

# **Conferencia Anual Retina Reino Unido (UK) 2021**

---

# Conferencia Anual Retina Reino Unido (UK) 2021

---

Como cada primavera la Asociación Retina Reino Unido celebró su reunión anual de actualización en investigación para personas afectadas y sus familias en Enfermedades hereditarias de la Retina (IRD por sus siglas en inglés). Isabel Faixo, óptica-optometrista y colaboradora de Acción Visión España participó en esta sesión online que te traducimos en esta entrada.

Para cualquier consulta contacta con nosotros a través de:

- Telefono del ojo 900 900 505
- E-mail: [consultas@esvision.es](mailto:consultas@esvision.es)
- Whatsapp: 722612266

Los temas fundamentales de la jornada fueron los siguientes (pincha en el apartado para ir directamente a la información):

## [1. ¿Cómo te puede afectar la Genética?](#)

[¿Cuál es el papel de un asesor genético?](#)

[¿Por qué tanto revuelo con la genética?](#)

[¿Qué es Genomics? ¿Por qué ha cambiado de genetic a genomics?](#)

NHS y Genomics

El Genoma Humana

Comprendiendo los Genes

Retinosis Pigmentaria (RP) y Test Genético

[¿Por qué no siempre podemos encontrar el gen defectuoso?](#)

[Herencia genética](#)

[Tipos de herencia más comunes](#)

Test genéticos

[Test Genético para las familias](#)

[Cómo obtener el test genético o más información](#)

RESUMEN

2. Genética de las distrofias retinianas y modelos de células madres de pacientes para testar potenciales terapias

IRD: Distrofias Hereditarias de Retina

Variaciones genéticas que perturban el código genético

Consortio del las Distrofias de Retina en el Reino Unido (UK)

Moorfield Eye Hospital en Londres

¿Cómo descubrir nuevas oportunidades en genética y en genómica para las Distrofias hereditarias de retina? ¿Cómo las variantes estructurales pueden causar Retinosis pigmentaria?

RESUMEN

### 3. Novedades sobre la investigación de las Distrofias Hereditarias de Retina

Conocimientos básicos para entender las novedades de investigación y tratamientos que se están llevando a cabo en las IRD

Terapias de las Fases iniciales de la enfermedad

Limitaciones actuales de Terapias para prevenir la pérdida de visión

¿Qué estrategia de tratamiento debemos plantear con los pacientes que no sabemos la causa de su enfermedad?

Terapias en Fases más avanzadas o finales de la enfermedad

CONCLUSIONES

## **1. ¿Cómo te puede afectar la Genética?**

---

***Georgina Hall - Asesora Consejera en genética  
Manchester Genomic Centre***

### **¿Cuál es el papel de un asesor genético?**

Los asesores genéticos normalmente suelen trabajar en hospitales y clínicas oftalmológicas junto a los genetistas y oftalmólogos.

Su objetivo es:

- Ofrecer información sobre las condiciones genéticas
- Ayudar a las personas a entender su condición genética

- Ayudar a entender la genética y herencia, y saber quien en la familia pudiera estar en riesgo
- Informar sobre los test genéticos, que suponen e interpretación de los resultados
- Ayudar a las familias a tomar decisiones según el resultado del test genético
- Informar y comunicar a la familia u otros miembros de la familia sobre la condición genética.
- Ofrecer apoyo e información.

### ¿Por qué tanto revuelo con la genética?

Los genes impactan a nuestra salud en muchas formas, causan diferentes factores de riesgo en enfermedades comunes, y sabiendo más sobre genética, seremos capaces de ofrecer mejores tratamientos y entender cómo responden ciertas personas a ciertos tratamientos. A esto lo denominamos medicina personalizada.

La genética también ha llegado a ser planteada como una "enfermedad rara". Pero si agrupamos todas las "enfermedades raras", se ha calculado que 1 de cada 17 personas padece alguna de ellas, así que es bastante común.

En 1990, se empezó el primer proyecto de Genoma Humano. Se creó un enorme Consorcio internacional, y tardaron entre 12 y 13 años en secuenciar y escribir por completo el primer genoma humano (2003). El proyecto costó 2,7 billones de dólares.

En estos últimos 20 años ha habido un increíble y enorme avance; y ahora sólo se tarda aproximadamente una semana en secuenciar el genoma humano, costando alrededor de 1000 dólares.

### ¿Qué es Genomics? ¿Por qué ha cambiado de genetic a genomics?

Un gen es una instrucción individualizada. La Genética es la codificación de estas instrucciones.

Ahora sabemos realmente que el genoma humano es el código genético completo (AND)

Sólo el 2% del genoma codifica nuestros 20.000 genes

¿Qué ocurre con el 98% del genoma restante que no codifica ningún gen?

