



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TERAPIAS EMERGENTES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE LA RETINA

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

TRABAJO FIN DE GRADO

MARINA MORALES SALADO

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TERAPIAS EMERGENTES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE LA RETINA

DEPARTAMENTO / ÁREA: BIOQUÍMICA

TIPOLOGÍA DEL PROYECTO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN: SEVILLA, JULIO 2021

MARINA MORALES SALADO

Tutor: ANTONIO JOSÉ HERRERA CARMONA

RESUMEN

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son un conjunto de enfermedades genéticas que afectan a la visión ya que producen una disfunción de los fotorreceptores y/o el epitelio pigmentario de la retina. Sin embargo, las DHR también pueden llegar a manifestarse de manera extraocular, como ocurre en algunos tipos de síndromes. De esta manera se observa que existe una gran variedad de distrofias hereditarias retinianas, así como diversas formas de clasificarlas atendiendo a distintos aspectos de las mismas.

La búsqueda de un tratamiento efectivo conlleva la identificación de los genes afectados en cada distrofia; por ello, recientemente se están desarrollando multitud de estudios, tanto en modelos animales como en seres humanos, que buscan tratar este tipo de patologías mediante distintas formas de terapias. Estas terapias podrán ser farmacológicas o no farmacológicas.

A pesar de que la mayoría de estas terapias no han sido completamente aprobadas por administraciones de carácter público o no existe ningún tratamiento que sea plenamente efectivo, el hecho de que las líneas de investigación sean cada vez más específicas y actualizadas, abarcando un mayor número de genes estudiados, ha permitido que los resultados obtenidos sean cada vez más positivos.

La finalidad de este Trabajo de Fin de Grado es dar a conocer las terapias actuales y emergentes, tanto existentes como en fase de experimentación, que ayudan a contrarrestar los síntomas de las distrofias hereditarias de la retina, así como conocer su mecanismo de acción, valorar su eficacia y comprender sus perspectivas futuras.

Palabras claves: distrofias hereditarias de la retina, mecanismos moleculares, terapia celular, terapia génica, terapias emergentes.

ABSTRACT

Inherited retinal dystrophies (IRD) are a rare group of genetic diseases that affect the vision, especially the photoreceptors and the retinal pigment epithelium. However, IRD can also manifest themselves extraocularly, what happens in some types of syndromes. Because of that, there is a huge amount of different IRD and many ways to sort them out.

Searching an effective treatment involves knowing the genes affected in each dystrophy. For this reason, a large number of studies are being developed currently in both animals and humans. These therapies can be pharmacological and non-pharmacological.

Despite the fact that the most of these therapies have not been approved by any public administration and there is not any treatment completely effective, the lines of research are becoming more and more specific and updated, covering a greater number of genes studied, which has allowed the results obtained to be more and more positive.

The purpose of this Final Degree Project is to present the current and emerging therapies, both existing and experimental, that help to counteract the symptoms of hereditary retinal dystrophies in order to know their mechanism of action and the mistakes made, to evaluate their efficacy and to understand their future perspectives.

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	2
1. Introducción	4
1.1. La visión	4
1.1.1 Anatomía del ojo humano	4
1.1.2 La retina	5
1.1.3 Fotorreceptores y fototransducción.....	7
1.2 Distrofias hereditarias de la retina.....	9
1.2.1 Etiología	10
1.2.2 Sintomatología.....	10
1.2.3 Clasificación	10
1.2.3.1 Formas periféricas	11
1.2.3.2 Formas centrales	11
1.2.3.3 Formas mixtas	11
1.2.3.4 Formas sindrómicas	11
1.2.4 Diagnóstico de las DHR	12
1.2.5 Tratamiento de las DHR.....	12
2. Objetivos de la revisión	12
3. Metodología	13
4. Resultados y discusión.....	13
4.1. Breve descripción de las DHR	13
4.1.1 Retinosis pigmentaria	13
4.1.2 Coroideremia	15
4.1.3. Distrofia de conos y distrofia de conos y bastones	15
4.1.4 Enfermedad de Stargardt	17
4.1.5 Retinoquisis juvenil ligada al cromosoma X	18
4.1.6 Amaurosis congénita de Leber	18
4.1.7 Síndrome de Usher	19
4.1.8 Síndrome de Bardet-Biedl.....	20
4.2. Terapias emergentes para el tratamiento de las DHR.....	21
4.2.1. Ensayos clínicos y líneas de investigación de las DHR	21
4.2.2. Terapia farmacológica	23
4.2.3. Terapias no farmacológicas	24
4.2.3.1 Terapia con células madre.....	24
4.2.3.2 Terapia génica	26
4.2.4 Progreso en el tratamiento de las DHR y discusión.....	28
5. Conclusiones y perspectivas futuras	29
6. Bibliografía.....	30

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA VISIÓN

La visión es uno de los cinco sentidos clásicos que poseen los seres humanos y multitud de animales, que les permite obtener información del medio que les rodea e interactuar con él (Martín, 2019).

El órgano encargado de este sentido es el ojo. Gracias a su estructura compleja permite captar señales lumínicas del exterior que serán transformadas en señales eléctricas que viajarán al cerebro para su interpretación (Bravo, 2016).

1.1.1 Anatomía del ojo humano

El ojo es una esfera de unos 25 milímetros de diámetro (Ferruela, 2007). Anatómicamente, se diferencia en tres capas (Figura 1; Mora et al., 2016):

- Capa externa o túnica fibrosa: tiene la función principal de sostener y proteger al globo ocular. En su parte posterior se encuentra la esclerótica, una membrana opaca compuesta por fibras de colágeno, en la que se insertan los músculos extrínsecos que permiten los movimientos oculares. En su parte anterior se observa la córnea, que al ser transparente refracta y transmite la luz al fondo del ojo (Martín, 2019).
- Túnica media, vascular o úvea: se encarga de la vascularización del ojo. Está formada por tres segmentos: 1) en la parte posterior la coroides, que contiene los vasos sanguíneos que alimentan al ojo y un pigmento que absorbe el exceso de luz; 2) el cuerpo ciliar, que une la coroides con el iris, produce el humor acuoso y es responsable del proceso de acomodación del cristalino; 3) el iris, la parte coloreada del ojo formada por una abertura llamada pupila, que actúa como diafragma, regulando la cantidad de luz que llega al interior del ojo (Mora et al., 2016).
- Túnica interna, nerviosa o retina: se trata de una membrana fotosensible que contiene los fotorreceptores, células sensibles a la luz. Transforma la luz en impulsos nerviosos, que son enviados al cerebro a través del nervio óptico para su procesamiento (Bravo, 2016).

Asimismo, existen dos líquidos de relleno: el humor acuoso, que contribuye a la nutrición y oxigenación de la córnea y el cristalino; y el humor vítreo, que actúa como soporte del globo ocular (Ferruela, 2007).

Entre el humor vítreo y el iris se encuentra el cristalino, cuya función es variar la potencia dióptrica del ojo para enfocar objetos situados a diferentes distancias (Moulakaki, 2016).

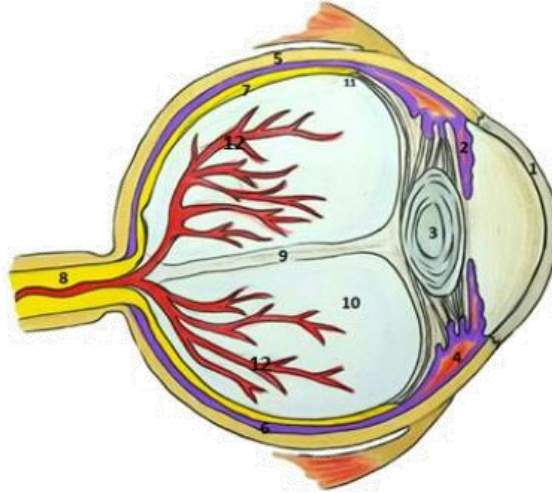


Figura 1: Estructura del ojo humano. En esta representación del ojo humano se observa la disposición de las capas del globo ocular: 1, Córnea. 2, Iris. 3, Cristalino. 4, Cuerpo Ciliar. 5, Esclera. 6, Coroides. 7, Retina. 8, Nervio Óptico. 9, Canal Hialoideo. 10, Humor vítreo. 11, Ora Serrata (Mora et al., 2016).

1.1.2 La retina

Es una prolongación del sistema nervioso central, formando la capa más interna del ojo. Es la encargada de transformar la luz que recibe en una señal eléctrica que será enviada, por medio del nervio óptico, hacia el cerebro para su interpretación, dando lugar a las imágenes percibidas (Masland, 2001).

