

# VISIÓN

Nº 45 2º Semestre 2014

lucha contra la ceguera

## NOTICIAS

### ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

- Enfermedades maculares que simulan DMAE



- Rehabilitación visual en distrofias retinianas



- Medicina regenerativa en el ojo



### RINCÓN DEL ESCÉPTICO

- Cuando se hace buena ciencia, se supera la ciencia-ficción



## ACTO conjunto de FARPE-FUNDALUCE con la SEBBM en el marco de su XXXVII Congreso



El pasado día 7 de Junio asistimos a la Gala Benéfica Pro-investigación "Arte y Sabor" en el hotel Valle del Este en Vera (Almería), que fue organizada por nuestra socia Isabel García Oller, y en la que prestaron su colaboración la ONCE, Asociación de Personas con Discapacidad "El Saliente", la Asociación Cultural Argaria y el Hotel Valle del Este.

Dicha celebración contó con la asistencia del investigador internacional Shomi Bhattacharya junto con un colaborador de su equipo, personalidades como el futbolista Diego Capel, la artista Coraluna, la autora Sarah Lark y el ganador del programa Masterchef, Juan Manuel, que a su vez participó en la elaboración de varios platos.

Hubo actuaciones musicales, sorteo de regalos y la asistencia fue numerosa, más de 400 personas que quisieron contribuir generosamente a la recaudación de fondos para la investigación.

Asistió por parte de nuestra asociación, el Presidente, Audifacio Reyes y acompañante, representantes de la Junta Directiva, nuestra delegada en Almería, Ana Moreno, así como numerosos socios de diferentes provincias.

Valoramos enormemente la generosidad y el esfuerzo realizado por Isabel y su familia para la celebra-

ción de esta Gala, contribuyendo al gran éxito que ha supuesto este acto.

El pasado 12 de Septiembre nos reunimos en Granada con nuestros socios y con miembros de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) en el Centro de la ONCE, en la Plaza del Carmen, s/n. Dentro de la programación de BIOQUÍMICA EN LA CIUDAD del XXXVII Congreso de la SEBBM, se organizó este acto titulado Distrofias de la retina: conocerlas para curarlas.

El acto comenzó con una presentación del Presidente de la Asociación Andaluza de Retinosis Pigmentaria y tesorero de FARPE-FUNDALUCE, D. Audifacio Reyes, en la que destacó el papel tan importante que están haciendo las personas que están trabajando en el campo de las distrofias de la retina y que permiten a los asistentes conocer las últimas novedades en estos campos emergentes de la investigación.

A continuación se presentaron los trabajos de jóvenes investigadores de la SEBBM en el campo de las distrofias de la retina. María Platón y el Dr. Alberto Hernández-Pinto nos contaron un breve resumen de su trabajo y, lo que es tan importante, que su motivación y dedicación crece con el contacto con los afectados y sus familiares.

Seguidamente el Dr. José Martín Nieto, del Grupo de Investigación Genética Humana y de Mamíferos, del Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante, dio una clase magistral sobre "La complejidad de las distrofias hereditarias de la retina: Un obstáculo y un reto".

Posteriormente, el Dr. Enrique J. de la Rosa, del Departamento de Medicina Celular y Molecular, del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC, habló sobre la "Neuroprotección de la retina: Una meta y una herramienta".

Por último, el Dr. Enrique J. de la Rosa, como representante de la Junta Directiva de la SEBBM, clausuró el acto, aclarando, junto con el Dr. Martín Nieto, las muchas dudas de los asistentes, insistiendo en la importancia de cuidar nuestros ojos y nuestra retina, en que se haga caso a los oftalmólogos y en que no se experimente con remedios sin garantía médica y científica.

Uno de los proyectos que estamos desarrollando es la recopilación de relatos sobre la vivencia personal de la retinosis pigmentaria, es decir, la experiencia narrada en primera persona por los afectados de retinosis. La finalidad de este proyecto es hacer una recopilación que consideramos muy interesante y que se tiene previsto editar en una publicación. Si estás interesado en colaborar, envíanos tus propuestas a la siguiente dirección de correo: [asociación@retinaandalucia.org](mailto:asociación@retinaandalucia.org)

**Audifacio Reyes Falder, Presidente**

### La complejidad de las distrofias hereditarias de la retina: Un obstáculo y un reto (José Martín Nieto).

La retina es una membrana constituida por neuronas que recubre el interior del ojo y que está separada de la coroides por el epitelio pigmentario de la retina (EPR). En los fotorreceptores (conos y bastones) tiene lugar la fototransducción, o conversión de la energía de la luz en impulsos eléctricos que cruzan toda la retina y se transmiten a través del nervio óptico hasta el cerebro.