Al principio se los clasificó de basura, pero se ha visto que si tienen una función importante; de regulación, de control.

Es por eso que ahora se habla de Genomics, hay mucho más que la parte de codificación de los genes (Genética).

### NHS y Genomics

NHS se refiere al Servicio Nacional de Salud de Reino Unido.

En 2014 NHS realizó una inversión enorme en Genomics con el proyecto llamado: *100.000 Genome*. Fue todo un suceso que duró 5 años. El objetivo era lanzar un directorio de Laboratorios Genomic. Se lanzaron en Febrero 2021 con el nombre de "Genomic Laboratory Hub". El objetivo de centralizar los test

genéticos ha sido para centralizar el financiamiento y asegurar que las personas con condiciones genéticas pudieran acceder a él en cualquier centro de Lab Genomic del NHS.

También se espera que esto permita una mayor integración de la tecnología en nuevos tests como la secuencia del genoma completo y secuencias de exomas rápidos.

## **El Genoma Humana**

El genoma completo está compuesto por 3 billones de pares de letras (ACGT). Tenemos un genoma completo en cada célula de nuestro cuerpo.

Para haceros una idea, científicos de Manchester decidieron representar este genoma completo en libros, del que resultó ser una librería de 126 volúmenes de libros, de los cuáles el cromosoma 1 ocupaba 10 volúmenes, y el cromosoma Y, 1 volumen. Si abrimos los libros, están llenos de letras (ACGT) con tamaño 4(4 font), para daros una idea de lo enorme que es el genoma humano.

Las "Next Generation Sequencing" son unas máquinas que permiten a la Química y Biología secuenciar el genoma humano completo en aproximadamente 1 semana.

## **Comprendiendo los Genes**

DNA código genético, formado por A's, C's, G's, T's. El código genético, codifica básicamente una proteína en particular, las proteínas están hechas de aminoácidos, y cada proteína tiene una función en nuestro cuerpo. Existen muchas con el objetivo de desarrollarnos correctamente y estar sanos. Por ejemplo pueden haber proteínas que necesitamos como enzimas, proteínas que necesitan hacer células en la estructura celular, para envolver proteínas. Secuenciar un código de ADN, significa leerlo y compararlo con uno de referencia correcto, y ver donde está la diferencia con el de referencia. Si encontramos diferencias se denominan variantes. A posteriori se deberá estudiar el por qué de la alteración, por qué el gen está causando esta condición.

## **Retinosis Pigmentaria (RP) y Test Genético**

Existen más de 200 genes causantes de las RP y Distrofias retinianas. Con la nueva máquina "Next Generation Sequencing", se pueden secuenciar muchos ADN al mismo tiempo, y permitirnos encontrar más efectivamente los genes que están defectuosos a Panel Genético

Los test genéticos para las RP siempre implican un panel genético, donde se busca la diferencia en el código genético y así encontrar el que no funciona correctamente.

Es importante utilizar el panel genético para las RP y distrofias retinianas, para que los doctores puedan interpretar qué tipo de RP puede ser, ya que las características clínicas pueden ser bastante similares en genes diferentes.

## ¿Por qué no siempre podemos encontrar el gen defectuoso?

Porque puede que todavía no hayamos descubierto todos los genes que puedan causar las RP (el panel genético tiene de momento 176 genes en él)

A lo mejor podemos encontrar una variante (algún pequeño cambio en el código genético) que no podemos interpretar a variante con significado incierto. Podemos principalmente testar las partes del código genético (las que hacen las proteínas), por lo tanto todavía hay: 98% del genoma que no es codificable, y tenemos mucho que aprender para que sirven estas partes de ADN.

## Herencia genética

Nuestros genes están en cada una de nuestras células de nuestro cuerpo. Están empaquetadas en Cromosomas (hay 2 copias de cada uno de los cromosomas) Los cromosomas vienen en pares. Se los nombra según tamaños; el cromosoma número 1 es el más grande, y el cromosoma 22 el más pequeño. El 23 par es el cromosoma del sexo (XX, XY).

Tanto niños como niñas tienen los mismos cromosomas del 1 al 22.

El ADN (cromosoma) es copiado cada vez que la célula se divide; una copia de cada par va al esperma y una copia de cada par al óvulo, así cuando el espermatozoide y óvulo se juntan, tienen un set completo.

A veces el copiado no es perfecto y esto puede ser debido:

- por condición hereditaria (la más común)
- se inicia por primera vez provocando una nueva mutación: Variante Novo

## Tipos de herencia más comunes

- Autosómico Dominante
- Autosómico Recesivo
- Recesivo ligado-X

Autosomes son los cromosomas 1-22 (tanto niños como niñas), y en el Ligado-X significa que el gen defectuoso está en el cromosoma X.