En el fondo del ojo se observan varias estructuras macroscópicas (Colin et al., 2010):

- Papila óptica o disco óptico: donde se agrupan las prolongaciones de las neuronas que conducen el impulso hacia el cerebro. Al no contener fotorreceptores, también se le conoce como punto ciego.
- La arteria y la vena de la retina: con la función de nutrir sus capas más internas.

- La mácula: se encarga de la visión central y detallada; en su interior se encuentra la fovea, una zona deprimida que posee una gran cantidad de conos y donde se enfocan los rayos de luz que llegan a la retina.
- La retina periférica: en la que abundan los bastones y permite la visión periférica.
- Vítreo: gel que ocupa la cavidad del globo ocular.

Microscópicamente, la retina está dividida en diez capas, que ordenadas de la más externa a la más interna, serían (Figura 2; Fernández-Agrafojo, 2017):

1. Epitelio pigmentario: formado por células con melanina que dan lugar a su pigmentación característica.
2. Capa de los fotorreceptores: formada por los conos y los bastones.
3. Capa limitante externa: formada por las células de Müller.
4. Capa granular externa: formada por los núcleos celulares de las células fotorreceptoras.
5. Capa plexiforme externa: es el área de conexión sináptica entre las células fotorreceptoras y las células bipolares.
6. Capa nuclear interna: formada por células bipolares, horizontales y amacrinas.
7. Capa plexiforme interna: área de conexión sináptica entre las células bipolares, amacrinas y ganglionares.
8. Capa de células ganglionares: compuesta por los núcleos de éstas.
9. Capa de fibras del nervio óptico: formada por los axones de las células ganglionares que forman el nervio óptico.
10. Capa limitante interna: separa la capa de fibras nerviosas del humor vítreo.

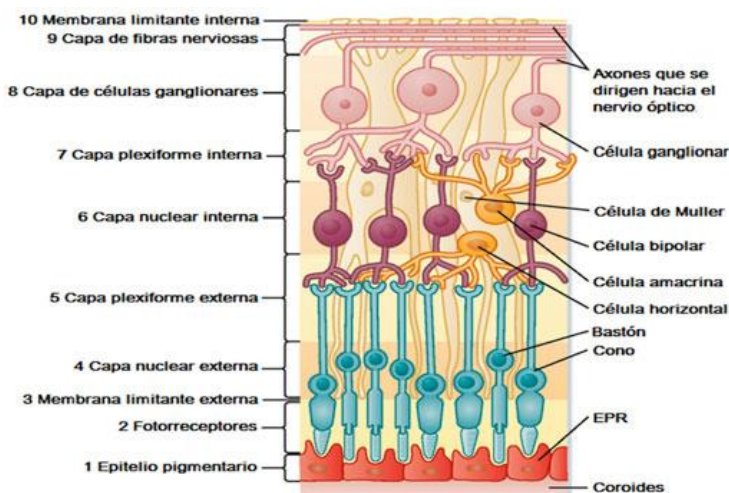


Figura 2: Capas de la retina. En esta representación del ojo humano, se observa la disposición de las capas de la retina mencionadas anteriormente (Fernández-Agrafojo, 2017).

1.1.3 Fotorreceptores y Fototransducción.

Como se ha mencionado anteriormente, la luz entra en el ojo a través de la córnea, atravesando sus estructuras (humor acuoso, cristalino y vítreo) hasta que llega a la retina (Arévalo et al., 2019). La luz alcanza primero la capa limitante externa de la retina y debe atravesar todas sus capas antes de llegar a los fotorreceptores, unas células especializadas y sensibles a la luz, cuya función consiste en transformar la luz del medio en impulsos nerviosos que viajan hasta el cerebro para ser transformados en las imágenes del mundo real que nos rodea. El proceso de transformación de la luz en impulsos nerviosos se denomina transducción visual o fototransducción. En este proceso la luz origina una respuesta nerviosa en el segmento exterior de los fotorreceptores, involucrando a diversas proteínas ancladas a la membrana plasmática y el segundo mensajero guanósín monofosfato cíclico (GMPC). Este último se encarga de regular la apertura y cierre de canales catiónicos (Lledó et al., 2010).

Al estimularse la rodopsina de los bastones y las opsinas de los conos como respuesta a la luz, se produce una serie de reacciones en cascada que producen el cierre de esos canales, provocando que la membrana se hiperpolarice y se reduzca la cantidad de neurotransmisores liberados por el terminal del fotorreceptor hacia las neuronas postsinápticas (Lledó et al., 2010).

La rodopsina está formada por opsina y un pigmento de vitamina A llamado 11-cis-retinal, que induce cambios estructurales en la proteína tras absorber la luz, transformándose en trans-retinal. La rodopsina modificada interacciona con la transducina y se unen al guanósín trifosfato (GTP), lo que provoca que ambas proteínas se activen.

La subunidad α GTP de la transducina interacciona con la fosfodiesterasa originando GMP (no cíclico). De manera indirecta se activa la generación de GTP, que promueve el flujo de señales fisiológicas. El GMP se transforma en su forma cíclica por medio de la guanilato ciclasa en condiciones de baja iluminación (Gómez, 2020).

Las mutaciones genéticas y los factores ambientales pueden provocar alteraciones en el funcionamiento normal de los fotorreceptores haciendo que se desarrollen enfermedades distróficas de la retina (Lledó et al., 2010).

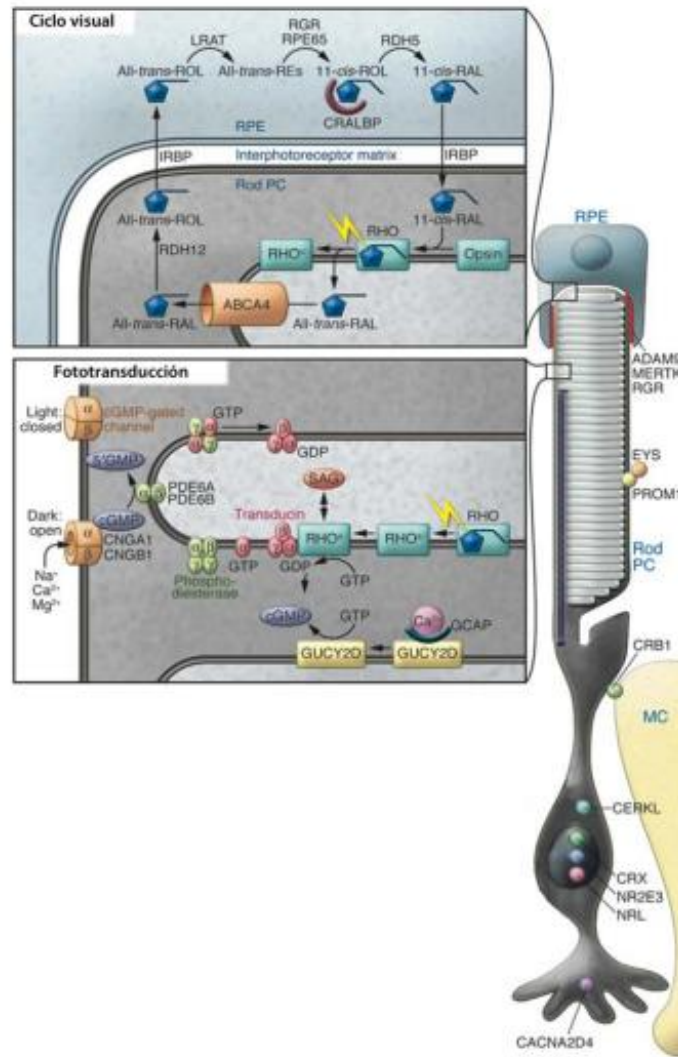


Figura 3: Esquema de la activación del mecanismo de fototransducción y ciclo visual. La imagen representa el proceso explicado anteriormente (Fernández, 2017).

Se diferencian dos tipos de fotorreceptores: los conos y los bastones. El ojo humano presenta 130 millones de bastones y 7 millones de conos (Arévalo et al., 2019).

La mayor parte de los conos se encuentran en la mácula. De hecho, los conos, son las únicas células que se encuentran en la fovea, de manera que son responsables de la visión central. Se encargan de la percepción de la luz diurna, del color y los detalles, pero son menos sensibles a la luz que los bastones (Palma, 2021).

