

Esperanza Activa



BOLETÍN DE LA ASOCIACIÓN RETINA NAVARRA

Sumario:

Pg 1: Retinosis Pigmentaria y Enfermedades Raras

Pg 3: La degeneración macular

Pg 4: Terapias generales

Resumen de la reunión de Retina Internacional

La reunión de Retina Internacional tuvo lugar el día 6 de Mayo durante el Congreso de ARVO en Seattle. Hubo tres apartados principales.

Retinosis pigmentaria y enfermedades raras

En primer lugar hablo el Dr. José Sahel del Instituto de la Visión de Paris que comentó el tratamiento del síndrome de Usher de tipo 1B. Están realizando un estudio clínico en humanos con síndrome de Usher tipo 1B utilizando adenovirus para realizar terapia génica vehiculizando el gen MY07A. Se trata de un ensayo cuyo objetivo primario es valorar la seguridad y eficacia de dosis ascendentes del agente génico transferido. El proyecto se esta desarrollando con 15 pacientes y no han presentado problemas de seguridad.

Terapia génica de la Coroideremia presentado por el Dr. Markus Groppe del grupo del Dr. Robert McLaren. Se trata de un Ensayo Clínico en fase I, utilizando adenovirus para el reemplazo del RPE65. Se han inyectado 12 pacientes, 6 con ellos con un seguimiento superior a los 6 meses, y no han tenido efectos negativos del vector viral y ha mejorado la función visual. En 2 de los pacientes ha mejorado la agudeza visual, sensibilidad al contraste y microperimetría, siendo este último test el más sensible para detectar los cambios, con mejorías respecto al ojo contralateral. Describieron la técnica de la inyección

del vector adenoviral, compleja por el estado de la retina, y que podrá ser de utilidad en otras distrofias de conos El Ensayo es un ensayo multicéntrico, en el que todas las técnicas quirúrgicas se realizarán en Oxford.

El Dr. Dr. Arthur Cideciyan habló de la degeneración de los fotorreceptores después de la terapia génica en el tratamiento con RPE65. En total desde 2007 se han tratado 15 pacientes y se conocen resultados a largo plazo. Comentó que tras la terapia génica se mejora la visión, mejoría que permanecerá durante al menos 3 años. Sin embargo las retinas tratadas perderán fotorreceptores a la misma velocidad que las no tratadas ya que los fotorreceptores siguen su curso de degeneración por lo que es importante completar la terapia génica con factores neuro-protectores. Estos resultados son similares a los obtenidos en el modelo canino.

El Dr. Shuichi Yamamoto expuso los resultados del estudio clínico realizado en Japón en fase 3 usando gotas de Unoprostone. El Unoprostone es un fármaco que disminuye la presión intraocular mejorando el flujo coroideo al modificar los canales del Calcio y además posee efecto inhibitor de la apoptosis. El estudio se ha realizado en 100 pacientes aleatorizados en placebo y tratamiento a dosis bajas y altas, obteniéndose los mejores resultados con las dosis más elevadas. El aumento de la sensibilidad de la retina disminuye al retirar el tratamiento y después de 2 años de terapia persiste un aumento de sensibilidad en las dosis altas. Ha sido aprobada la continuación del estudio en Fase III para valorar los cambios en la sensibilidad retiniana central.

El Dr. Robin Ali comentó el proyecto de trasplante de fotorreceptores donde se ha visto que existe una buena integración de las células trasplantadas con el resto de la retina, estableciendo contactos sinápticos.

El Dr. T. Reh comentó dos aspectos de la investigación que estaban realizando. El primero era el trasplante de célula progenitoras diferenciadas hacia células ganglionares y conos, y lo habían realizado tanto en un modelo roedor (ratón mutante de *crx*) donde habían migrado e integrado bien las células, y en un primate no humano donde también habían obtenido una buena integración permaneciendo mayor tiempo la Capa Nuclear Externa y con mas número celular en la Nuclear interna. En ninguno de los modelos había sido necesario utilizar inmunosupresión y no había habido problemas de rechazo. Planteó en segundo lugar el tratamiento de enfermedades de la retina interna con células de la glia que sometidas a una transfección por el gen *ASCL1* puedan ser fuente de células progenitoras neurales para reparar la retina.

El Dr. Gustavo Aguirre expuso los resultados del estudio de la liberación intraocular de CNTF en células encapsuladas para mejorar la función de los conos y la visión diurna en perros con CNGB3 Acromatopsia. Se recupera la función de los conos de una manera transitoria durante unas 8 semanas por la acción sobre la sub-unidad deficitaria, pero se tienen que determinar cual es la dosis idónea de CNTF para mejorar la visión. Igualmente comentó que los resultados de la terapia génica obtienen mejores resultados en perros jóvenes que adultos y que su duración es sobre unas 5 semanas. Planteó también la posibilidad de realizar implantes múltiples.