Diferencia entre dominante y recesivo:

Recesivo: Para causar la condición genética ambas copias tienen que ser erróneas. Si se tiene una copia normal y otra errónea, la normal compensará; serás portador de la enfermedad pero no la sufrirás.

Dominante: Para causar la condición genética, sólo es necesaria una copia errónea.

## Test genéticos

¿Por qué es útil hacerse un test genético?

- Para tener una respuesta definitiva
- Saber el patrón hereditario, y saber quien en la familia puede estar en riesgo de padecerlo
- Poder tener opciones para hacer pruebas genéticas en la familia

Hay mucha investigación en terapias y tratamientos para genes causantes de las RP. Si sabemos cuál es el gen causante, podremos saber si hay tratamiento o terapia para ello.

¿Es siempre útil el test genético? A veces puede no ser útil:

- Puede no dar una respuesta definitiva
- Puede ofrecer una respuesta incierta
- Puede ofrecer una complicada o inesperada respuesta
- Puede no contestar a nuestras preguntas: ¿cuándo perderé mi visión? ¿Perderé mi visión? ¿Qué visión tendré en 5 años?

## Test Genético para las familias

1. Para confirmar el test diagnóstico del paciente con disfunción de un gen , a veces se debe hacer prueba genética a los familiares. A este tipo de test se le llama "Segregación". Es más común en genes recesivos, pero puede que a veces se quiera hacer en otros tipos de patrones de herencia para tener evidencia si la variante está segregando una condición retiniana en la familia.

2. Cuando sabemos cuál es el gen que causa la disfunción, se puede querer hacer el test a los familiares por otras razones

- Saber si los familiares son portadores
- Los familiares a veces quieren saber los riesgos que puede comportar pasar el gen a sus hijos o poder desarrollar ellos mismos la enfermedad.

Este test genético debe ser realizado en una clínica genética, y con apoyo de asesores genéticos para poder ofrecerles soluciones.

## Cómo obtener el test genético o más información

Puedes ser referido a:

- Especialista oftalmológico
- Clínica genética de ojos
- Consejero /asesor genético

Tienes que pedir prescripción a tu oftalmólogo o a tu médico de familia.

En UK, es accesible en los Genomic Laboratory Hub por todo el país.

Tener en cuenta:

- Hay listas de espera debido a la situación del Covid.
- Puede pedir cita por video o teléfono
- Los test genéticos tardan entre 4-6 semanas para poder analizarlos e interpretarlos, y a veces incluso más.

## RESUMEN

El Servicio Nacional de Salud (NHS) está dirigiendo la inclusión de genomics en las clínicas, para aumentar la accesibilidad a pacientes con condiciones genéticas. Centralizando los fondos hará que sea más equitativo el acceso para todos (empezó Feb 2021)

El papel del asesor genético es apoyar a las familias.

Retos en la genetic:

- Aumentar el conocimiento y ofrecer formación a los oftalmólogos para que sean conscientes de ofrecer el test genético.
- Desarrollar trabajo nacional para ayudar a los Asesores genéticos a interpretar los resultados genéticos
- Expandir el test del genoma completo

## 2. Genética de las distrofias retinianas y modelos de células madres de pacientes para testar potenciales terapias

---

***Prof. Alison Hardcastle***  
***UCL Instituto de Oftalmología***

### **IRD: Distrofias Hereditarias de Retina**

Hay una enorme heterogeneidad fenotípica en las distrofias hereditarias de retina (IRD).

Se caracterizan por la edad en que aparecen, gravedad de la condición y patrón de pérdida visual.

Algunos ejemplos son;

- Amaurosis Congénita de Leber ( inicio temprano de la condición que afecta a ambos fotorreceptores; conos y bastones)
- Retinitis Pigmentaria (afecta predominantemente a los bastones pero pueden también afectar a los conos en la fase final de la condición)
- Distrofias de los conos

La totalidad de la variación de estas distrofias, se define según que tipos de células han sido afectadas primeramente. También se deben incluir otras células de la retina como las del epitelio pigmentario de la retina.

También tenemos una enorme heterogeneidad genética que nos hace reflexionar sobre la complejidad de la biología y función de la retina en como percibimos la luz y el mundo.

Identificación de los genes causantes de las IRD -Progreso realizado en las últimas décadas:

- En 1990 fue descubierto el primer gen; el gen redoxin causante de la retinosis pigmentaria
- Alrededor del 2003 fue completada la secuencia del genoma humano. Durante ese período el UCL Instituto Oftalmológico se centraba en la investigación de la clonación y secuenciación del Cromosoma X.
- Entre 2009 y 2012 , hubo una nueva revolución en tecnología con la máquina " Next Revolution Sequencing" que empezó con el

descubrimiento de la secuencia completa del exoma y después del genoma humano.