En comparación, los bastones abundan en la retina periférica encargándose de la visión periférica. Son responsables de la visión nocturna y de la detección del movimiento (Palma, 2021).

Tabla 1. Diferencias de bastones y conos con respecto a su respuesta lumínica (adaptado de Lamb, 2016).

	CONOS	BASTONES
Condiciones de funcionamiento	Visión fotópica	Visión escotópica
Agudeza visual	Muy alta (en la fóvea)	Baja
Rapidez de respuesta	Muy rápida	Lenta
Rango de operatividad	Gran rango, desde el atardecer a condiciones de alta luminosidad	En condiciones de poca luz, a partir del anochecer
Saturación	No se saturan con luz solar	No responden con luz solar
Sensibilidad al contraste	Alta, detecta contrastes de 0,5%	Baja, a partir de contrastes de 5%
Recuperación tras saturación de luz	20 ms	20 min
Visión a color	Visión tricromática	-
Proporción en la retina	5%	95%
Proporción en la fóvea	100%	0%

1.2 DISTROFIAS HEREDITARIAS DE LA RETINA

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son un conjunto heterogéneo de trastornos crónicos de causa genética que incapacitan la función visual debido a una disfunción de los fotorreceptores (tanto de conos como de bastones, o de ambos a la vez) y/o del epitelio pigmentario de la retina. Otras, sin embargo, pueden afectar a la coroides o al vítreo (Wright et al., 2010).

Aunque la mayoría se localizan en el ojo, también pueden existir manifestaciones extraoculares, pudiéndose presentar tanto aisladas como en forma de síndromes. Suelen progresar a lo largo de los años, produciendo una reducción parcial de la visión o una o pérdida global (Bravo, 2016).

Actualmente se conocen más de 250 genes relacionados con las DHR. Debido a su baja prevalencia, este tipo de distrofias son consideradas minoritarias o raras ya que ésta es menor de 5 individuos por cada 10.000 (Posada et al., 2008).

1.2.1 Etiología

Las DHR se transmiten mediante herencia dominante, herencia recesiva y herencia ligada al cromosoma X. Nunca están causadas por traumatismos, infecciones u otro agente externo (Salamanca, 2015).

1.2.2 Sintomatología

Pese a que la sintomatología es muy variada, entre los síntomas más frecuentes se encuentran los siguientes (Abengoechea et al., 2018):

- Alteraciones del campo visual: en las fases más precoces de algunos casos, se verá afectada la zona central, provocando una disminución de la agudeza visual. Sin embargo, también existen distrofias que producen una contracción progresiva del campo visual periférico, en la que se conserva la visión central hasta etapas muy avanzadas de la patología.
- Ceguera nocturna: presentan dificultad para adaptarse a lugares poco iluminados u oscuros, lo cual limitará la vida nocturna del afectado.
- Metamorfopsia: los pacientes reciben una percepción distorsionada de los objetos presentes en el campo visual, debido a alteraciones en la mácula. Verán las líneas rectas como onduladas.
- Percepción alterada de los colores: el afectado no será capaz de reconocer la tabla cromática con normalidad. Se presenta sobre todo en las fases más avanzadas.

1.2.3 Clasificación

Existen multitud de criterios para clasificar las DHR, entre ellos, su causa genética, herencia, fenotipo, edad de aparición de los síntomas, progresión de la enfermedad o célula fotorreceptora afectada (Martin, 2019). Según este último criterio, podemos clasificarlas en tres tipos: formas periféricas, cuando los afectados

son los bastones; formas centrales, cuando afectan a los conos; y mixtas, cuando afectan a ambos fotorreceptores (Bravo, 2016).

1.2.3.1 Formas periféricas:

Las células fotorreceptoras que se ven afectadas principalmente en este tipo de DHR son los bastones, que son las células encargadas de la visión periférica y la detección del movimiento. Algunos de los ejemplos más significativos de este tipo de patología son la retinosis pigmentaria y la coroideremia (Martín, 2019).

1.2.3.2 Formas centrales:

Los conos son los fotorreceptores afectados. Como ya se ha comentado, éstos son las células fotorreceptoras encargadas de la visión diurna y del detalle, que se encuentran principalmente en el centro de la retina (Martín, 2019). Esta parte central de la retina también se conoce como mácula, así que a este grupo de enfermedades se le conoce como maculopatías (Prado, Robles, 2003)

Se puede distinguir entre formas progresivas y estacionarias (Bravo, 2016). En esta revisión se hablará de las formas progresivas, entre las que destacan las distrofias de conos y distrofias de conos y bastones, la enfermedad de Stargardt y la retinoquiasis juvenil ligada al cromosoma X.

1.2.3.3 Formas mixtas:

Engloba a todas aquellas patologías que afectan a ambos fotorreceptores por igual, siendo más severas y progresivas, por lo que presentan un peor pronóstico (Bravo, 2016). Más adelante se hablará de la amaurosis congénita de Leber.

1.2.3.4 Formas sindrómicas:

Pese a que en la mayoría de los casos las DHR se presentan en su forma no sindrómica, entre un 20-30% de ellas se relaciona con otras patologías sistémicas, dando lugar a más de 30 formas sindrómicas (Martín, 2019). De esta manera, es importante saber si la enfermedad que presenta el paciente es exclusivamente ocular

o si forma parte de algún trastorno sistémico. Un ejemplo es el síndrome de Bardet-Biedl.

1.2.4 Diagnóstico de la DHR

Existen diversas formas de diagnosticar a un paciente con DHR. La más utilizada es la exploración directa del fondo de ojo. En otros casos se necesitarán, además, pruebas complementarias como autofluoresceína, tomografía o pruebas electrofisiológicas. Si fuese preciso, también se pueden realizar pruebas genéticas, para saber cuáles son los genes alterados (Domínguez-Serrano et al., 2019).

1.2.5 Tratamiento de las DHR

En la actualidad, no existe ningún tratamiento para las DHR. Los ensayos clínicos que se están llevando a cabo señalan que tanto la terapia génica como la celular podrían marcar un punto de inflexión en el tratamiento de estas patologías. No obstante, cada tipo de DHR necesitará de un tratamiento concreto (Domínguez-Serrano et al., 2019).

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo general de este trabajo de fin de grado consiste en recopilar información sobre las terapias más innovadoras para el tratamiento de las distrofias hereditarias de la retina, para lo cual se han establecido una serie de objetivos específicos:

1. Revisar las distrofias hereditarias de retina más comunes en función del fotorreceptor afectado, los genes implicados y los mecanismos moleculares que se conocen hasta la actualidad.
2. Indagar sobre las terapias emergentes para el tratamiento de las DHR y sobre posibles futuras terapias, comparando los tratamientos emergentes con los anteriores.
3. Informar de los errores cometidos en los tratamientos actuales de las DHR y de las perspectivas futuras de estas terapias.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica para obtener información acerca de los distintos tipos de distrofias hereditarias de la retina y las terapias futuras que permiten su tratamiento.

Se ha recurrido a fuentes como Google Académico, Pubmed, Dialnet, además de diferentes entidades oficiales que se dedican al estudio de la visión. En las búsquedas se utilizaron palabras claves como “distrofias de retina”, “DHR”, “tratamiento de DHR”, “tipos DHR”, “mecanismos moleculares DHR” “inherited retinal dystrophies” “molecular mechanisms IRD” o “IRD”.

Se han incluido artículos de revisión en castellano e inglés publicados en revistas de prestigio y fuentes fiables de internet que trataran sobre las distrofias hereditarias de retina. En el apartado de resultados relativos a las nuevas terapias se excluyeron los trabajos publicados hace más de 3 años, ya que en este trabajo se revisan las terapias emergentes para las DHR.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se describen las características principales de las DHR y las terapias emergentes que se están desarrollando para su tratamiento.

4.1. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS DHR

En este apartado se exponen las principales características de las DHR más comunes, incluyendo sus síntomas y los genes implicados en su etiología.

4.1.1. Retinosis pigmentaria

Se trata de un conjunto de desórdenes genéticos oculares crónicos, que afectan a la capacidad de la retina para responder a estímulos lumínicos. Comienza con una pérdida lenta de la visión que en sus estados más avanzados puede llegar a afectar a los conos (O’Neal, Luther, 2020).

Es la más frecuente de las patologías hereditarias de la retina, con una prevalencia de 1 afectado por cada 4.000 personas, lo que se traduce en un total de 2 millones de

personas afectadas en el mundo. Se estima que en España existen unas 25.000 personas afectadas (Hamel, 2006).

