



Universidad de Valladolid
Máster en Enfermería Oftalmológica
Facultad de enfermería de Valladolid

Curso 2022- 2023

Trabajo de Fin de Máster

**TERAPIA GÉNICA EN PACIENTES CON
RETINOSIS PIGMENTOSA AUTOSÓMICA
DOMINANTE ASOCIADA A LA MUTACIÓN
DEL GEN RHO.
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Fátima Pérez de la Torre

Tutora: Manuela del Caño Espinel

RESUMEN

Introducción. La retinitis pigmentosa es la primera causa de degeneración retiniana y la segunda de ceguera a nivel mundial. Los pacientes sufren sus síntomas desde las primeras décadas de vida, viendo la calidad de esta disminuida. A la mayoría de afectados se les acaba otorgando la discapacidad máxima. La retinitis pigmentosa no tiene cura, aunque en algunas clases, como el asociado al cromosoma X si que se han aprobado tratamientos genéticos. El tipo autosómico dominante sigue sin terapia, siendo de los más prevalentes. Por ello es necesario realizar un análisis de los estudios llevados a cabo con terapia génica en esta patología, así como analizar el papel de enfermería en este novedoso tratamiento.

Objetivo. Analizar el uso de las terapias génicas en la retinitis pigmentosa autosómica dominante con afectación del gen RHO.

Método. Se llevó acabo una revisión sistemática, mediante una búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas, como es el caso de Pubmed o Scopus. Por medio de esta búsqueda se hallaron 21 artículos que fueron incluidos en esta revisión tras superar una serie de criterios de exclusión e inclusión. Estas publicaciones fueron evaluadas mediante las guías de calidad de CASPe.

Resultados. Las mutaciones que afectan al gen RHO responsables de la retinitis pigmentosa autosómica dominante son más de 150. Esta patología se puede dividir en clases según la severidad y sus características bioquímicas. Más de ocho enfoques diferentes se están estudiando actualmente, con diversos vectores y formas de administración. Tres de estas terapias se encuentran ya en fase clínica. El personal de enfermería es un eslabón fundamental en la administración de estas terapias y el seguimiento de los pacientes con pruebas como la tomografía de coherencia óptica o el electroretinograma.

Conclusiones. La terapia génica en el tratamiento de la retinitis pigmentosa autosómica dominante asociada a la mutación del gen RHO ha experimentado grandes avances en los últimos años. Tratamientos como los ASOs, ARNi, o la hidroxiclороquina se encuentran en fase clínica, y otros como el uso de CRISPR han obtenido muy buenos resultados. El personal de enfermería es un eslabón clave para la administración de esta terapia y el seguimiento de los pacientes.

Palabras clave. “Retinitis pigmentosa”, “terapia génica”, “autosómico dominante”, “rodopsina”, “inyecciones intravítreas” y “enfermera”.

ABREVIATURAS

RP: Retinosis Pigmentosa.

AD: Autosómica Dominante.

AR: Autosómica Recesiva.

EMC: Edema Macular Cistoide.

ERG: Electrorretinografía.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.

LCA: Amaurosis Congénita de Leber.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

ASOs: Oligonucleótidos Antisentido.

ARN: Ácido Ribonucleico.

ARNi: Ácido Ribonucleico de Interferencia

ARNm: Ácido Ribonucleico Mensajero.

ARNpi: Ácido Ribonucleico de Pequeña Interferencia.

CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats.

ARNg: Ácido Ribonucleico Guía.

PAM: Motivo Adyacente de Protoespaciador.

HDR: Reparación Dirigida por Homología.

NHEJ: Unión de Extremos No Homólogos.

ADNc: Ácido Desoxirribonucleico Complementario.

FT: Factores de Transcripción.

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica.

MLMT: Multi Luminance Mobility Test.

FST: Full- Field Light Sensitivity Therseshold.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. <u>Introducción</u> | 1 |
| 2. <u>Justificación</u> | 4 |
| 3. <u>Objetivos</u> | 5 |
| 3.1. Objetivo general..... | 5 |
| 3.2. Objetivos específicos..... | 5 |
| 4. <u>Material y métodos</u> | 6 |
| 4.1. Diseño..... | 6 |
| 4.2. Búsqueda bibliográfica..... | 6 |
| 4.3. Criterios de inclusión y exclusión..... | 7 |
| 4.4. Selección de los estudios..... | 7 |
| 5. <u>Resultados</u> | 9 |
| 5.1. Hallazgos..... | 9 |
| 5.2. Calidad de los estudios..... | 10 |
| 5.3. Análisis de los datos obtenidos..... | 11 |
| 5.3.1. Exponer las clases de RPAD asociadas al gen RHO y las principales mutaciones implicadas..... | 11 |
| 5.3.2. Especificar las terapias génicas que se están estudiando actualmente en el tratamiento de la RPAD..... | 13 |
| 5.3.3. Comparar las distintas terapias génicas estudiadas para la RPAD..... | 14 |
| 5.3.4. Examinar el papel de enfermería en la administración de las terapias génicas..... | 20 |
| 6. <u>Discusión</u> | 23 |
| 6.1. Fortalezas y debilidades..... | 25 |
| 6.2. Aplicaciones a la práctica..... | 25 |
| 6.3. Futuras líneas de investigación..... | 26 |
| 7. <u>Conclusiones</u> | 27 |
| 8. <u>Bibliografía</u> | 28 |
| 9. <u>Anexo</u> | 33 |
| Anexo 1. Tabla 3. Extracción de datos..... | 33 |
| Anexo 2. Evaluación de calidad por CASPe, tablas 4-7..... | 43 |

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Formato PICO.....6
- Tabla 2. Ecuaciones de búsqueda.....7
- Tabla 8. Diferencias entre la clase A y B de las mutaciones en el gen RHO.....12
- Tabla 9. Comparativa de las terapias génicas en la RPAD a través de los artículos incluidos en esta revisión.....15

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Porcentaje de cada tipo de artículo admitidos en el presente trabajo.....8
- Figura 2. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.....9
- Figura 3. Puntuación obtenida por los artículos seleccionados según las guías Caspe.....10
- Figura 4. Diferencias observadas en la administración intravítreas por parte de enfermeras u oftalmólogos.....21