Hemos pasado de no tener conocimiento de ningún gen que causara esta condición a actualmente saber que hay 271 genes implicados en los distintos tipos de IRD.

### **Variaciones genéticas que perturban el código genético**

Si pensamos en un gen como una frase y esta está hecha de palabras de tres letras (que es como codifica el código genético a las proteínas, las 3 letras como los aminoácidos);

Hay varias opciones de cómo se puede perturbar el código genético:

1. Cambiando simplemente una letra, se ha cambiado una letra en el ADN del código genético, y aunque continúe siendo una frase con sentido, es incorrecto.
2. Si se pierde una letra, ya no tenemos una frase con sentido alguno
3. Si se añade una letra, la frase tampoco tiene ningún sentido
4. Se cambia una letra, y el código genético lo lee como un punto final (.), por tanto tampoco hay frase aquí.

Con este ejemplo se puede ver cuán dañino resulta ser para el código genético, el simple hecho de cambiar una letra en el genoma humano.

Ha habido un avance increíble con el "Next generation sequencing" (poderoso computador para procesar datos e interpretar resultados)

Pero ¿cuál es la variante en el genoma humano que causa el daño en el funcionamiento de la retina?

Hay 25.000 diferencias entre 2 individuos distintos, en la secuencia de genes, y esto sólo representa el 2% del genoma humano.

En la secuencia de la totalidad del genoma humano, hay 3 mil millones de nucleótidos. Esto hace que sea un desafío enorme al haber 5 millones de diferencias o variaciones en la secuencia de dos humanos distintos.

Se ha conseguido encontrar 270 genes implicados en las distrofias hereditarias de retina, pero sin embargo, todavía persisten alrededor de un 40% de casos que no pueden ser resueltos al realizarse el test genético.

Existe un gran reto en la actualidad de colaborar conjuntamente y compartir datos obtenidos.

### **Consortio del las Distrofias de Retina en el Reino Unido (UK)**

Consortio fundado por Retina UK, para poder colaborar y entender las IRD, con el objetivo de acelerar el descubrimiento de los genes, mejorar los diagnósticos y desarrollar y compartir datos y poder así aprender unos de los otros.

Centros del Consortio de UK:

- Universidad de Leeds/ St James Hospital Leeds dirigido por Chris Singlehearn

- Universidad de Manchester/ Central Manchester University Hospital, dirigido por Graham Black
- Universidad de Oxford/ Oxford Eye Hospital , dirigido por Susie Downs
- UCL Instituto de Oftalmología / Moorfields Eye Hospital London

En este centro trabajan médicos clínicos, científicos y bioinformáticos conjuntamente.

En el consorcio se selecciona alrededor de 500 individuos (pacientes y familiares con casos sin resolver) y el objetivo es: Crear una eficiente infraestructura para poder compartir datos clínicos, datos genéticos y conocimiento.

Se han descubierto muchos más genes y variantes, e inesperadas asociaciones con diferentes fenotipos. Muchas familias han podido obtener un diagnóstico genético, al haber podido acudir al Consorcio UK, que de otra forma su caso hubiera quedado no resuelto.

## **Moorfield Eye Hospital en Londres**

¿Qué han descubierto? ¿Cómo utilizan los avances tecnológicos?

Estos son algunos de los ejemplos:

1) Obtención de células del epitelio pigmentario de la retina, a través de células madre de un paciente con una mutación stop en el gen RP2:

RP2 (X- asociada a retinitis pigmentaria), es un gen pequeño de 5 axones. En estos genes son comunes las stop mutaciones o mutaciones sin sentido; durante la formación de las proteínas, una de las letras no codifica uno de los aminoácidos y paraliza la síntesis de la proteína.

En el laboratorio cogen células madres de los pacientes, a través de una biopsia por muestra de piel del paciente, que ponen en un disco y la hacen crecer.

Reprograman estas células de la piel y las transforman en células madres.

Estas células son "pluripotentes", que significa que pueden cambiarlas por cualquier tipo de célula del cuerpo. En el Moorfield Eye Hospital las han cambiado por células del epitelio pigmentario (que son las células de apoyo de los fotorreceptores y muy importantes para la retina).

Y así han conseguido transformar células madre a células del epitelio pigmentario de un paciente con una mutación o con cambio en un gen específico del DNA.

2) Usar fármacos para restaurar genes ( estudio de una terapia potencial) Ataluren PTC124, es un fármaco que está en el último estadio del desarrollo clínico para las distrofias musculares de Duchenne y la Fibrosis quística, las cuáles también tienen las mutaciones full stop, como las mutaciones de los genes RP2.

Con estas mutaciones se ha podido observar, al añadir el fármaco, la formación del gen y parte de proteína y que sorprendentemente restaura la función de las células.

Así se confirma la posibilidad de restaurar genes RP2 y proteínas con la utilización de un fármaco.