La retinosis pigmentaria presenta una gran heterogeneidad génica, de manera que se puede producir debido a distintas mutaciones en multitud de genes (O'Neal, Luther, 2020), siendo un 20% más común en hombres que en mujeres. Se han identificado mutaciones en más de 80 genes en pacientes con retinosis pigmentaria (Gómez, 2020).

Los primeros síntomas aparecen en la infancia o la adolescencia y suelen ser bilaterales (afectan a ambos ojos). Entre esos síntomas, los más comunes son la ceguera nocturna y la pérdida del campo visual periférico. En la mayoría de los casos, la visión central se conserva hasta fases muy avanzadas de la enfermedad, cuando aparecerán nuevos síntomas como fotopsias (destellos), dificultad para percibir colores, e, incluso, ceguera. Sin embargo, estas manifestaciones variarán según la progresión de la patología y el tipo de herencia (Boyd, 2020).

Se puede presentar con forma atípica, localizada o sindrómica, siendo esta última la más común, entre las cuales destacan el síndrome de Usher y el síndrome de Bardet-Biedl, ambos de herencia autosómica recesiva (Bravo, 2016).



Figura 4: Retinosis pigmentaria. Se observa el fondo de ojo de un paciente afectado con retinosis pigmentaria. A grosso modo, queda representada la acumulación de pigmento en la retina periférica, vasos sanguíneos oculares atenuados y papila blanquecina (Gómez, 2020).

4.1.2. Coroideremia

También conocida como Distrofia Tapetocoroidal, consiste en una distrofia hereditaria de retina y coroides, que se manifiesta por la pérdida progresiva y bilateral de la visión, que comienza a manifestarse durante las dos primeras décadas de vida (ORPHA: 180).

Se encuentra dentro de la categoría de “enfermedades raras”, estimándose que afecta a 1 de cada 50.000 hombres (Orduz, 2019), ya que es de herencia recesiva ligada al cromosoma X (ORPHA: 180). De esta manera, las mujeres solo serán portadoras. El gen responsable de la patología es *CHM* (Martin, 2019).

El primer síntoma que aparece es la ceguera nocturna, que se manifiesta durante la infancia, y, progresa hasta la pérdida del campo visual periférico. En algunos casos, esa pérdida se extiende hacia el campo central, produciendo ceguera total. Sin embargo, la mayoría de los pacientes experimentan la “visión en túnel”, con la dificultad para ver con normalidad la parte periférica del campo visual (Martin, 2019).

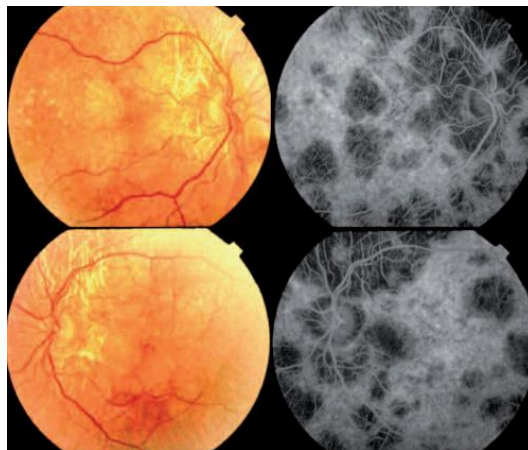


Figura 5: Coroideremia. Se representa funduscopia y angiografía de un paciente con coroideremia. Ojo derecho (arriba) y ojo izquierdo (abajo). Presenta atrofia coriorretiniana y áreas con pérdidas del epitelio pigmentario de la retina (García et al., 2008).

4.1.3. Distrofia de conos y distrofia de conos y bastones

Engloba el conjunto de enfermedades hereditarias poco comunes que provocan una disminución visual progresiva debido a la reducción del número de conos.

Es considerada una variación de la retinosis pigmentaria, aunque la prevalencia es diez veces menor, concretamente de 1:30.000 a 1:40.000 (Martín, 2019).

La distrofia de conos (DC) se puede presentar tanto en la infancia como en la edad adulta temprana, siendo en ésta última en la que los pacientes tienden a desarrollar disfunción de los bastones. La sintomatología incluye fotofobia, pérdida progresiva de agudeza visual, nistagmo, alteración de la visión del color y evidencias psicofísicas y electrofisiológicas de disfunción de los conos (ORPHA: 1871).

La distrofia de conos y bastones (DCB) se considera de inicio macular, ya que la afectación se produce principalmente en los conos; además, produce una degeneración secundaria significativa en los bastones. Entre sus síntomas más comunes se encuentran la disminución de agudeza visual, fotofobia, alteración de la visión del color, ceguera nocturna y pérdida del campo visual periférico (ORPHA: 1872).

Ambos trastornos evolucionan hasta la ceguera total, siendo más severa la DCB pues la ceguera se diagnostica 10 años antes que en la DC.

Tanto la DCB como la DC se pueden transmitir a través de cualquiera de los tres tipos de herencia, aunque la mayoría suele ser del tipo autosómico recesivo. Actualmente, se conocen 35 genes relacionados con este tipo de patologías, principalmente con mutaciones en el gen *ABCA4* (Martín, 2019).



Figura 6: Distrofia progresiva de conos y bastones. Se representa el fondo de ojo de un paciente con afección de conos y bastones. Tanto la mácula como la periferia aparecen atrofiadas. El nervio óptico se ha vuelto blanquecino (Escoz, 2017).

4.1.4. Enfermedad de Stargardt

Se refiere al trastorno oftálmico juvenil, que se presenta durante las dos primeras décadas de vida, que se manifiesta cuando la visión central comienza a desaparecer debido a un moteado macular y perimacular irregular blanco-amarillento sobre el fondo del ojo (ORPHA: 827). Además, con la funduscopía (exploración del fondo del ojo), se puede observar una lesión macular de tipo “metal o bronce batido”, con cúmulos de lipofuscina, una sustancia fluorescente amarilla; el aumento de lipofuscina produce la muerte del epitelio pigmentario de la retina al ser tóxicas para este, lo que origina una disminución del número de fotorreceptores (Michaelides et al., 2003).

Es considerada la maculopatía juvenil más común, ya que presenta una prevalencia de entre 1:8.000 a 1:10.000, con afectación del gen *ABCA4* (Hernández et al., 2019).

Algunos de los síntomas más característicos son: visión borrosa, pérdida de visión central y del detalle, dificultad para leer y aparición de zonas oscuras o negras en el campo de visión (Hernández et al., 2019).

Existe, asimismo, una variante de esta patología que se conoce como Fundus Flavimaculatus (FF), de evolución más lenta, que produce una afectación más severa de la visión periférica (Barbosa, Vaca, 2016).

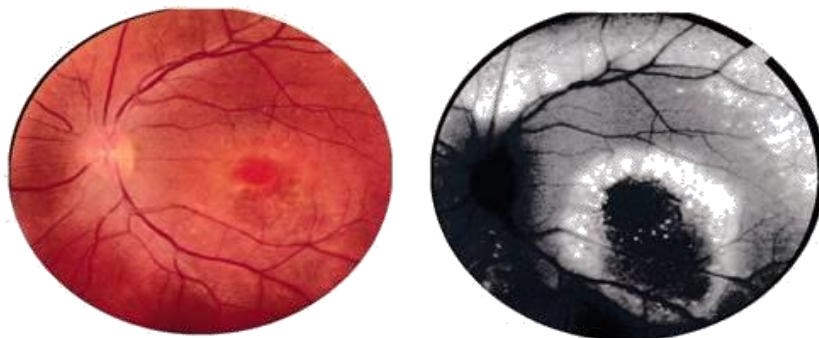


Figura 7: Enfermedad de Stargardt. En la imagen de la izquierda se representa el fondo de ojo de un paciente afectado, en el que se aprecian los cúmulos de lipofuscina, además de atrofia macular. En la imagen de la derecha, se observan esos cúmulos de lipofuscina fluorescentes, sin fluoresceína en la mácula (Hernández et al., 2019).

4.1.5. Retinoquiasis ligada al cromosoma X

Hace referencia al trastorno ocular juvenil más frecuente en hombres, que se caracteriza por la disminución de la agudeza visual debido a una degeneración macular. Suele ser bilateral y simétrica, apareciendo durante la primera década de vida (Ramírez et al., 2003).

Presenta una prevalencia de 1:5.000 a 1:25.000 en varones en todo el mundo, transmitiéndose mediante herencia ligada al cromosoma X (ORPHA: 792).