Una distrofia es una enfermedad degenerativa progresiva. La distrofia hereditaria de la retina (DHR) más frecuente es la retinosis pigmentaria (RP), seguida de la enfermedad de Stargardt (STGD), las distrofias de conos o de conos y bastones (DC/B) y la amaurosis congénita de Leber (ACL). En la RP degeneran en primer lugar los bastones y luego los conos, perdiéndose la visión periférica y originando en la fase adulta la llamada 'visión en túnel'. En contraposición, en la STGD, que es una degeneración macular genética, se pierde la visión central y, con ello, la capacidad de enfocar los objetos.

Cada DHR está causada por una mutación (o cambio heredable) en un solo gen, que contiene la información para que las células de la retina sintetizen una proteína concreta, que puede ser importante para la estructura o función de los fotorreceptores, la fototransducción, o el funcionamiento del ciclo visual. Este último implica la regeneración de los pigmentos visuales de conos y bastones (opsinas) tras ser excitados por la luz, función que realizan las células del EPR. Una mutación hace que no se produzca alguna de estas proteínas o que se genere una variante defectuosa (inactiva o tóxica). Ello origina la pérdida de los fotorreceptores y/o de las células del EPR, generalmente mediante un proceso de muerte celular programada denominado apoptosis. Posteriormente tiene lugar la

degeneración secuencial del resto de las neuronas de la retina, sufriendo esta una profunda remodelación irreversible que hace que las cegueras genéticas sean incurables hoy día.

La mayoría de las DHRs presentan un patrón de herencia recesiva, siendo necesario que cada uno de los dos progenitores le transmita a su hijo/a una variante mutante de un mismo gen. Estas formas de ceguera se saltan con frecuencia generaciones, o de ellas no se conocen antecedentes en una familia. Por el contrario, en otros casos la herencia puede ser dominante, bastando con heredar una sola variante mutante del padre o de la madre y apareciendo la enfermedad en todas las generaciones, o bien presentar otros patrones (ligado al cromosoma X, mitocondrial, multifactorial, etc.). La gran complejidad de las DHRs radica en que son las enfermedades hereditarias que presentan la mayor heterogeneidad genética conocida. Así, se han identificado ya (en Sep. 2014) 220 genes responsables de DHRs, catalogados en la base de datos RetNet (<https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm>), de entre los cuales 68 pueden causar RP, 29 DC/B, 21 ACL, 4 STGD, etc. Algunos de estos genes incluso puede originar más de una enfermedad distinta, según la mutación concreta. Además, una misma enfermedad puede presentar más de un patrón de herencia (por ej., la RP puede ser recesiva, dominante o ligada al X), según el gen afectado y la mutación. Este año se ha implementado la base de datos llamada RetinoGenetics (<http://www.retinogenetics.org>), en la cual se han catalogado ya 178 variantes de DHRs, asociadas a 194 genes distintos y originadas por más de 4300 mutaciones! Esta gran diversidad va asociada a una gran heterogeneidad clínica, según la cual la edad de aparición de los síntomas, su velocidad de avance y su gravedad es muy distinta de un afectado a otro, incluso siendo portadores de mutaciones en el mismo gen. Ello depende en buena parte del resto de los genes del genoma de cada persona y de los factores ambientales (su estilo de vida). Por ello, resulta de gran importancia el análisis genético a la hora de establecer un diagnóstico y pronóstico precisos, investigar las causas y mecanismos de muerte de los fotorreceptores, identificar nuevos genes causantes de DHRs (se estima que hay más de 400 en el genoma humano!) y diseñar protocolos de terapia génica.