3) Obtención de células neuronales de la retina a través del procedimiento de células madre del paciente; a través de biopsia de la piel, se obtiene muestra de células del paciente, en el laboratorio las insertan en un disco, las hacen crecer, las reprograman y las convierten en células neuronales retinianas.

4) Editar genes utilizando CRISPR

Han utilizado CRISPR para corregir mutaciones del gen RP2

El gran avance de la tecnología y biología; pueden ver y estudiar la retina humana en un disco de laboratorio, estudiar qué falla y encontrar terapias para tratarla.

Pueden tener modelos de enfermedades en un plato, probar terapias, terapias génicas directamente en los organoides de la retina en un disco.

Las terapias génicas, inicialmente se probaban en ratones o perros, pero no con humanos, hasta ahora que se puede testar en el laboratorio en un disco. El avance es tremendo.

Las terapias génicas consisten en introducir un vector con el gen que se quiere restaurar.

Ahora pueden ver valorar y testar la efectividad de la terapia génica y pueden hacer modificaciones para maximizar la oportunidad de restaurar la función retiniana.

Las células madres y los organoides retinales les ha ayudado a entender las enfermedades, a desarrollar terapias y todo esto en el laboratorio con un disco.

Colaboran con:

- El profesor Mike Cheeton, experto en organoides de retina
- El grupo de Jane Farah's de Dublín, terapia génica

### **¿Cómo descubrir nuevas oportunidades en genética y en genómica para las Distrofias hereditarias de retina? ¿Cómo las variantes estructurales pueden causar Retinosis pigmentaria?**

Se ha descubierto que hay muchas familias con distintas variantes estructurales del cromosoma 17 en las Retinosis Pigmentarias dominantes a RP17

Por lo que tiene que haber una causa genómica de la enfermedad.

Están colaborado con expertos alemanes que utilizan una nueva técnica para poder ver la estructura tridimensional del ADN de este cromosoma.

Y ya tienen 8, 9 variantes estructurales en más de 22 familias con RP dominante y con más de 330 individuos afectados .

El nuevo reto de la investigación es poder demostrar el mecanismo de esta enfermedad y como con un defecto en la estructura del cromosoma, la retina entra en contacto con un gen (GDPD1), con el cual no se supone que debería contactar ya que al hacerlo se activa y produce toxicidad.

## RESUMEN

- Han descubierto la mayor causa dominante de Retinosis pigmentaria à esto permite realizar test diagnósticos en estas familias y en casos no resueltos de individuos.
- Se ha visto que se asignó previamente un gen incorrecto como causante de la Retinosis Pigmentaria en el cromosoma 17.
- Han descubierto un completo nuevo mecanismo de enfermedad; la alteración tridimensional de la estructura del cromosoma y del ADN.
- Ahora miran cualquier tipo de cambio en el ADN incluyendo el ADN que no codifica para un gen. Con este nuevo mecanismo , pueden encontrar más.
- Realizando organoides de retina de células madre, permite investigar los cambios en el genoma en células de retina humana. Una gran revolución en su campo.
- Todo esto les proporciona nuevos conocimientos para ayudarles con el futuro genético y estudios funcionale

## 3. Novedades sobre la investigación de las Distrofias Hereditarias de Retina

---

***Samantha Da Silva***

***Asesora de Oftalmología, Oxford University Hospitals***

### **Conocimientos básicos para entender las novedades de investigación y tratamientos que se están llevando a cabo en las IRD**

IRD - Distrofias Hereditarias de Retina (siglas en inglés)

El ojo es como una cámara y la cinta de la cámara sería la retina. La retina contiene dos células principales sensibles a la luz, que son las que detectan la luz y nos permiten ver; los conos y los bastones.

Los bastones trabajan con luz débil y están más concentrados en la periferia de la retina, son responsables de nuestra visión periférica.

Los conos son responsables de la visión del color y de los detalles y están concentrados en el centro de la retina.

Ambos están situados en la capa de los fotorreceptores, conectados con las células intermedias en la capa media y a continuación conectados con las células ganglionares, que son las que forman el nervio óptico.

El nervio óptico es el que lleva toda la información de nuestro ojo y lo transmite a nuestro cerebro para que sea interpretado.

En las distrofias hereditarias de retina, en la mayoría de los casos, hay un cambio genético en uno de los genes, normalmente en las células fotorreceptoras, pero a veces en la capa que las sostiene que son las células del epitelio pigmentario. Este cambio genético lleva a que las células dejen de ser sanas e incluso puedan morir, y esto deja solas las células intermedias y las ganglionares.

Hay dos escenarios principales en los que pensar en el momento de desarrollar Terapias para estas condiciones:

1. En el inicio de la enfermedad: cuando todavía los conos y bastones están intactos aunque empiecen a no funcionar correctamente.