Está causada por mutaciones en el gen *RS1*, que codifica para la retinosquisina, una proteína adhesiva que participa en la integridad estructural y funcional de la retina (ORPHA: 792).

Algunos de los síntomas que aparecen son la disminución de la visión, dificultad para leer y nistagmo. En las fases más avanzadas se puede producir desprendimiento de retina, hemorragia vítrea y glaucoma neovascular, que pueden desembocar en ceguera (Tamayo, Bernal, 1997).



Figura 8: Retinoquiasis juvenil ligada al cromosoma X. Se representa el fondo de ojo de un paciente diagnosticado con esta enfermedad. Se puede observar un gran espacio quístico central en la fóvea, además de unas manchas intrarretinales (Michelson et al. 2017).

4.1.6. Amaurosis congénita de Leber

Describe a la distrofia retiniana caracterizada por la degeneración y pérdida progresiva de ambos fotorreceptores de la retina (Quintino et al., 2014).

Los pacientes afectados presentan una estimulación electrofisiológica por debajo del umbral, lo que provoca una discapacidad visual significativa durante el primer año de vida (ORPHA: 65).

La prevalencia es de 1:35.000 personas, lo que supone entre el 10 y el 18% de todos los casos de ceguera congénita (Orduz, 2019).

Los síntomas más frecuentes incluyen disminución de la agudeza visual durante el primer año de vida, estrabismo, nistagmo y fotofobia. En algunos casos se puede asociar con una pérdida de audición, alteraciones neurológicas o retraso psicomotor (Quintino et al., 2014).

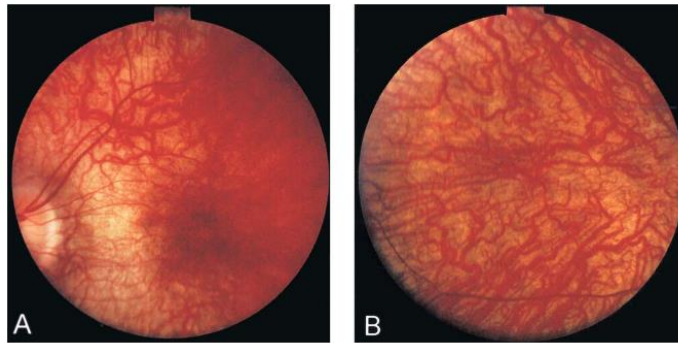


Figura 9: Amaurosis congénita de Leber. Se representa el fondo de ojo de un paciente de 10 años con LCA, donde se pueden ver los vasos sanguíneos atenuados, punteados amarillentos, pigmentación en espículas y nervio óptico blanquecino (Koenekoop, 2004).

4.1.7. Síndrome de Usher

Esta enfermedad hereditaria afecta tanto al sentido de la visión como al de la audición y aparece durante la infancia. Concretamente, se produce hipoacusia neurosensorial asociada a retinosis pigmentaria (NIDCD, 2017).

Su prevalencia es de 1:30.000, por lo que es la causa más frecuente de ceguera combinada con sordera (ORPHA: 886).

Se conocen 3 formas clínicas (NIDCD, 2017):

- **Tipo I:** constituye, aproximadamente, el 40% de los casos. Los pacientes sufren una pérdida auditiva profunda, no progresiva, acompañada de graves problemas de equilibrio.

- **Tipo II:** representa casi el 60% de los afectados. La pérdida auditiva se clasifica como moderada o grave, pero el paciente no presentará problemas de equilibrio.
- **Tipo III:** es la menos común ya que solo se presenta en menos del 3% de los afectados. Estos pacientes no mostrarán problemas de audición ni equilibrio al nacer, aunque éstos se podrán desarrollar durante el crecimiento. Conlleva una pérdida auditiva rápidamente progresiva.

Tabla 2. Formas clínicas del síndrome de Usher. La tabla muestra las afectaciones tanto a la visión, audición como equilibrio de cada una de los tres subtipos del síndrome de Usher (adaptada de NIDCD, 2017)

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Audición	Pérdida de audición profunda o sordera al nacer	Pérdida de audición moderada o grave al nacer	Pérdida de audición progresiva en la niñez o adolescencia temprana
Visión	Disminución de la visión nocturna a los 10 años que evoluciona a pérdida grave de la visión en la mediana edad	Disminución de la visión nocturna en la adolescencia, que evoluciona a pérdida grave de la visión en la mediana edad	Disminución de la visión nocturna en la adolescencia, que evoluciona a pérdida grave de la visión en la mediana edad
Equilibrio (función vestibular)	Problemas desde el nacimiento	Normal	Normal durante la infancia, pero posibles problemas posteriores

4.1.8 Síndrome de Bardet-Biedl

Se describe como una enfermedad provocada por la alteración de genes implicados en la formación y la señalización de los cilios, también conocida como ciliopatía (Forsythe, Beales, 2013).

Este trastorno puede aparecer combinado con obesidad, retinopatía pigmentaria, riñones poliquísticos y trastornos del aprendizaje, entre otros. Se estima que su prevalencia en Europa es de 1:125.000 a 1:175.000 (ORPHA: 110).

Tabla 3. Síntomas diagnósticos para el Síndrome Bardet-Biedl y frecuencia de aparición. (adaptado de Martín, 2019).

Síntomas primarios	Frecuencia en pacientes de SBB
Distrofia de conos y bastones	93%
Polidactilia postaxial	63 – 81%
Obesidad	72 – 92%
Anomalías genitales	59 – 98%
Defectos renales	53%
Síntomas secundarios	Frecuencia en pacientes de SBB
Retraso del lenguaje	54 - 81%
Retraso del desarrollo	50 – 91%
Diabetes mellitus	6 – 48%
Defectos cardíacos congénitos	7%
Braquidactilia / Sindactilia	46 – 100% / 8 – 95%
Anomalías dentarias	51%
Ataxia / Problemas de coordinación	40 – 86%
Anosmia / Hiposmia	60%

4.2. TERAPIAS EMERGENTES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DHR

4.2.1. Ensayos clínicos y líneas de investigación de las DHR

A pesar de que las DHR no tienen ningún tratamiento específico hasta la fecha, las líneas de investigación que se están llevando a cabo resultan muy esperanzadoras para los pacientes afectados. Dos de estas investigaciones tienen el objetivo de ralentizar el desarrollo de la distrofia, como las terapias con factores de crecimiento neurotrófico, que protegen de la muerte de los fotorreceptores, y la terapia génica, en la que se inyectan versiones silvestres de los genes que no funcionan adecuadamente. Las otras dos líneas de investigación que buscan devolver la visión a los enfermos son la terapia celular, que sustituye el tejido enfermo por uno sano, y las prótesis o chips de visión artificial, que permiten que las personas con ceguera total detecten movimientos (Coco, 2014).

La investigación para el tratamiento de las distrofias retinianas ha ido experimentando avances en los último 15-20 años. Cada vez son más los ensayos clínicos que buscan un tratamiento efectivo para este tipo de patologías. Estos ensayos son realizados tanto en personas sanas como en enfermas con el objetivo de aumentar el conocimiento sobre estas enfermedades y desarrollar nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento (Del Pozo, 2020).

La secuenciación de segunda generación permite el estudio masivo de todos los genes implicados en las DHR en una misma persona así como el genoma completo. El estudio del exoma, parte del genoma que origina proteínas que explica el 85% de las mutaciones responsables de enfermedades, permite conocer nuevos genes implicados. Actualmente existe una secuenciación de tercera generación en fase de experimentación (Millán, 2021). Como indica Garrigues (2017), “Todas las estrategias buscan eliminar la etapa de PCR y realizar la propia secuenciación a partir de una única molécula de ADN. Al mismo tiempo que se trata de abaratar los costes, conseguir ofrecer lecturas más largas que faciliten el posterior ensamblado y ampliar el abanico de aplicaciones”.

Las inyecciones de anti-VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular) marcaron un antes y un después en el tratamiento de algunas de estas patologías, ya que en varios casos se consiguió conservar la visión en pacientes con estadios muy avanzados de degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Sin embargo, las inyecciones deben realizarse intravitrealmente cada uno o dos meses, lo que supone que los pacientes puedan desarrollar endoftalmitis o desprendimiento de retina (Torres, 2020).