La disponibilidad de animales modelo de ceguera, portadores en muchos casos de las mismas mutaciones que pacientes humanos, nos está per-

mitiendo investigar numerosas variantes de DHRs, y a su vez diseñar terapias orientadas a ralentizar (o incluso estancar!) el avance de la degeneración de la retina. Son importantes y numerosos los éxitos que se están consiguiendo tanto en roedores como perros, gatos y monos ciegos mediante la aplicación de tres tipos de terapias: 1) neuroprotectora, basada en la administración de factores antiapoptóticos, antioxidantes o neurotróficos; 2) génica, basada en la introducción de un gen terapéutico (el mutado en cada variante de DHR) en las células de la retina; y 3) con células madre, transformadas en fotorreceptores o células del EPR en cultivo y trasplantadas intraocularmente. Es necesario ahora pasar de la fase preclínica (ensayos en animales) a la fase clínica (en pacientes cuya retina ha comenzado a degenerar). Existen miles de investigadores en el mundo que asumen todos los obstáculos planteados como retos y lo están consiguiendo ya en determinadas variantes de RP, STGD, ACL, etc. Aunque estos estudios aún se encuentran en etapas iniciales (reclutamiento, ensayos de seguridad, etc.), permiten ofrecer esperanza de que existirán terapias disponibles y efectivas sobre determinadas variantes concretas de DHRs en las próximas décadas.

### Neuroprotección de la retina: Una meta y una herramienta (Enrique J. de la Rosa).

En colaboraciones previas con FARPE-FUNDALUCE, tanto en charlas a los afectados y sus familiares, como en artículos en la revista *Visión* (Nº 35, pág. 21 y Nº 36, pág. 19) ya he explicado cómo pasamos de estudiar la retina de embrión de pollo a estar intentando desarrollar una terapia para las distrofias de retina. Para aquellos que no lo conozcan o que quieran recordarlo, pueden ir a los números de la revista arriba indicados o a este enlace [http://apored.bq.uam.es/divulgacion/articulo\\_4.html](http://apored.bq.uam.es/divulgacion/articulo_4.html)

La complejidad de la enfermedad, como bien ha explicado mi colega el Dr. Martín Nieto, demanda diversidad de terapias, adaptadas al gen mutado, a sus efectos celulares y al estado de avance de la degeneración. Por ello, la neuroprotección, además de una meta en sí misma, al permitir el tratamiento de los afectados independientemente de la mutación, en tanto en cuanto aún preserven fotorreceptores y un resto de función visual, se ha convertido en nuestro laboratorio en una herramienta para elucidar las bases moleculares y celu-



lares de la patología que aún están muy poco caracterizadas. Por ello, centré buena parte de mi charla en las líneas de trabajo más actuales, que nos podrían permitir diseñar nuevos tratamientos.

Nuestros resultados con proinsulina mostraban su capacidad atenuadora del proceso de muerte celular programada de los fotorreceptores, que iba asociado a la pérdida de función visual. En presencia de proinsulina, teníamos menos muerte, más fotorreceptores y mejor respuesta electroretinográfica en nuestro modelo de ratón. Por ello nos sorprendió enormemente un experimento en el que, al cambiar el modo de tratamiento del ratón, obtuvimos mejor función visual sin preservación de los fotorreceptores. Nos pusimos a estudiar en detalle dichas retinas y observamos que presentaban mayor colocalización de los elementos que forman la sinapsis de los fotorreceptores. Tan importante es tener un buen número de fotorreceptores como tenerlos bien conectados en la retina. De esta forma hemos descubierto un proceso de desconexión sináptica asociado a la Retinosis pigmentaria que ha resultado ser una nueva diana para el desarrollo de terapias. De forma similar estamos explorando los procesos que ocurren, el orden y la jerarquía, dentro del fotorreceptor, y que llevan a su desconexión sináptica y muerte final. Muchos de ellos, desconocidos hasta ahora, pueden proporcionar nuevas dianas para el tratamiento de las distrofias de retinas.