En este estadio el tratamiento será para preservar los fotorreceptores, paralizar su degeneración y muerte.

Estos tratamientos previenen la pérdida de visión.

Tratamientos desarrollados en los últimos 10-15 años:

- Terapias Génicas
- Oligonucleótidos antisentido
- Células madre
- CRISPR- edición genética
- Medicación oral
- Neuro protección

2. Enfermedad avanzada o último estadio: Ya no quedan fotorreceptores, pero las células intermedias y ganglionares suelen estar presentes incluso en los estados más terminales. El tratamiento aquí será estimular estas células restantes para ganar función visual.

Tratamientos usados:

- Células madre
- Optogenética, es un tipo de terapia génica
- Implantes electrónicos
- Tecnología de asistencia o apoyo

## **Terapias de las Fases iniciales de la enfermedad**

### *1. Terapia Génica*

En el inicio de la enfermedad, la estructura de los fotorreceptores sigue presente aunque no estén funcionando correctamente.

El objetivo de la terapia génica, es usar un virus que ha sido diseñado genéticamente para enviar una copia sana de este gen a los fotorreceptores restantes, para que haga la función del gen ausente y paralice la degeneración. El virus más común usado se llama: aav (adeno- associated virus).

La terapia génica actualmente se está usando en varios ensayos clínicos y con licencia de tratamiento.

Los aav, son muy simples, sólo tienen dos genes y no causan enfermedades en humanos por eso son tan útiles en terapias génicas.

El virus es enviado a la célula, la célula recoge este aav y lo inserta en su núcleo, quedando el ADN del virus en el interior de la célula, y produce la función o proteína del gen que debe reemplazar.

La terapia génica es de aplicación única.

Hay dos formas de insertar la terapia génica en el ojo:

- Inyección subretinal, por debajo de la retina. Este procedimiento se demora aproximadamente 1 hora y es habitual en las técnicas de cirugías de retina.

- Inyección intravitreal à inyectar el virus en el humor vítreo. Este procedimiento es muy habitual en las clínicas oftalmológicas donde los oftalmólogos están muy acostumbrados a realizarla.

Luxturna es una terapia génica desarrollada para las etapas iniciales de las distrofias retinianas, para las variantes del gen RPE65. Se ha tardado 10 años en la investigación del medicamento hasta su aprobación. Su versión final fue desarrollada por la empresa Spark Therapeutics.

Recibió la aprobación del FDA en el 2017 y de la EMA en el 2018. Y se empezó a usar en UK en 2019. Es un medicamento muy caro, refleja así el trabajo de investigación realizado durante todas sus etapas hasta su aprobación.

Hoy en día hay muchos otros medicamentos que están en investigación, en ensayos clínicos de los cuales algunos todavía no hay datos.

Puntos a resaltar en las pruebas/ Ensayos clínicos:

- La mayoría de las pruebas utilizan aav, pero una de sus limitaciones es el tamaño del gen que puedes incorporar en el virus
- La mayoría de las terapias usan la inyección subretinal
- Hay varias compañías farmacéuticas involucradas como también instituciones y universidades

Estas son algunas de las condiciones de las distrofias hereditarias de retina, de las cuales se está investigando con ensayos clínicos:

#### X-ligada RP

- El gen defectuoso está en el cromosoma X y tiende a afectar a varones.
- Presenta problemas en visión nocturna, la visión periférica es afectada primero y a posteriori la visión central.
- Comprende entre el 8-16% de pacientes con Retinitis pigmentaria
- Afecta 1:15000
- Más del 70% de los defectos ligados al cromosoma X es debido al gen RPGR

Hay dos ensayos clínicos que se están llevando a cabo con el gen RPGR

1. Biogen trial – con Oxford

Fase 1/2, 18 pacientes ( 6 dosis,3 pacientes en cada grupo).

Los pacientes en el grupo de las dosis medias, ganaron en sensibilidad retiniana.

Algunos pacientes con las dosis más altas, se observó inflamación en la retina pero fueron tratados con éxito con esteroides. Ahora están moviéndose a la Fase III del ensayo clínico.

Miden resultados a través de una prueba llamada Microperimetría ( donde ven como va ganando sensibilidad la retina)

## 2. Moorfields/ Meira GTx trial

Fase 1/2 , 10 pacientes . Han presentado resultados de 10 pacientes durante 12 meses de tratamiento. Ganaron sensibilidad retiniana los pacientes con dosis leves y medias. Algunos de los pacientes con dosis altas observaron inflamación de la retina que trataron con esteroides.

Ambos ensayos clínicos han demostrado mejoría en sensibilidad retiniana para los pacientes con el gen defectuoso RPGR.