Hoy en día, las prótesis oculares se están abriendo paso en el tratamiento de las DHR, ya que producen una visión artificial mediante la estimulación electrónica de las células sanas de la retina. Europa y Estados Unidos ya han creado un dispositivo que cumple con estas características, llamado *Argus II*, que ya está implantado en algunos pacientes. Pese a que los pacientes que lo han probado pueden detectar movimientos o realizar tareas funcionales, también se ha observado que produce algunos efectos secundarios como subida de la PIO (presión intraocular) o desprendimientos de retina. Tampoco permiten que la agudeza visual sea completamente buena, por ello se está

intentado que la información llegue a áreas de la corteza visual en lugar de exclusivamente a la retina (Hsu-Lin, da Cruz, 2016).

Además, la terapia génica y las investigaciones sobre células madre han ido adquiriendo importancia, ya que permiten asentar las bases de tratamientos y crear nuevos modelos de enfermedades para estudiar su origen y evolución (Chaves, González, 2015).

4.2.2. Terapia farmacológica

La terapia farmacológica intenta conseguir que los medicamentos se usen óptimamente, aumentando su eficacia y disminuyendo sus riesgos. Cada fármaco será diferente según las necesidades de los pacientes y su enfermedad (Armijo, 2021).

En 2017, la *Food And Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos aprobó la *voretigene neparvovec*, comercializada como Luxturna® por *Spark Therapeutics*; un año más tarde se aprobó también en Europa. Se describe como un medicamento usado en niños y adultos con DHR para tratar una forma poco común de ceguera hereditaria causada por mutaciones bialélicas en el gen *RPE65*. Se administra en forma de inyección subretiniana y sigue el principio de terapia génica, ya que su mecanismo de acción consiste en reemplazar estos genes mutados de las células de la retina.

Este fármaco solo podrá ser efectivo si las células retinianas siguen funcionales y, como se mencionó anteriormente, siempre que la enfermedad esté provocada por mutaciones en el gen *RPE65*, ya que éstas impiden la producción de una proteína encargada de la visión, lo que causa pérdida de visión o ceguera (Darrow, 2019).

Este fármaco solo puede ser administrado bajo receta médica y por un cirujano especializado en la visión. “Los pacientes reciben una dosis única de $1,5 \times 10^{11}$ vg (grado de viscosidad) diluido en 0,3 ml en cada ojo con una diferencia mínima de 6 días entre ambos” (Fernández, 2020).

Una noticia publicada en el diario de Navarra el dos de junio de 2021 muestra cómo una paciente de 12 años nacida con un porcentaje de agudeza visual bastante bajo ha sido capaz de recuperar parte de la visión periférica y el 10% de la visión central con el consumo de Luxturna (Diario de Navarra: J.A.G. Colpisa, 2021). Los resultados

obtenidos con esta paciente dan paso a un futuro lleno de posibilidades para tratar distrofias causadas por otros tipos de genes.

Además, la Agencia Española de Medicamentos asegura que el consumo de Luxturna mejora la visión funcional en este tipo de DHR (Aparicio et al., 2018).

En 2018, la FDA autorizó el ensayo clínico de EDIT-101 de *Editas Medicine*, un medicamento experimental de edición del genoma CRISPR (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas) encargado de reparar la mutación IVS26 del gen *CEP290* mediante una inyección subretiniana para la amaurosis congénita de Leber de tipo 10 (LCA10). Los resultados obtenidos con estos experimentos resultan esperanzadores para el tratamiento de LCA10 (Stefanidakis et al., 2018).

El EDIT-101 es un vector AAV5 con ADN que codifica al *Staphylococcus aureus* Cas9 (SaCas9), junto con dos ARNs. Cuando se expresa en células fotorreceptoras, la maquinaria dual genética se encarga de eliminar la mutación IVS26 y restaurar la expresión completa y sana del CEP290 LCA10 (Stefanidakis et al., 2018).

El aparente éxito de los ensayos clínicos de este fármaco en ratones llevó a que la empresa Allegron realizara estudios multicéntricos de fase I y fase II en al menos 18 pacientes mayores de 3 años, dando lugar al primer ensayo con un medicamento CRISPR realizado *in vivo* (Fernández, 2020).

4.2.3. Terapias no farmacológicas

4.2.3.1. Terapia con células madre

Las células madre presentan una gran capacidad de autorrenovación (dando lugar a multitud de células semejantes a ellas) y diferenciación que resultan muy efectivas en las terapias de reemplazo celular. Este tipo de células se clasifican en embrionarias y somáticas o adultas. Mientras que las células madre embrionarias proceden del embrión de los mamíferos en su etapa de blastocito y pueden originar cualquier otro tipo de células, las adultas solo actúan sobre un tejido específico y ya existente, por lo que presentan una escasa capacidad de diferenciación.

Si las células retinianas embrionarias se disocian y se cultivan sin la presencia de suero y/o factor de crecimiento epidérmico (EGF), una parte de ellas se dividen formando neuroesferas (esferas retinianas primarias), unas colonias esféricas individuales originadas por la proliferación de una sola célula original. Esto es debido a que contienen células no diferenciadas en mitosis activa que expresan un marcador de células madres neuroectodérmicas llamado nestina, y un marcador de células progenitoras retinianas llamado *Chx10*. De esta manera, las neuroesferas se podrán disociar en células aisladas y cultivarse en presencia de EGF, produciendo esferas retinianas secundarias o su diferenciación (Cuenca, 2005).

La técnica de trasplante con células madre comienza con la realización de una pequeña biopsia del tejido donante. Las células madres extraídas se cultivan en el laboratorio para que comience el crecimiento de la población celular. Posteriormente, estas células vuelven a ser trasplantadas a una membrana amniótica para ser de nuevo cultivadas y así obtener la población necesaria para ser trasplantada en el ojo (Guarnieri, 2012).

Estas investigaciones se pueden llevar a cabo en diferentes animales modelo. Por ejemplo, para el estudio de la retinosis pigmentaria se utilizaron ratas transgénicas de la línea *P23H*, que llevaban mutaciones en el gen dominante de la rodopsina sustituyendo la prolina en posición 23 por histidina. Esta mutación hace que la proteína se pliegue incorrectamente y se acumule en el retículo endoplasmático rugoso (RER), lo que provoca su mal funcionamiento al no poder ser degradada, induciendo apoptosis (Cuenca, 2005).

El diario La Vanguardia publicó en 2019: “Investigadores de la Fundación Instituto de Microcirugía Ocular (IMO) de Barcelona han conseguido células madre con mutaciones específicas de genes implicados en enfermedades hereditarias de la retina, lo que supone un avance para lograr tratamientos para retinopatías actualmente incurables”. Este avance consistía en un proyecto de reproducción *in vitro* de células retinianas para corregir las mutaciones con CRISPR permitiendo saber si la mutación, además de inhabilitar la función del gen, resulta perjudicial para las células.

Las células madres estudiadas fueron los fibroblastos de la piel, que se modificaron para que perdieran su función y fueran cultivados con factores de crecimiento para originar células retinianas con el objetivo de simular una biopsia para el estudio de la retina (Diario de La Vanguardia, 2019).

Pese a que estos tipos de análisis no han sido aprobados aún por ninguna administración pública, los últimos avances conseguidos en este campo parecen apoyar la importancia del tratamiento de las DHR con células madres. De hecho, ya no solo se realizan estudios en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), sino también en los fotorreceptores (Chaves, González, 2015).

4.2.3.2. Terapia génica

Consiste en la transferencia del material genético a órganos específicos para que puedan producir efectos terapéuticos que corrijan defectos o enfermedades genéticas tanto de forma directa como indirecta.

Al tejido diana se puede acceder mediante los métodos *ex vivo* e *in vivo*. La forma *ex vivo* consiste en aislar las células afectadas para cultivarlas *in vitro* en el laboratorio y ser trasplantadas de nuevo al tejido del paciente. Por otro lado, en la forma *in vivo* se introduce directamente el vector con el gen terapéutico, por lo que no existe especificidad de las células por el gen; por ello, se necesita un vector capaz de diferenciar el tejido diana para que las células sanas no se vean afectadas (Torrades, 2001).

Ya que las enfermedades oculares maculares tienen un alto componente genético, la terapia génica resultaría de gran ayuda para el tratamiento de las mismas (Tachack, Hernández, 2019).

Los primeros ensayos se centraron en corregir las mutaciones del gen *RPE65*, asociado a la Amaurosis Congénita de Leber, pero también se ha usado en las fases tempranas de la retinosis pigmentaria (Martín, 2019).

A finales de 2017 se aprobó la primera terapia génica para el tratamiento de una enfermedad retiniana, que se liberó en humanos en lugar de en cultivos.