Pero las relaciones entre el fotorreceptor, la glía de Müller y la microglía también son importantes en el curso de la degeneración. Empleando otro factor de la familia de la insulina, el IGF-I, observamos que atenuaba, por una parte, la gliosis reactiva de las células de la glía de Müller, pero, además, reclutaba un gran número de células de microglía, todo ello en paralelo a su capacidad de proteger a los fotorreceptores. Para poner en orden dichos procesos, destruimos experimentalmente las células de la microglía. Ello nos abolía el efecto neuroprotector del IGF-I. Sin embargo, en retinas distróficas no tratadas con IGF-I, la eliminación de la microglía dis-

minuía la muerte de los fotorreceptores. Ello ponía de manifiesto un proceso de polarización de la microglía en la retina. Al igual que los macrófagos, hay un tipo de microglía que contribuye a la muerte de los fotorreceptores (posiblemente pro-inflamatoria) y otro que contribuye a su supervivencia (posiblemente anti-inflamatoria). Y el IGF-I es capaz de dirigirla hacia el tipo neuroprotector. Este descubrimiento de una componente neuroinflamatoria en un modelo de Retinosis pigmentaria nos ha llevado a probar dos familias de potenciales fármacos.

Por una parte, en colaboración con la Prof. Ana Martínez, también del CIB, estamos probando pequeñas moléculas anti-inflamatorias. Por otra parte, en colaboración con el Prof. Uri Saragovi, de la Universidad McGill de Montreal, Quebec, Canadá, estamos probando antagonistas del receptor p75 de neurotrofinas. En ambos casos tenemos resultados preliminares positivos que esperamos desemboquen en dos nuevas líneas de terapia que intentaremos, como en el caso de la proinsulina, que vayan más allá de curar ratones.

## La asociación de Castilla-La Mancha celebra el día mundial de la rp.

Una vez más hemos llevado a buen término el Día Mundial de la Retinosis, el pasado día 27 de Septiembre, con un auditorio más reducido al coincidir con la celebración del día regional de ONCE de Castilla-La Mancha en La Roda (Albacete). No obstante, salió con brillantez, siendo apoyados por nuestras autoridades locales y obviados por cuarto año consecutivo por las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma. Y si, por el contrario, hemos contado con el pleno apoyo del Excmo. Ayuntamiento de Albacete y el apoyo incondicional de la excelente Diputación de Albacete, que nos anima a seguir en la brecha. Hemos tenido la cobertura mediática del diario local La tribuna, la cadena Cope y la radio-televisión de Castilla-La Mancha, expresando desde aquí nuestro agradecimiento. Se ha contado, como anteriormente se ha mencionado, con el pleno apoyo del Exmo Ayuntamiento en la figura del concejal de Mayores, D. Ricardo Lorente y del Concejal de Asociaciones Socio sanitarias D. Federico Pozuelo.

Seguimos reiterando que este acto ha sido posible única y exclusivamente por las aportaciones de nuestros socios afectados. Seguimos solicitando subvenciones sin obtener respuesta. Ha merecido la pena nuestro esfuerzo ya que la categoría de nuestro investigador, Dr. D. David Jimeno es indiscutible, premiado por la Fundación Lucha Contra la Ceguera 2013. Nos fue imposible trasladarnos a tiempo a Salamanca el año pasado para escucharle y he aquí que se ha conseguido, gracias a la excelente mediación de nuestra admirada Dra. Elena Caminos, que ha hecho posible poder traerlo a nuestra Ciudad, a esta Sala tan vinculada a nuestra Asociación, como es el Co-

legio de Aparejadores, Arquitectos Técnicos e Ingenieros de la Edificación de Albacete. Debemos agradecerles la gentileza de cedernos sus magníficas instalaciones ya que sin su ayuda no hubiera sido posible lograr una sala así ni en nuestros mejores sueños. De bien nacidos es el ser agradecidos de ahí que manifestemos públicamente este agradecimiento.

Fue un auténtico placer escuchar con atención al Dr. Jimeno, del Centro de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca, quien expuso con maestría los logros alcanzados en su investigación con la charla "Funciones de las proteínas RasGRF en la Retina", recibiendo gran atención por parte del público que supo valorar la gran valía del investigador, quien expuso con maestría los logros alcanzados en su investigación. Tras el acto, se llevó a cabo una Comida de Hermandad entre afectados e Investigador en el Hotel San Antonio, de reconocido prestigio en la ciudad, con un menú típicamente manchego.





**Fundaluce**  
FUNDACIÓN LUCHA CONTRA LA CEGUERA



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