## Acromatopsia

- Afecta 1/ 30-80000 personas
- El defecto genético está en los conos, y aunque estén, no funcionan. Hay 6 genes identificados que causan acromatopsia.
- Desde el nacimiento se reduce visión, aparición de nistagmus y sensibilidad a la luz.
- Es una condición con patrón autosómica recesiva
- En las terapias génicas se intenta reemplazar uno de los genes importantes para mejorar los síntomas y sensibilidad retiniana.
- Hay varios ensayos clínicos que se están llevando a cabo para dos de los genes que causan esta condición: gen CNGA3, gen CNGB3
- Ensayos clínicos: Meira GTx y AGTC (para ambos genes)

## Choroideremia

- Condición ligada al Cromosoma X con patrón recesivo
- Afecta 1: 50000 personas
- Sintomatología; pérdida progresiva de visión nocturna en la primera década.
- La visión central se ve afectada muy tarde, al final de la enfermedad. CHM es el gen responsable.
- Oxford group realizó una terapia génica en 2018, duró aproximadamente 2 años, y la media de los pacientes consiguieron ganar 1 línea de letras de agudeza visual en los optotipos.
- Spark Therapeutics está llevando a cabo una terapia génica que está en fase 1/2

Las terapias génicas, aunque son muy prometedoras, a veces no son adecuadas para todas las IRD. Estas son las razones:

- Para genes grandes → los virus en los vectores aav son pequeños, no pueden acoger todo el material genético para los genes grandes
- Para patrones de herencia autosómica dominante → Las terapias génicas se suelen usar para patrones de herencia autosómica recesivas o donde

está ausente la copia del gen, así reemplazando este gen se puede ganar o preservar las células, pero este tipo de procedimiento no es la mejor opción para los patrones dominantes.

## *2. Oligonucleótidos antisentido*

Cómo funcionan nuestras células?

ADN → lleva toda la información genética y codifica todas las instrucciones para realizar las proteínas que nuestras células necesitan para trabajar y funcionar. El ADN está compuesto por exones (codifican las proteínas) y los intrones (situados en medio de los exones).

Los intrones se eliminan cuando el ADN es transcrito a ARN, estos sólo van a contener los exones, y se convierte en proteína. Cuando hay errores en el proceso de empalme de los exones, se ha producido un cambio genético.

Los oligonucleótidos antisentido ayudan a evitar este cambio.

Son segmentos artificiales de ARN, producidos en el laboratorio, que se inyectan en el ojo para evitar este cambio genético y permitir así el proceso de empalme entre exones para que la proteína se produzca correctamente. Es una terapia biológica.

Un ejemplo en el proceso de empalme (ADN a ARN):

CEP290 → es la causa de RP autosómica recesiva muy severa en el inicio de la infancia. En esta condición hay un cambio genético en uno de los intrones, que no es eliminado en esta función de empalme para convertir ADN en ARN, entonces la proteína producida ofrece disfunciones y la célula muere.

Hay varios programas que se están llevando a cabo ahora con esta terapia (nucleótidos antisentido) con ProQR Therapeutics:

- Illuminate → CEP290, p.Cys998

11 pacientes, recibieron 4 sesiones de inyecciones, toleraron bien la terapia, con mejoría en AV y movilidad, pero 6 de los pacientes desarrollaron cataratas que luego debieron ser operados.

Ahora está en fase 2/3, reclutamiento ya complete

- Stellar → USH2A, pacientes con defecto en el exón 13  
Fase 1/2 con informes de iniciación bien tolerados pero esperando más informes en unos meses.
- Aurora → RHO, P23H  
Estado muy inicial del ensayo clínico, sin datos de momento.

## *3. CRISPR – Edición genética*

Las distrofias hereditarias de retina con patrones autosómicos dominantes, y los genes grandes son más difíciles de tratar con terapia génica.

Esta técnica edita el gen en su inicio e intenta paralizar cualquier tipo de anomalía en la síntesis de proteínas.

En esta técnica, en vez de introducir una copia sana del gen defectuoso, lo que hace es editar la fuente principal del problema y corregir así el código genético.

Se incorpora una enzima en el virus, que será la que corte el ADN y con una hebra guía con una secuencia correcta del ADN se hará una copia sana del ADN. Esto llevará a la expresión de ARN y la proteína normal.

La edición genética está todavía en procesos de ensayos clínicos. Programas que se están llevando a cabo hoy en día:

- Allergan-Editas → Recrutando pacientes con defecto en el gen CEP290
- Inyecciones subretinianas con el vector AAV ( que contiene esta enzima que corta el ADN con las correctas hebras para formar el correcto ADN)

#### *4. Medicación Oral*

Terapias que se ofrecen oralmente o sistémicamente, no se inyectan directamente en el ojo.

Existen varios medicamentos para la enfermedad de Stargardt.