En 2019 se puso en marcha el primer ensayo clínico con terapia génica para la enfermedad de Stargardt. Esta terapia de la compañía Sanofi se denominó *StarGen* y tenía el propósito de sustituir los alelos mutantes del gen *ABCA4* por su versión normal. Varios científicos investigadores consiguieron excluir la acumulación de lipofuscina en las células fotorreceptoras tras una inyección subretiniana en ratones, así como la degeneración de los fotorreceptores provocada por el gen *ABCA4*. De esta manera, se iniciaron dos ensayos clínicos concomitantes de fase I y fase II.

El primero de ellos se realizó en 27 pacientes para probar 3 dosis distintas, ya que se basaba en la inyección subretiniana de lentivirus encargados de llevar el gen *ABCA4*. Actualmente, este ensayo clínico sigue en fase de estudio. El segundo consistía en realizar un seguimiento de la seguridad y eficacia de 46 sujetos hasta 2034.

Además, se llevó a cabo un estudio en ratones que consistía en el uso de nanopartículas como vectores en lugar de virus. Los resultados obtenidos confirmaban que tras 8 meses de la inyección, el gen seguía expresándose con normalidad, lo que supondría una mejora de la función visual y una disminución de los acúmulos de lipofuscina (Fernández, 2020).

Una alternativa a este tipo de terapia es la cirugía genética, que reemplaza los alelos mutados en cromosomas específicos mediante el uso de CRISPR-Cas9 derivados de células procariotas. La enzima endonucleasa Cas9 se encarga de cortar y pegar fragmentos de ADN. Estas enzimas serán guiadas por la secuencia CRISPR hasta la parte del genoma que se va a editar mediante los ARNs guía. Estas moléculas han sido programadas por los investigadores para que pueden sustituir los alelos mutados por material genético inalterado (Fernández, 2020).

Actualmente se están llevando a cabo terapias génicas orientadas a más de 25 tipos de distrofias retinianas. De esta manera, se estima que es posible identificar las causas genéticas de las DHR en al menos 2/3 de los pacientes afectados.

My Retina Tracker es una base de datos que permite conectar a las personas con DHR, diseñada para que los usuarios puedan compartir información anónima de su enfermedad como ayuda en la búsqueda de un su tratamiento (Fisher et al., 2015).

Tabla 4. Ensayos seleccionados de terapia génica en investigación. (adaptado de Begisare, 2019)

Fabricante / Patrocinador	Número ensayo clínico	Descripción	Estado
Sanofi	NCT01367444	Evalúa la seguridad y tolerabilidad de dosis ascendentes de SAR422459 en pacientes con enfermedad de Stargardt	Fase 1/2
Applied Genetic Technologies Corp	NCT02416622	Evalúa la seguridad y eficacia de un vector virus adenoasociado recombinante que expresa retinosquisina en pacientes con Retinosis ligada al cromosoma X	Fase 1/2
Novartis Pharmaceuticals	NCT03374657	Determina la seguridad y eficacia potencial de CPK850 en pacientes con función visual disminuida por retinosis pigmentaria, por mutaciones bialélicas en el gen <i>RLBP1</i>	Fase 1/2
Horama SA	NCT03328130	Estudia la seguridad y eficacia en pacientes con retinosis pigmentaria por mutaciones en el gen <i>PDE6B</i>	Fase 1/2
Oxford BioMedica	NCT01301443	Estudia la seguridad del agente de transferencia génica experimental para el tratamiento de la DMAE	Fase 1
GenSight Biologics	NCT03496012	Evalúa la seguridad y mejora de los resultados estructurales y funcionales de la retina, en pacientes con pérdidas de visión	Fase 3
Nightsta Rx Ltd	NCT03496012	Evalúa la eficacia y seguridad de la inyección subretiniana de AAV2-REP1 en pacientes con coroideremia	Fase 3
MeiraGTx UK II Ltd	NCT03758404	Para pacientes con acromatopsia	Fase 1/2

4.3. PROGRESO EN EL TRATAMIENTO DE LAS DHR

El pronóstico de cualquier enfermedad depende de que su diagnóstico sea correcto. Para ello se necesita realizar una anamnesis completa en la que se incluyan los antecedentes familiares del paciente; en el caso de las DHR, al ser de transmisión genética, esta información resulta imprescindible para establecer su valoración.

Además, el tratamiento que los especialistas elegirán dependerá del tipo de distrofia y de su estadio.

A lo largo de este trabajo se ha podido observar la importancia del estudio de estas patologías. La búsqueda de un tratamiento eficaz sigue siendo necesaria dada la prevalencia que tienen en general las DHR. Es de gran importancia llevar a cabo un estudio exhaustivo de los genes afectados y su probabilidad de transmisión genética para conocer el pronóstico y orientar los ensayos clínicos al tratamiento más efectivo posible de la enfermedad, ya que solo en el 50-60% de los casos se obtienen resultados satisfactorios en el tratamiento de las DHR.

5. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Las distrofias hereditarias de la retina son enfermedades hereditarias que provocan una pérdida progresiva de la visión. Además, pueden afectar a otros órganos y sentidos, como el auditivo. Hasta la fecha, este tipo de distrofias se considera incurable, existiendo mucha variabilidad en el curso de cada enfermedad y la evolución de cada paciente. Aunque no pueden ser tratadas específicamente, hay varias líneas de investigación abiertas que suponen un futuro esperanzador para el tratamiento de las mismas, como la terapia génica, entre otras. Cada terapia está dirigida a mejorar un aspecto de la distrofia, siendo diferentes entre sí y actuando mediante distintos mecanismos de acción; en este sentido, la edición genética mediante CRISPR permitiría corregir las mutaciones en el genoma responsables de estas enfermedades, lo que beneficiaría no solo al paciente afectado sino a su descendencia cuando además del ojo puedan tratarse las células germinales.

La terapia con células madre y con fármacos moduladores del sistema visual hacen que las posibilidades de cura de estos pacientes aumenten. Luxturna® es el único fármaco comercializado hasta la fecha que combate estas patologías. Sin embargo, Stargen y EDIT-101, entre otros, se están abriendo camino de manera muy prometedora; de hecho, según los expertos, serán los próximos fármacos comercializados.

La comunidad científica y clínica está totalmente involucrada en combatir este tipo de enfermedades genéticas. Actualmente se están realizando numerosos estudios y ensayos dirigidos al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y a corregir las limitaciones de las terapias existentes, lo que anima a pensar que en el futuro puedan llegar a tener una cura completamente efectiva no solo las enfermedades con mayor prevalencia sino también aquellas consideradas como “raras”.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agudelo Barbosa, Y., & Vaca Fajardo, E. J. (2016). Enfermedad de Stargardt: una revisión general. Universidad de la Salle. Madrid.

Aparicio Hernández, R., García Luque, A., Prats Olivan, P., Sánchez López, P. (2018). Evaluación positiva de medicamentos: septiembre, octubre y noviembre 2018. Sanid. Mil. vol.75 no.1 SSN 1887-8571. Madrid.

Arévalo J.F., Agüero C.A., Arzabe C.W., Lavaque, A., Ramón, N., Roca, J.A., Wu, L. (2019). Retina 2019. Proud to be Pan-american. I.S.B.N.: 978-99974-0-980-5

Armijos León, C. A. (2021). Uso de toxina botulínica tipo a en el tratamiento del bruxismo. Tesis. Universidad de Guayaquil, Ecuador.

Begisare. (2019). Actualidad en ensayos clínicos para distrofias de la retina. Donostia-San Sebastian, Gipuzkoa.

Boyd, K. (2020) ¿Qué es la retinitis pigmentaria? American Academy of Ophthalmology. San Francisco, California. EE.UU.

Bravo Gil, N.I. (2016). Implementación de técnicas de secuenciación masiva para el desarrollo de nuevos algoritmos diagnósticos y bioinformáticos en distrofias hereditarias de retina. (Tesis doctoral inédita). Universidad de Sevilla, Sevilla.

Chávez Samaniego, M.J., González Andrades, M. (2015). La terapia con células madre en la degeneración del epitelio pigmentario de la retina. Artículo de Revisión. 100: (795): 88-93.

Coco, R. (2014). Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Canarias.

Willoughby, C.E., Ponzin, D. Ferrari, S., Lobo, A., Landau K., Omid, Y.(2010). Anatomy and physiology of the human eye: effects of mucopolysaccharidosis disease

on structure and function – a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2010; 38: 2–11 doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02363.x

Cuenca Navarro, N. (2005). "Utilización de neurotrofinas y células madre como posible opción terapéutica de la RP". *Visión*. N. 26 pp. 8-12. Universidad de Alicante, Alicante.