1. INTRODUCCIÓN

La retina es el área ocular encargada de transformar las imágenes en señales eléctricas. Se puede dividir en diez capas, entre ellas encontramos la capa neurosensorial formada por las células fotorreceptoras: conos y bastones. Los primeros son los encargados de la visión en color y central y los segundos de la visión en blanco y negro y periférica. La retinitis pigmentosa (RP) definida por A.C. Valn Tright en 1853 engloba numerosas distrofias retinianas en las cuales se produce una degeneración, inicialmente de los bastones y posteriormente de los conos. (1)(2)

Esta patología afecta a más de 25 millones de personas en el mundo, constituyendo la segunda causa de ceguera a nivel mundial. La prevalencia varía según el país. Lo usual es que afecte a 1:4000 habitantes, como en Corea, pero en algunos territorios puede llegar a 1:750, como es el caso de la India (1)(3). Se asocia a mutaciones en más de 70 genes habiéndose encontrado actualmente 3000 mutaciones distintas causantes de la enfermedad (4)

La etiología no es clara. Se habla de diversas teorías, y dependiendo de la clasificación se puede hablar de distintas RP. Divididas según su prevalencia se puede distinguir (a) RP autosómica dominante (AD)(en la cuál una sola copia del gen alterada causa la enfermedad) con una prevalencia del 15-25%, (b) la autosómica recesiva (AR)(se necesitan dos copias del gen afectado para que se manifieste la enfermedad) con una prevalencia del 5-20%, (c) la ligada al cromosoma X, prevalencia del 5-15%, (d) las formas sindrómicas asociadas a síndromes como el de Usher y con un 20 % de prevalencia (asociado a sordera neurosensorial) (5) y, por último, (e) la forma simple o apariciones espontáneas, en los cuáles es el primer caso en la familia y tiene una prevalencia del 40% (4)(3)(6).

La clínica difiere según la RP en la que nos centremos y el gen que haya sido mutado. La clínica básica se basa en nictalopía (baja visión nocturna y dificultad en la visión al pasar de una zona iluminada a otra con una menor iluminación), pérdida de visión periférica por la afectación de los bastones (visión en túnel) y por último pérdida de visión central y agudeza visual en las etapas más avanzadas por lesión de los conos (algunos estudios hablan de la pérdida de los bastones y la falta de glucosa como la razón de la degeneración de los

conos). Así mismo, se dan otros síntomas como las fotopsias o la afectación del eje amarillo-azul en los colores. Esta sintomatología suele aparecer en la segunda década de vida, y raramente aparece en la primera. Varios estudios explican que a veces los síntomas podían estar presentes en los pacientes desde hacia años, pero estos no son conscientes, en el caso de la nictalopía por la iluminación de las ciudades, y en caso de la mala visión periférica debido al uso de técnicas de barrido para poder ver la periferia (7)(8)(1)

En el caso específico de la RPAD, esta se asocia frecuentemente con problemas en el gen RHO (en un 20-30% de los casos), en España supone el 21% de los casos de RPAD, mientras que en otros países europeos solo supone un 16%. Este gen es el encargado de codificar la proteína rodopsina, la cual es la más prevalente en los fotorreceptores de la retina. Se han encontrado más de 150 mutaciones en el gen RHO causantes de la RPAD. (8)(9) La rodopsina es la encargada de unirse a un derivado de la vitamina A (11-cis retinal) para generar las señales eléctricas enviadas al cerebro. (1)(6)(10).

La afectación del gen RHO se puede diferenciar en dos tipos según los síntomas que produce y su severidad. En primer lugar, encontramos el tipo A, en la cual se produce una pérdida de fotorreceptores más acusada. Por otro lado, encontramos la B en la que se produce una disminución menos severa con una progresión más lenta. En algunos casos los síntomas no se producen hasta que se ocasiona una pérdida del 90% de los fotorreceptores. En el caso del tipo A los síntomas se dan en la adolescencia, mientras que el tipo B se produce principalmente en adultos jóvenes (7)(11). Según numerosos estudios, los síntomas en la RPAD a los 10 años solo son perceptibles en el 75% de los pacientes mientras que según avanza la enfermedad a los 30 años son notables en el 89% de los mismos. (12).

Existen una serie de complicaciones asociadas a la RP, entre ellas la más frecuente es el edema macular cistoide (50% de los pacientes)(EMC) que puede llegar a ocasionar pérdida de visión central de una forma más temprana. Igualmente, las cataratas subcapsulares se producen en el 45% de los pacientes con RP, mientras que las membranas retinianas se producen en el 36% de los afectados. (12)(4)

El diagnóstico de la RP se basa en la clínica y en diversas pruebas diagnósticas entre las que destaca la electroretinografía (ERG), tanto en las

primeras fases como para valorar la evolución de la enfermedad. (2)(1) Es útil realizar un estudio del fondo del ojo del paciente, en el que se puede observar la clásica tríada de arteriolas de la retina difuminadas, la acumulación de pigmentos por la muerte de los fotorreceptores (en un primer momento en la periferia de la retina y posteriormente en la zona central) y una palidez cerosa principalmente en la zona del nervio óptico. (12)(3)(1)

El tratamiento de esta patología se basa en mejorar la calidad de vida, mediante ayudas en su vida diaria con el uso de lupas o microscopios, la utilización de gafas de sol para evitar las fotopsias, así como tratamiento para las complicaciones asociadas. La RP no tiene cura, y causa una gran discapacidad. En Comunidades Autónomas como Murcia el 71 por ciento de los pacientes con RP tienen reconocido el grado máximo de discapacidad. (13)(3).

Por consiguiente, el tratamiento actual que se ofrece a estos pacientes es paliativo y enfocado a disminuir la sintomatología. Actualmente la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado terapias génicas, que pueden ser una forma de evitar la progresión de la enfermedad o revertirla en algunos casos, siendo esta la esperanza para hallar una cura para la RP. En la RPAD asociada a la afectación del gen RHO se están dando numerosos avances en este aspecto y es fundamental el papel de la enfermería tanto para la administración como para el cuidado de este tipo de pacientes. (14)(15)(9).

