967 221 540

E-mail: manchega81@hotmail.com

Presidenta: Concepción Gómez Sáez

Asociación Castellano Leonesa de Afectados por Retinosis Pigmentaria (ACLARP)

C/ Dos de Mayo, 16, Pasaje de la Marquesina (Edif. ONCE)
47004 Valladolid Tel.: 983 394 088 Ext 117/133 Fax. 983 218 947
E-mail: frbarcenilla@gmail.com
Presidente: Félix Román Barcenilla



Associació d'afectats per Retinosis Pigmentaria de Catalunya (AARPC)

C/ Sepúlveda, 1, 3ª Planta (Edif. ONCE) 08015 Barcelona
Tel.: 932 381 111 E-mail: aarpc88@virtualsd.net Web: www.retinosiscat.org
Presidente: Jordi Pala Vendrell



Asociación Extremeña de Retinosis Pigmentaria (AERP)

C/ Alhucemas, 44, 06360 Fuente del Maestre - Badajoz
Tel.: 659 879 267
Presidenta: Purificación Zambrano Gómez
E-mail: retinosis.extremadura@hotmail.com



Asociación Gallega de Afectados por Retinosis Pigmentaria (AGARP)

C.M.A. "Domingo García Sabell" Pl. Esteban Lareo, bloque 17 - sótano 2ª fase
Polígono de Elviña 15008 A Coruña
Tel.: 981 240 875 E-mail: galicia@retinosis.org Web: www.agarp.org
Presidenta: Rocío Barral



RETIMUR - Asociación de Afectados de Retina de la Región de Murcia

Plaza San Agustín, 1 A (Edif. ONCE), 30005 Murcia
Teléfono: 659 60 22 86
E-mail: info@retimur.org, Web: <http://www.retimur.org>
Presidente: David Sánchez González



Retina Comunidad Valenciana

Avda. Barón de Cárcer, 48 - 7º-J, 46001 Valencia
Teléfono/Fax: 963 511 735 Móvil: 608 723 624
E-mail: info@retinacv.es Web: www.retinacv.es
Presidenta: María de la Almudena Amaya Rubio



Asociaciones en Latinoamérica

Fundación Argentina de Retinosis Pigmentaria

San Lorenzo 4082000 San Miguel de Tucumán, Tucumán-Argentina
Tel./Móvil: 54 381 4353747 54 381 154642547 E-mail: retinosisp@hotmail.com
Presidente: Francisco Albarracín





Fundaluce
FUNDACIÓN LUCHA CONTRA LA CEGUERA



**“Ver es nuestra ilusión,
potenciamos
la investigación”.**