Stargardt: es una de las formas más comunes de maculopatías y de las distrofias hereditarias de retina, afectando a 1 : 8000 a 10000 personas . El gen defectuoso en esta enfermedad está en ABCA4.

Las proteínas que activan los fotorreceptores para ver, al ser activados por la luz son; rodopsina (bastones ), conopsina(conos). Estas proteínas tienen que ir regenerándose continuamente para que hagan su función correctamente y en Stargard esto no pasa debido al gen ABCA4. Las proteínas no se regeneran, se vuelven tóxicas y forman deposiciones que provocan atrofia y muerte de las células.

El objetivo de la medicación para esta enfermedad, es reducir la producción de esta proteína tóxica y minimizar las atrofiaciones celulares.

#### Medicamentos Stargardt:

- Emixustat (Acucela) Es una enzima inhibidora que intenta ralentizar el proceso de producción de proteína tóxica.

Está en fase 3 del ensayo clínico.

- Remofuscin/ Soraprazan

Este medicamento intenta limpiar el producto tóxico de las células , para preservar estas células y mantener la visión.

Está en fase 2

- ALK001 (Alkeus)

Tipo de vitamina A modificada, para disminuir el desarrollo de las proteínas tóxicas

Está en fase 2/ 3 USA con reclutamiento de pacientes

- STG-001 (Stargazer Farmacéutica)

Reduce la concentración de sangre de RBP4, es una proteína que reduce la concentración de la vitamina A y reduce el ciclo visual.

Ha empezado la fase 2 del ensayo clínico

#### Medicamentos para Choroideremia:

- Para un tipo de variante específico del gen CHM que produce el 30% de los casos

- Ataluren /PTC124 à medicamento aprobado para pacientes con Distrofia Muscular Duchenne

## **Limitaciones actuales de Terapias para prevenir la pérdida de visión**

- Todas estas terapias descritas, son para tratar el estadio inicial de la enfermedad, cuando la estructura celular todavía existe y se puede intentar curar o prevenir la pérdida.
- En general para estas terapias es importante saber el factor genético causante de la enfermedad, sobretodo para las terapias génicas, los Oligonucleótidos antisentido y CRISPR . Se tiene que saber exactamente cuál es el problema para atacarlo y corregirlo
- Actualmente , en los afectados de distrofias hereditarias de retina , sólo se ha conseguido un diagnóstico genético en 2/3 de los afectados adultos y el 85% en niños.

## **¿Qué estrategia de tratamiento debemos plantear con los pacientes que no sabemos la causa de su enfermedad?**

- Existe un elevado número de genes defectuosos que deben ser todavía datados y de los cuales se tienen que buscar tratamientos específicos para cada uno de ellos
- Algunos genes pueden no ser tratables con las terapias ya existentes; por ejemplo enfermedades autosómicas dominantes y genes de gran tamaño

## **Terapias en Fases más avanzadas o finales de la enfermedad**

Terapias para ganar función visual en etapas más avanzadas de la enfermedad, con células ya muy degeneradas o con la pérdida de conos y bastones .

### *Células Madre*

Las células madre pueden transformarse en cualquier célula de nuestro cuerpo. Pueden usarse para formar una nueva capa de fotorreceptores, si los iniciales se han perdido totalmente

### *Implantes Electrónicos*

Se puede usar implante electrónico cuando todavía quedan células retinianas. Se puede activar las células retinianas restantes a través de corrientes electrónicas, para que empiecen a trabajar y restaurar la visión. Estos implantes pueden colocarse o debajo de la retina o encima de la retina

### *Terapia Génica*

Se puede usar terapia génica pero en vez de usarla para enviar una copia sana del gen, puede usarse para enviar una proteína sensible a la luz que las haga ser sensibles a la luz en ausencia de conos y bastones y restaurar así visión.

### *Optogenética*

Hacer que las células sean sensibles a la luz mediante modificación genética. Se inyecta un virus con una proteína sensible a la luz en las células restantes, para activarlas y restaurar la visión. Se ha trabajado mucho en optogenética en estos últimos años y actualmente existen 3 ensayos clínicos.

### *Tecnología de asistencia o apoyo*

Esta es otra área en la que se está avanzando mucho para dar soporte y aumentar visión :

- prótesis visuales
- tecnologías : Seeing AI  
Be my Eyes
- Software para activar voz
- Amplificar imagen

## **CONCLUSIONES**

- Hay mucho trabajo de investigación en distintas áreas que se está llevando a cabo actualmente
- Existen múltiples métodos tanto para preservar la visión, en estados más iniciales de la enfermedad, como para mejorar la función visual en estados más avanzados de la enfermedad.
- Actualmente tenemos terapias génicas, implantes de retina, nucleótidos antisentido, tecnologías de apoyo