2. JUSTIFICACIÓN

Actualmente la RP es la segunda causa de ceguera en el mundo, y la primera causa de degeneración retiniana. Provoca a los pacientes afectados una discapacidad significativa. La mayoría de los afectados reciben el certificado de máxima discapacidad. (5)(13)

Como se ha comentado en el apartado anterior su prevalencia suele ser 1:4000 habitantes. Hay países en los que afecta a 1:750, siendo la mayor parte de los afectados jóvenes, encontrándose en la segunda (en esta edad el 75% de los pacientes notan los primeros síntomas) o tercera década (notan los síntomas el 89% de los pacientes) de su vida. No hay un tratamiento curativo para esta enfermedad. La terapia génica o el trasplante de retina y células madre han sufrido numerosos avances. La FDA ha aprobado en los últimos años la terapia génica en algunos tipos de RP, o en retinopatías como la amaurosis congénita de Leber (LCA), estos avances ofrecen una posibilidad de cura a los pacientes con RP (13)(1)(3).

Debido a la gran cantidad de mutaciones en diversos genes que pueden provocar la RP nos vamos a centrar en este proyecto en la RPAD ya que es la que más puede afectar a una misma familia. Se encuentra entre las RP más prevalentes, ya que con un solo alelo afectado en el gen se desarrolla la enfermedad. Específicamente se estudiarán las mutaciones en el gen RHO ya que fue el primer gen cuya afectación se asoció a la RPAD, y el más prevalente en este tipo de RP. (4)(8)

Es fundamental que estas terapias se apliquen de forma correcta, y en esta necesidad enfermería es un eslabón básico, ya que lo habitual como se verá más adelante es aplicar la terapia mediante inyecciones intravítreas. (1)(14)

Este proyecto pretende proporcionar datos útiles y actuales sobre los avances de la terapia génica en esta patología, aunando los estudios que se han realizado en esta materia. Se pretende estudiar tanto su efectividad, como su proyección a futuro y el papel de enfermería en la búsqueda de una cura.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

- Analizar el uso de las terapias génicas en la retinitis pigmentosa autosómica dominante con afectación del gen RHO.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Exponer las clases de RPAD asociada al gen RHO y las principales mutaciones implicadas.
- Especificar las terapias génicas que se están estudiando actualmente en el tratamiento de la RP AD en la que se encuentra afectada el gen RHO.
- Comparar las diversas terapias génicas que se están estudiando en la RP AD con afectación del gen RHO.
- Examinar el papel de la enfermería en la administración de estas terapias.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la evidencia publicada siguiendo la declaración Preferred Reporting Items for Systematic and Meta-Analyses (PRISMA).

En esta revisión se han incluido revisiones sistemáticas, bibliográficas y estudios cuantitativos cuyo objetivo fuera la terapia génica en la RP AD asociada a la afectación del gen RHO, así como conocer su efectividad.

Este proyecto parte de la pregunta de investigación: ¿Es efectiva la terapia génica en el tratamiento de la RP AD asociada a la afectación del gen RHO?

Tabla 1. Formato PICO. Elaboración propia.

| Formato PICO de la pregunta de investigación ¿Es actualmente efectiva la terapia génica en el tratamiento de la RP AD asociada a la afectación del gen RHO? | |
|--|--|
| PACIENTE | Pacientes con RPAD con afectación del gen RHO. |
| INTERVENCIÓN | Terapia génica. |
| COMPARADOR | Distintas terapias génicas usadas en los pacientes con afectación del gen RHO. |
| RESULTADOS | Analizar el uso de la terapia génica en el tratamiento de la RP AD asociada a la afectación del gen RHO. |

4.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Los estudios seleccionados fueron obtenidos a partir del buscador bibliográfico de Pubmed y Scopus de los que se obtuvieron 21 artículos.

Las palabras claves utilizadas para la búsqueda bibliográfica fueron los Dehs “retinitis pigmentosa”, “gene therapy”, “autosomal dominant”, “rhodopsin”, “Intravitreal injection”, “nurse”, y los Mehs “retinitis pigmentosa”, “terapia génica”, “autosómico dominante”, “rodopsina”, “inyecciones intravítreas” y “enfermera”. Combinando estas palabras clave se originaron las ecuaciones de búsqueda que se muestran a continuación:

Tabla 2. Ecuaciones de búsqueda. Elaboración propia.

| |
|--|
| Retinitis pigmentosa AND autosomal dominant AND gene therapy AND rhodopsin |
| Retinitis pigmentosa OR autosomal dominant AND gene therapy |
| Retinitis pigmentosa AND autosómica dominante OR terapia génica |
| Retinitis pigmentosa AND autosómica dominante AND rodopsina |
| Intravitreal injection AND nurse |

Se utilizaron para la búsqueda dos operadores booleanos “AND” y “OR”. Se usaron una serie de filtros que se concretaran más adelante para poder cumplir los criterios de inclusión marcados.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En este trabajo se han incluido aquellos artículos que fueron publicados en los últimos cinco años. En relación con el idioma, solo se incluyen aquellos artículos que estén en inglés, francés o español. Se eliminaron aquellos artículos que aparecían repetidos en varias bases de datos. Son excluidas así mismo publicaciones de baja rigurosidad científica como reseñas, cartas en editoriales, o artículos a los que no este permitido el acceso al texto completo.

4.4. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La selección de los estudios se basó en tres cribados. En el primero se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Tras este cribado se eliminaron aquellos artículos repetidos en ambas bases de datos, posteriormente se realizo un cribado por título y por último se sometió a los artículos restantes a una lectura crítica.