La degeneración macular

El Dr. Alan Bird habló del tratamiento de atrofia geográfica utilizando CNTF (se están realizando ensayos en Retinosis Pigmentaria en distintos estadios y en la Atrofia Geográfica). El Ensayo en la Atrofia Geográfica es un multicéntrico en el que se ha visto una buena tolerancia al tratamiento. El resultado mas relevante es que el CNTF promueva la supervivencia de los conos controlados por cSLO así como una mayor integridad de la llamada línea de unión de los segmentos internos y externos.

El Dr. Steven D. Schwartz expuso los resultados de la terapia de células madre (ACT Stem Cell) en degeneración macular asociada a la edad DMAE y en Stargardt. Se han transplantado 20 pacientes con células madre embrionarias humanas derivadas hacia EPR. El estudio de seguridad es positivo, no se ha producido ni reacción inflamatoria ni tumores. Se observa pigmentación, la localización del injerto y autofluorescencia con el OCT. Se esta viendo la posibilidad de inyectar mas células. Entre sus conclusiones destaca la necesidad de la elección del estadio de la enfermedad ya que es necesaria que exista una membrana de Bruch para que las células se asienten, así como la necesidad de elegir el mejor momento para el trasplante de las células, en dependencia de su ciclo celular y de su estado de pigmentación para mejorar la supervivencia. Igualmente es necesario conocer el resultado de la inyección de una suspensión celular.

En el Ensayo el problema más importante planteado es la necesidad de una inmunosupresión doble y agresiva, que plantea problemas de tolerancia en estos pacientes en edad avanzada.

La Dr. Muna Naash expuso la utilización de nanopartículas de PLA con DNA como método de realizar terapia génica en el Stargardt (ABCA4). Es un forma de realizar terapia génica

sin utilizar virus. Se han utilizado 4 tipos de partículas con dos promotores diferentes. Tiene una buena distribución en la retina de ratón al realizar una inyección sub-retinal.

Se observó una buena morfología en capas retinianas, una buena función visual y adaptación a la oscuridad y reducción de gránulos de lipofuscina. Las nanopartículas pueden ser utilizadas en clínica por ser seguras y poder ser utilizados para genes que son muy grandes para los tradicionales vectores virales. Se está probando este tratamiento en el síndrome de Usher tipo 2.

Dr. P. Kador comentó el uso de antioxidantes multifuncionales en un modelo de degeneración retiniana inducido por luz y en modelos de cataratas, que por sus terminaciones hacen uniones selectivas. En células in vitro han dado un buen resultado reduciendo el stress oxidativo ya que son capaces de eliminar aniones superóxido. In vivo mantiene las filas de fotorreceptores y presentan un buen electroretinograma. Se ha visto que no provocan alteración en la función mitocondrial.

AREDS2 Study Results - Dr. Emily Chew. Se han publicado los resultados del AREDS2 en el cual se estudiaban los suplementos orales en pacientes con DMAE. El Ensayo pretendía conocer si la adición de luteína+ zeaxantina o de DHA + EPA o ambos en la formulación empleada anteriormente en el Ensayo AREDS disminuía el riesgo de progresión en las formas avanzadas, así como el efecto de la disminución de los betacarotenos, zinc o de ambas sustancias. No se obtuvieron diferencias en las adiciones sin embargo se plantea que la adición de luteína y zeaxantina podría ser un buen sustituto de los betacarotenos en la formulación del AREDS y así disminuir el riesgo que plantea esta sustancia en los fumadores.

Terapias generales

El Dr. Zrenner comentó los avances en implantes subretinianos y epiretinianos. Se están realizando avances técnicos en estas prótesis retinianas. Los pacientes con entrenamiento pueden reconocer caras, bajo condiciones idóneas puede reconocer objetos en una mesa y letras grandes en un ordenador. Igualmente como se van desarrollando los implantes supracoroideos.

Dr. Ivan Tochitsky presentó un trabajo en ratones ciegos en los que se restauró la función visual utilizando moléculas pequeñas fotoquímicas. Estas moléculas químicas pueden restaurar la sensibilidad a la luz y la respuesta de comportamiento en ratones ciegos

modelos de retinosis, sin terapia génica, solo con una inyección intra-vítrea. Este método puede ser utilizado para restaurar la visión en enfermedades degenerativas como la retinosis y la degeneración macular asociada a la edad y se está probando en modelos animales más grandes

Dr. Serge Picaud hablo de la terapia utilizando optogenética para enfermedades degenerativas de la retina. Describió el método y su utilización tratando de reactivar fotorreceptores, bipolares de cono tipo ON y células ganglionares. Hay que aumentar la expresión de los genes y determinar la respuesta inmunológica antes de realizar un ensayo clínico en humanos.

El Dr. Cremers informo de la iniciativa (LOVD database) que es una base de datos abierta con actualizaciones en mutaciones en 170 genes de enfermedades de la retina.

[Otras noticias en página Web \[www.retinavarra.org\]\(http://www.retinavarra.org\) – Sala de Prensa.](http://www.retinavarra.org)

Boletín Financiado por la Dirección General de Innovación Gobierno de Navarra