Darrow, J. (2019). Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy, *Drug Discovery Today*, Volume 24, Issue 4, 2019, Pages 949-954, ISSN 1359-6446. Boston, EE.UU.

Del Pozo Valero, M. (2020). Estudio clínico y molecular de las distrofias hereditarias de retina asociadas a ABCA4 y PROM1. Tesis doctoral inédita leída en la Universidad Autónoma de Madrid.

Diario La Vanguardia. (2019). Logran células madre que podrían curar en un futuro retinopatías hereditarias. Barcelona.

Domínguez-Serrano F. B., Jiménez-López, E., Ramos Jiménez, M., Ponte-Zuñiga, B., Gómez-Escobar, A., Díaz-Granda, M.J., Gutiérrez-Sánchez, E., Morillo-Sánchez, M.J., Menéndez-de-León, C., Rodríguez-de-la-Rúa-Franch, E. Importancia de la electrofisiología ocular en el diagnóstico de las distrofias retinianas, *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, Volume 94, Issue 4.

Escoz Terzibachian, M. V. (2017). Bases genético-moleculares de las distrofias de conos y bastones. Trabajo de Fin de Máster. Universidad Politécnica de Barcelona.

Fernández Fernández, C. (2020). Terapia génica para el tratamiento de las retinopatías. Trabajo de Fin de Grado. Universidad de Cantabria, Santander.

Fernández San José, P. (2017). Caracterización clínica y genética de familias españolas con retinosis pigmentaria autosómica dominante mediante secuenciación masiva y otras técnicas de diagnóstico molecular. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Fernández-Agrafojo D. (2017) Diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la mácula. Barcelona, España.

Ferreruela, R. (2007). La visión y el ojo. Apunts Educación Física y Deportes. Institut Nacional d'Educació Física de Catalunya. Barcelona, España.

Fisher J., Bromley R., Mansfield B. (2016) My Retina Tracker™: An On-line International Registry for People Affected with Inherited Orphan Retinal Degenerative Diseases and their Genetic Relatives - A New Resource. In: Bowes Rickman C., LaVail M., Anderson R., Grimm C., Hollyfield J., Ash J. (eds) *Retinal Degenerative Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 854. Springer, Cham.

Forsythe, E., Beales, P. L. (2013). Bardet-Biedl syndrome. *European journal of human genetics: EJHG*, 21(1), 8–13.

García-Medina, J.J. (2008) Coroideremia: seguimiento durante un año con polarimetría láser. *Arch Soc Esp Oftalmol* [online].vol.83, n.8, pp.487-491. ISSN 0365-6691.

Garriges, F. (2017) *Secuenciación de Tercera Generación. Genotipia.*

Gómez García, O. (2020). Revisión de tratamientos actuales en la retinosis pigmentaria. (Trabajo Fin de Máster).Universidad de Valladolid, Valladolid.

Gómez Pareja, A.M. (2020). *Química del color. (Trabajo Fin de Grado Inédito).* Universidad de Sevilla, Sevilla.

Guarnieri A. (2012). Un nuevo avance, a través de células madre, permite recuperar la visión. *Clínica Universidad de Navarra.*

Hamel, C. (2006). Retinitis pigmentosa. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 1, 40

Hernández Pupo, A., Reyes Martín, E., Escalona Aguilera, J. R., Hernández Pérez, E. M., & González Estupiñán, Y. (2019). Enfermedad de Stargardt. Presentación de un caso. *Correo Científico Médico*, 23(2), 647-657.

Hsu-Lin Luo, Y., da Cruz, L. (2016). The Argus® II Retinal Prosthesis System, *Progress in Retinal and Eye Research*, Volume 50, Pages 89-107,ISSN 1350-9462.

J.A.G. Colpisa para Diario de Navarra. (2021). Noa, de leer en Braille a leer con sus ojos. Barcelona.

Koenekoop, R. K. (2004). An Overview of Leber Congenital Amaurosis: A Model to Understand Human Retinal Development. *Survey of ophthalmology*. Volume 49 Number 4.

Lamb, T. (2016). Why rods and cones?. *Eye* 30, 179–185. Cambridge Ophthalmological Symposium. St John's College, Cambridge, University of Cambridge, Reino Unido.

Lledó Riquelme, M., Campos Mollo, E., Cuenca, N. (2010). La transducción visual. Revisión. *Annals d'Oftalmologia* 2010;18(3):130-136. Alicante, España.

Martín Sánchez, M. (2019). Desarrollo de algoritmos diagnósticos en distrofias hereditarias de retina y su aplicación para la identificación de nuevas regiones candidatas. (Tesis Doctoral Inédita). Universidad de Sevilla, Sevilla.

Masland, R. (2001). The fundamental plan of the retina. *Nature Neuroscience* 4, 877–886. Massachusetts, EE.UU.

Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. (2003). The genetics of inherited macular dystrophies *Journal of Medical Genetics* ;40:641-650.

Millán Yáñez, I. (2021). Estudio sobre la capacidad protectora del polifenol natural pterostilbeno frente a la retinopatía diabética. Tesis inédita. Universidad de Valencia.

Mora Villate MA, Bernal Méndez JD, Bernal Méndez JD, Paneso Echeverry JE, Paneso Echeverry JE. (2016). Anatomía quirúrgica del ojo: Revisión anatómica del ojo humano y comparación con el ojo porcino. *Morfología*; 8(3):21 – 44. Universidad Nacional de Colombia, Colombia.

Moulakaki A. (2016). Crystalline lens response to different optical signals. Roderic.uv.es. Tesis doctoral. Universidad de Valencia, Valencia.

NIDCD: El Instituto Nacional de Sordera y Otros Trastornos de la Comunicación, miembro de los Institutos Nacionales de Salud de EE. (2017). Síndrome de Usher.

O'Neal TB, Luther EE. (2020). Retinitis Pigmentosa. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls-. PMID: 30137803.

Orduz Montaña, W.A. (2019). Distrofias Hereditarias Retinianas: Estudio retrospectivo descriptivo. Trabajo de Fin de Master. Universidad de Valladolid, Valladolid.

Palma Proaño J. (2021). Anatomía y fisiología de la retina. Revisión bibliográfica. Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

Posada, M., Martín-Arribas, C., Ramírez, A., Villaverde, A., & Abaitua, I. (2008). Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31(Supl. 2), 9-20.

Prado Serrano, A., Camas Benítez J.T, Sánchez Fonseca, R.C. 2003. Fototransducción visual. México.

Quintino Cintora, E., López Morales, P. M., Mendoza Rosas, V. (2014). Amaurosis congénita de Leber: Reporte de caso. *Revista odontológica mexicana*, 18(1), 38-42.

Ramírez Castro, T., Lorenzo González, M. E., Hernández Bager, R. (2003). Retinosis pigmentaria con herencia recesiva ligada al cromosoma x. Caracterización oftalmológica. *Revista Cubana de Oftalmología*, 16(2).

Salamanca-Carreño, A. (2015). Algunas explicaciones sobre las leyes mendelianas y el mendelismo complejo. (Documento de docencia No. 17). Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia.

Stefanidakis, M., Maeder, M., Bounoutas, G., Yudkoff, C., Chao, H., Haskett, S., Nguyen, D., Samuelsson S. J., Giannoukos G., Ciulla, D., Marco, E., Wilson, C., Baciú, P., Stetkiewicz, P., Albright, C., Jiang, H. (2018). Efficient in vivo editing of CEP290 IVS26 by EDIT-101 as a novel therapeutic for treatment of Leber Congenital Amaurosis 10. Volume 59, Issue 9.

Tachack Abril, G. T., Hernández, L. Á. (2017). Terapia génica en el manejo de las distrofias retinianas. (Trabajo de Fin de Grado). Universidad de La Salle. Madrid.

Tamayo Fernández, M. L., Bernal Villegas, J. (1997). Alteraciones visuales y auditivas de origen genético: aspectos oftalmológicos, audiológicos y genéticos. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia.

Torrades, S. (2001). Terapia génica, una nueva estrategia terapéutica. Vol. 20. Núm. 9. Páginas 130-137

Torres Baños, Marta. (2020). Valor de la agudeza visual en la decisión terapéutica con inyecciones intravítreas de anti-VEGF en maculopatías. Trabajo de Fin de Máster. Universidad de Valladolid.

Wright AF, Chakarova CF, Abd El-Aziz MM, Bhattacharya SS. (2010). Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. *Nat Rev Genet* 11(4):273-84.