Se admitieron en este trabajo tres estudios de cohortes, tres artículos cualitativos, diez estudios experimentales y cinco revisiones. A continuación, se muestra un gráfico con el porcentaje de artículos de cada tipo:

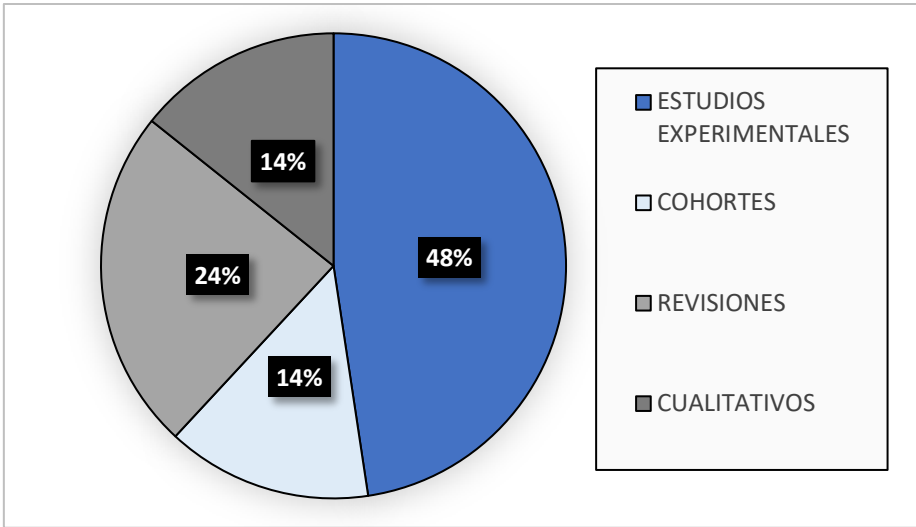


Figura 1. Porcentaje de cada tipo de artículo admitidos en el presente trabajo.
Elaboración propia.

5. RESULTADOS

5.1. HALLAZGOS

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica se obtuvieron 722 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 45, al eliminar aquellos repetidos 34, que fueron sometidos a una lectura crítica, quedando finalmente 21 artículos que fueron incluidos en esta revisión.

A continuación, se muestra un diagrama de flujo para representar la búsqueda bibliográfica.

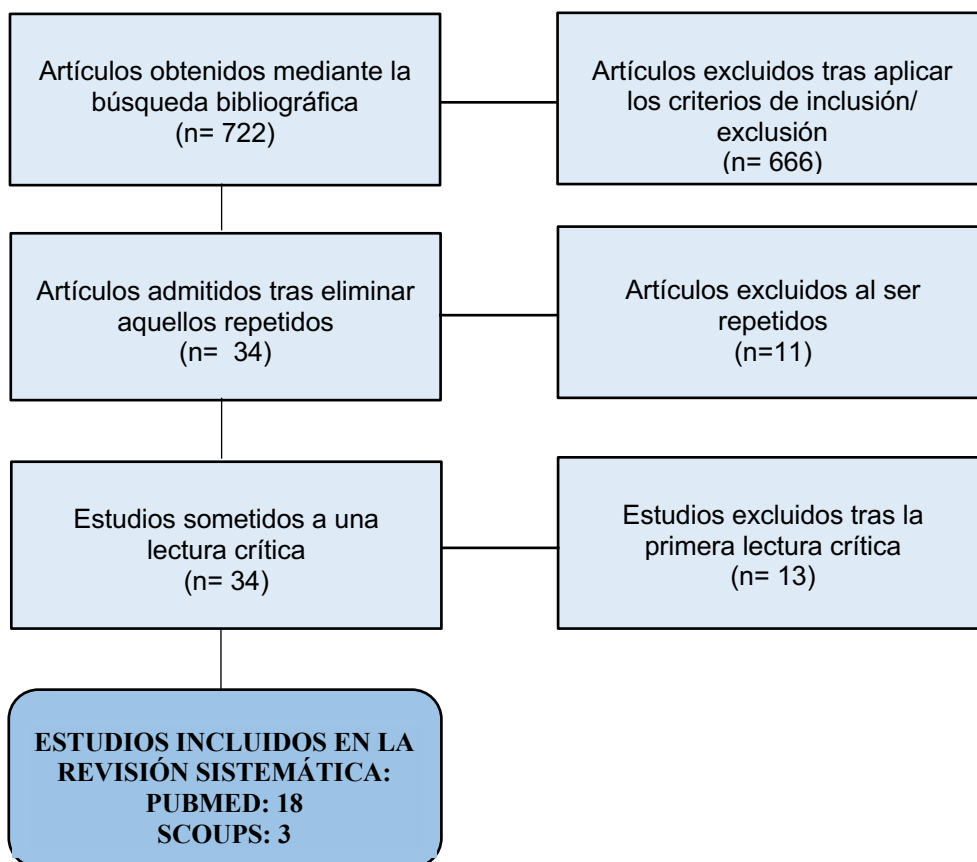


Figura 2. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. Elaboración propia.

5.2. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Para evaluar la calidad de los trabajos usados en este proyecto se usaron las guías de calidad de Caspe. Se realizaron cuatro tablas, la primera de estudios cualitativos (Tabla 4, evaluación de la calidad de los estudios cualitativos mediante las guías Caspe), la segunda de estudios experimentales (Tabla 5, evaluación de la calidad de los estudios experimentales según las guías Caspe), la tercera de estudios de cohortes (tabla 6, evaluación de la calidad de los estudios de cohortes según las guías Caspe) y la última evaluando la calidad de las revisiones (Tabla 7, evaluación de la calidad de las revisiones según las guías Caspe). Se han modificado las encuestas de Caspe para que todas sean de nueve preguntas, se otorga un punto por cada pregunta que se responda de forma afirmativa y cero si no cumplen la pregunta los artículos. Fueron admitidos los proyectos que obtuvieron ocho o más puntos, todos los artículos que superaron la lectura crítica obtuvieron más de ocho puntos, por lo que fueron admitidos. Para analizar de forma adecuada se realizó una tabla en la que se muestra la extracción de datos de todos los artículos (Tabla 3,) .

El gráfico que se muestra a continuación presenta de una forma visual la puntuación obtenida por los artículos en las encuestas de calidad de Caspe:

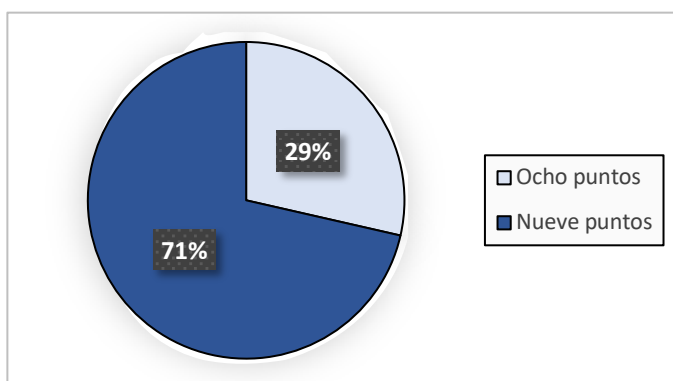


Figura 3. Puntuación obtenida por los artículos seleccionados según las guías Caspe. Elaboración propia.

5.3. ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS

Tras la realización de una lectura crítica, los datos obtenidos se clasificaron según el objetivo específico al que hacían referencia para poder llegar a cumplir el objetivo general.

5.3.1. Exponer las clases de RPAD asociada al gen RHO y las principales mutaciones implicadas.

La RP es la enfermedad degenerativa de la retina más prevalente a nivel mundial, se puede clasificar en varios tipos según su aparición en el paciente, el tipo de herencia etc. Según el tipo de herencia, puede ser recesiva o dominante. (16)

La herencia dominante se presenta en el 25% al 40% de los enfermos. De estos el 40% se debe a una mutación en el gen RHO, el primer gen asociado a la mutación dominante. Este gen codifica la rhodopsina, proteína formada por 348 aminoácidos que se encuentra en los discos de los bastones y se acopla a una proteína G, siendo el primer componente de la cadena de fototransducción. (17)(18)(19)(20)

Las mutaciones en el gen RHO que pueden llegar a desencadenar la enfermedad son unos 150. Algunos autores afirman que puede haber más mutaciones relacionadas con la variante dominante. (21)(22)(19)

Estas mutaciones en el gen RHO se clasifican según las características bioquímicas o la severidad de la enfermedad. En referencia a las características bioquímicas hay dos tipos de mutaciones del gen RHO: (23)(24)

- Tipo 1: la rhodopsina se acumula en el plasma de la membrana y se puede observar regeneración en el 11-cis retinal, la proteína con la que se une la opsina para poder formar la rodopsina.(23)
- Tipo 2: el cromóforo se regenera, acumulándose en el retículo endoplasmático. (23)

En referencia a la severidad la patología también se divide en:

- Clase A: se produce una pérdida de bastones generalizada, y posteriormente de conos, secundaria a la disminución de bastones. La gravedad de la enfermedad es mayor, se produce una degeneración

de la retina de forma total, sin respetar zonas concretas y los síntomas se producen en la primera o segunda década de la vida. La terapia génica se basa en proteger los conos. (24)(23)

- Clase B: los bastones sufren un descenso menor, y los conos se preservan. Es menos grave, los síntomas surgen en adultos jóvenes, siendo el primer signo la pérdida de visión periférica, respetándose la central. La degeneración de la retina se produce principalmente en la zona inferior. Las terapias se basan en mantener los bastones que quedan, protegiendo así los conos. (24) (23) (25)

A continuación, se muestra una tabla con las diferencias entre la clase A y B y las mutaciones más frecuentes de cada clase:

Tabla 8. Diferencias entre la clase A y B de las mutaciones en el gen RHO. Elaboración propia a partir de los artículos (23)(24)(25)

| | CLASE A | CLASE B |
|-----------------------------|--|---|
| SEVERIDAD | Alta | Baja |
| DEGENERACIÓN RETINA | Retina completa | Zona inferior |
| SÍNTOMAS | Pérdida de visión periférica y central | Pérdida de visión periférica |
| EDAD DE COMIENZO | Primera segunda década de vida | Adultos jóvenes |
| OBJETIVO TRATAMIENTO | Preservar los conos que quedan. | Rescatar bastones. |
| MUTACIONES | R135G/ R135L/ R135W/ V345L/ P347L | T17M/ P23H/ T58R/ V87D/ G106R/ D190G |

Es habitual que estas mutaciones causen una ganancia de función o una mutación dominante negativa (la proteína mutada compite con la sana por el receptor) debido a una sobreexpresión del gen, al contrario que en la herencia recesiva, en la que la copia de un gen se ha inactivado o eliminado, haploinsuficiencia. (24)(23)(18)(17)

La primera mutación estudiada en el gen RHO causante de la RPAD fue en el p. P23H, esta mutación se incluye en la clase B de mutaciones en el gen RHO, apareciendo sus síntomas por lo tanto en adultos jóvenes, no mostrando los pacientes pérdida de visión central hasta edades avanzadas, y generándose principalmente una degeneración en la zona inferior de la retina. (23)(26)(27)

Esta mutación en concreto se ha estudiado en numerosos artículos, (ya que es la más prevalente en Estados Unidos) en los que se han recreado modelos humanos de esta mutación en animales como ratones, para poder evaluar la eficacia de la terapia de una forma aplicable a futuros estudios en humanos. (28)(26)

La mutación más frecuente en España, siendo de este tipo el 10% de casos de RPAD corresponde a c.1040C>T, p.Pro347Leu. (18)

5.3.2. Especificar las terapias génicas que se están estudiando actualmente en el tratamiento de la RPAD

A continuación, se explicarán las principales terapias génicas que se están estudiando para obtener una cura o mejora de la progresión de la enfermedad en la RPAD:

- “Dedos de zinc”: reconocen y se unen con zonas específicas del ADN, disminuyen la traducción, mejorando la progresión de la enfermedad. (22)(23)(17)
- ASO (antisense oligonucleotides): inducen la degradación del ARN mediante la utilización de una enzima ribonucleasa H1. Distingue entre el alelo mutado y el sano, aunque solo les diferencie un nucleótido. (22)(24)
- ARNi (ARN de interferencia): identifica los ARN y previene su traducción mediante ARNpi (ARN pequeños de interferencia) que se unen al ARNm (ARN mensajero) evitando su traducción. Puede usar dos AAV (virus adenoasociado) o uno para empaquetar los ARNi, cuando son dos, uno lleva el ARNi para eliminar el alelo mutado (knockout) y otro el reemplazo de este. Con un vector se lleva tanto el ARNi y el reemplazo en el mismo. Desde hace unos años se ha incluido el uso de mirtrones, subclase de los micro ARN que mejora la

precisión en la terapia evitando la generación de nuevas mutaciones.
(24)(29)(20)

- Ribozimas: son moléculas de ARN que pueden ser utilizados para actuar como catalizadores. Mediante esta técnica se puede conseguir eliminar el alelo mutado, intentando no tocar el sano, para que se pueda seguir expresando. (23)(17)
- CRISPR/ Cas9: se basa en el uso de las proteínas Cas para cortar el ADN, eliminando partes mutadas del alelo que causa la sobreexpresión, afectando también al normal. Necesita un ARN de reconocimiento ARNg (ARN guía) y un PAM (motivo adyacente de protoespaciador) al que unirse. Utiliza mecanismos de reparación como el HDR (reparación dirigida por homología) o el NHEJ (unión de extremos no homólogos). Esta terapia se puede utilizar para eliminar el alelo mutado, o eliminar ambos reemplazándolos con un ADNc (ADN complementario) externo. (17)(22)(24)
- Hidroxicloroquina: elimina el gen ATG5 encargado de la autofagocitosis, evitando la muerte celular, favoreciendo la preservación de los bastones. (23)
- Meganucleasa: es capaz de reconocer el ADN y cortar las zonas elegidas. (24)
- Factores de transcripción (FT): bloquean la transcripción del RHO. (30)
- Chaperonas farmacológicas: se utilizan análogos sintéticos de la retina para promover el tráfico adecuado de la versión mutada de la rhodopsina. (29)
-

5.3.3. Comparar las distintas terapias génicas estudiadas para la RP AD

Como se ha expuesto anteriormente, las mutaciones en el gen RHO recesivas generan una pérdida de función, por lo que inyectando una copia sana de RHO se solventaría la enfermedad. En el caso de las mutaciones de herencia dominante, esta genera una ganancia de función, provocando una sobreexpresión del gen, y con ello toxicidad. Las terapias en este caso se basan en eliminar la copia mutada evitando la sobreexpresión, evitando dañar el alelo sano. Poder diferencia entre un alelo y otro es complicado ya que se suelen diferencias en un solo nucleótido, por lo que se han desarrollado

terapias que eliminan ambos alelos y suministran una copia nueva sana del gen. (31)(23)(28)(21)

Cada terapia tiene una forma de aproximarse a la enfermedad, con distintas formas de administración, modelos animales, etc que se verán en la tabla que se muestra a continuación:

Tabla 9. Comparativa de las terapias génicas en la RPAD a través de los artículos incluidos en esta revisión. Elaboración propia.

| TIPO DE TERAPIA | | AÑO ESTUDIO | FASE | MODELO ANIMAL | FORMA DE EMPAQUETAMIENTO | RESULTADOS OBTENIDOS | VENTAJAS | INCONVENIENTES | FORMA DE ADMINISTRACIÓN | INDEPENDIENTE/DEPENDIENTE |
|-----------------|--|-------------|------------|-------------------------------|--|---|---|--|------------------------------|---------------------------|
| CRISPR | ZARNg + HNEJ para reparar Eliminación y reemplazo | 2018 | Preclínica | Ratones P23H y D190N | 2AAV -El primero destruye la expresión del RHO. -El segundo permite la expresión de un nuevo RHO al administrar un cDNA. | Después de tres meses la capa externa de la retina era un 36% más fina. Las ondas B en el ERG estaban preservadas. | Mejores resultados que solo eliminando la expresión del RHO. Al utilizar HNEJ para reparar en vez de HDR se evita generar nuevas mutaciones, y se puede utilizar en todo el ciclo celular Al usar 2ARNg se consigue un "knockdown" del 90%, mientras que con uno solo se consigue el 60%. | Es muy complicado que el RHO exógeno no se sobre exprese volviendo a causar toxicidad. Necesita un sitio PAM al que se unan los ARNg, y no hay en todas las mutaciones. | Subretiniana/ Intravítrea | Independiente |
| | Solo eliminación del alelo mutado sin dañar el sano. | 2021 | Preclínica | p.Pro347Ser | Un AAV con un gran. | Mejora de la viabilidad de las células, mejora de las amplitudes de ondas en el ERG. | Es específico para la variante de estudio, por lo que se elimina en gran medida la posibilidad de generar más mutaciones. Con solo eliminar la expresión del gen mutado aumenta la viabilidad de la célula un 50/60%. | Solo sirve para esta mutación. | Subretiniana. | Dependiente. |
| | 2 ARNg, y reemplazo | 2022 | Preclínica | P23H Modelo animal humanizado | 2 AAV: -El primero con los dos ARNg -Segundo con el | En los ojos tratados en seis meses la capa externa de la retina es viable, y la | Tiene menos efectos sistémicos que los ARNi que se expresan de forma continua generando toxicidad. | No sirve para todas las mutaciones. Las ventanas de actuación son muy estrechas | Subretiniana. | Independiente. |

| | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------------------------|--------------------|-----------------------------|--|---|---|-------------------------------------|---------------|
| | con cDNA | | | | ADNc resistente a los ARNg. | respuesta en el ERG es el 50% de lo normal, en ojos no tratados no hay señal en el ERG. | Al usar dos ARNg se evita la generación de nuevas mutaciones. Mínimo dura cuatro años sus efectos en la retina. Al administrarlo en ratones de cuatro a seis semanas en humanos es como administrarlo en adultos jóvenes. | debido a que no hay sitios PAM. | | |
| | Un gran, usa NHEJ para las reparaciones . | 2022 | Preclínica | Xenopus Laevis | Un vector AAV | Retinas viables, mejora amplitud ondas a y b en ERG. | Se estudia si es más efectivo reparar con HDR o NHEJ, el primero resulta ineficiente. Solo usa un gran, exponiendo que una terapia más compleja teóricamente da resultados mejores, pero las situaciones reales no son perfectas, por lo que es mejor realizar una técnica más sencilla, aunque se obtenga un resultado menor. Muestra que el modelo animal Xenopus Laevis es adecuado para realizar estudios con terapia génica. | NHEJ no se puede usar en todas las mutaciones ya que se necesitan secuencias PAM específicas que no existen en todas. | Subretiniana | Independiente |
| ASO | | 2019 | Fase 1/2 inicio en 2019 | Modelo animal P23H | No precisa | Hasta un 40% de "knockdown", capa externa de la retina 18% más fina, y 181% amplitud onda A. | Las inyecciones intravítreas son menos costosas, y están asociadas a menos complicaciones que las subretinianas. Buenos resultados en fases preclínicas han iniciado fase 1/2. | No se consigue un "knockdown" completo. La administración es crónica. | Intravítrea Inyeccion es repetidas. | Dependiente |

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---------------------------|------|--------------------------------------|-------|------------------|---|--|--|--------------|----------------|
| ARNi | Solo un vector AAV | 2023 | Preclínica. Inició fase 1/2 en 2020. | Perro | Un vector AAV | "knockdown" del 97%, mejora de la capa externa de la retina en el ERG. Se prevé que la visión mejorará durante ocho años. Se expresa un 118% el alelo de reemplazo, y un 31% proteínas. Aumento de factores de protección de la retina. | Preserva las capas de la retina. Consigue un "knockdown" casi completo. Aún expresándose solo un 31% las proteínas se consigue preservar la capa externa de la retina. | Las proteínas coloreadas expresan un 31%. | Subretiniana | Independiente |
| | Dos vectores AAV | | Preclínica | Ratón | Dos vectores AAV | "knockdown" del 68%, mejora de la capa externa de la retina en el ERG. Se prevé que la visión mejorará durante ocho años. Se expresa un 31% el alelo de reemplazo. | Mejora de la capa externa de la retina, duración de once años. | "Knockdown" muy reducido. Complicaciones severas en la retina. | Subretiniana | Independiente |
| | Mirtrones | 2021 | Preclínica | Ratón | Un vector AAV. | Disminuye la degeneración de la retina. | Reduce la posibilidad de generar nuevas mutaciones. | Menos eficiente que otras terapias. | Subretiniana | Independiente. |

| | | | | | | | | | |
|----------------------------------|------|------------|---|------------|--|--|--|--------------|--------------|
| Ribozimas | 2007 | Preclínica | Ratón RHO +/- y RHO +/- Mutación P23H | AAV 2/5 | Elimina 46% ARN. Rescate parcial bastones en ONL (capa nuclear externa), mejora amplitud ondas B en ERG (electroretinografía) pero empeoran con el tiempo. | Permite rescate bastones en ONL. | Se asocia a inflamación de la retina, no consigue suprimir el alelo mutado de forma total. Con solo un 18% de gen que quede mutado se puede generar la enfermedad. Se necesita más dosis para eliminar el gen mutado, favoreciendo la creación de nuevas mutaciones. | | Dependiente. |
| Hidroxicloroquina | 2023 | Fase 1/2 | Estudio preclínico previo en ratones P23H | No precisa | Inhibe la autofagocitosis al eliminar el gen AGT5. | Disminuye la autofagocitosis de los bastones reduciendo la degeneración de los fotorreceptores en la retina. | No diferencia entre mutaciones, se debe administrar de forma crónica. | Oral | Dependiente |
| Meganucleasa | 2021 | Preclínica | Ratón P23H | AAV | Expresión del RHO reducida, mejora de función de los bastones y preservación de los conos. | Mejora de las funciones de conos y bastones. | No diferencia entre mutaciones. | Subretiniana | Dependiente |
| Factores de transcripción | 2021 | Preclínica | Ratón transgénico. Mutación P347S | AAV | Si se aplica antes de que se manifieste la enfermedad se consigue preservar las capas de la retina. | Diferencian entre el alelo mutado y el sano. | Se deben administrar antes de que se manifieste la enfermedad. | Subretiniana | Dependiente |

| | | | | | | | | | |
|----------------------------------|------|------------|------------------------------------|------------|---|---|--|------|-------------|
| Chaperones farmacológicos | 2019 | Preclínica | Ratón transgénico Mutación T17M | No procede | Mejora de la amplitud de las ondas B y preservación de las A en el ERG. Mantiene la estructura de la retina. | Mejora de la amplitud de las ondas en el ERG. Vía de administración con menor coste. | Depende en gran medida del tipo de mutación, y las condiciones externas. | Oral | Dependiente |
|----------------------------------|------|------------|------------------------------------|------------|---|---|--|------|-------------|

5.3.4. Examinar el papel de la enfermería en la administración de las terapias génicas

Las terapias génicas que se están estudiando actualmente para curar o paliar los síntomas de la RPAD son distintas, como se ha podido observar en la tabla 9. Hay terapias que solo necesitarán una administración y otras de deberán aplicarse de forma repetida. En el primer caso encontramos las inyecciones subretinianas, y en el segundo, tratamientos orales o las administraciones intravítreas. (31)(23)(26)

Solo dos estudios se encuentran en fase 1/2. Es el caso de la terapia con hidroxiclороquina, el cuál se administrará de forma oral a los pacientes de forma crónica y los ASOs, que se administran mediante inyecciones intravítreas también crónicas. Las terapias con CRISPR también están en etapas muy avanzadas, pudiendo iniciar la fase 1/2 en poco tiempo, este tipo de tratamiento al utilizar vectores virales como son los AAV o lentivirus necesitan ser administradas de forma subretiniana, este tipo de administración cuenta con más complicaciones derivadas de la técnica. Se han dado casos de paso del AAV al cerebro, por lo que necesitan más estudios de seguridad. (23)(24)

En el caso de las terapias orales o intravítreas el papel de la enfermería es fundamental. En los últimos años se han publicado algunos artículos en países como Noruega o Singapur en los que se estudia que beneficios tanto cualitativos como económicos pueden generar que las enfermeras sean las encargadas de administrar las inyecciones intravítreas. (32)(33)

Tanto en los estudios en Singapur como en Noruega se expone que no hay diferencias con el trato al paciente, obteniendo tanto el grupo de enfermeras como de oftalmólogos valoraciones muy altas por parte de los pacientes, en referencia con el trato recibido y las explicaciones que se les ofrecieron. En la figura 4 que se observa a continuación se muestran las diferencias que ven los pacientes entre que la medicación la administre una enfermera o un oftalmólogo, valorando cuatro puntos del 0 al 5, siendo el 0 la mínima puntuación y el 5 la máxima. Al 85% de los pacientes no les importaba que la administración la realizara una enfermera en lugar de un oftalmólogo (34)(32)

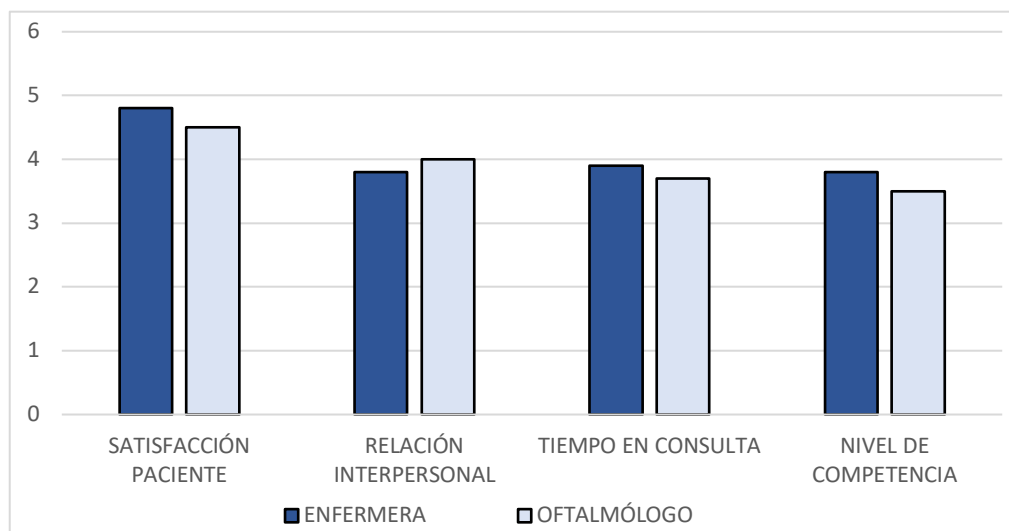


Figura 4. Diferencias observadas en la administración intravítreas por parte de enfermeras u oftalmólogos. Elaboración propia a través de los artículos (32)(34).

La principal diferencia es que al formar una enfermera para realizar esta tarea en específico se puede ofrecer más tiempo al paciente en la consulta, y reducir hasta veinte minutos el tiempo en la sala de espera. Así mismo, en la parte económica según los análisis realizados, los hospitales se pueden llegar a ahorrar cuatro millones de euros anuales, se reduce el precio de cada intravítrea cinco euros, ya que la formación de las enfermeras es más barata y pueden llegar a administrar en un año un mayor número de inyecciones intravítreas que los oftalmólogos, al dedicarse a esta función a tiempo completo. (34)(32)(35)(33)

Otras de las ventajas que favorece este cambio de paradigma es que los oftalmólogos pueden dedicar el tiempo de las inyecciones intravítreas a urgencias o tareas más necesarias y que solo pueda ser realizadas por ellos, así misma palia en gran medida la falta de oftalmólogos que se está produciendo en los hospitales. (34)

De igual forma al personal de enfermería, esta oportunidad de formarse en una nueva técnica y especializarse, les hace sentirse más valoradas, así como generar un espíritu de equipo entre el grupo de enfermeras. (36)

Es fundamental tener en cuenta que estos estudios indican que siempre debe haber un oftalmólogo en el hospital que pueda responder las dudas de las enfermeras y ayudarlas si se produce alguna complicación que este fuera de sus competencias.(32)(34)

Aunque, que esta técnica la realicen las enfermeras, cuenta con numerosas ventajas, es importante definir quién tendría la responsabilidad si esta administración ocurriera de forma incorrecta o se produjera alguna complicación. ¿El oftalmólogo al delegar la tarea, o la enfermera al realizar la técnica?(32)(36)

6. DISCUSIÓN

El uso de terapias génicas para el tratamiento de enfermedades sin cura ha logrado grandes avances en los últimos años. En 2018 la FDA aprobó en Europa el primer tratamiento genético para la LCA. Esta terapia es mutación dependiente, (por lo que solo se puede usar en algunos casos de LCA) y se basa en la administración intravítrea o subretiniana de un AAV con CRISPR. (24)(29)

De igual forma en los últimos años se ha comercializado el primer medicamento de este tipo para la RP asociada al gen X. Las terapias en este tipo de enfermedades están muy avanzadas debido a que la mutación ocasiona una pérdida de función, por lo que administrando al paciente una copia nueva del alelo que pueda realizar la función que falta se logra solucionar la enfermedad. En el caso de las patologías autosómicas dominantes como en el caso de las mutaciones asociadas al gen RHO el enfoque se complica. Debido a que la causa de la enfermedad es una sobreexpresión del gen/ ganancia de función, se debe eliminar las copias mutadas evitando afectar al alelo sano, o eliminar los dos cambiándolos por un ADNc que cumpla la función pérdida. (24)(23)(18)(16)

Conseguir que se exprese de forma adecuada el gen, no volviendo a ocasionar una ganancia de función o sobre expresión es complicado, así mismo, la perspectiva de la terapia es distinta según sea dependiente o independiente de la mutación. Cada planteamiento ofrece una serie de ventajas y inconvenientes, en el primer caso para realizar un enfoque dependiente de la mutación, se debería realizar un estudio clínico para cada mutación, siendo estas más de 150 en el caso de las mutaciones asociadas en el gen RHO. Con las terapias independientes, se consigue un tratamiento para todos los tipos de mutación, pero se pierde seguridad, ya que pueden generar mutaciones nuevas. (18)(24)(28)

Según los artículos estudiados la mayoría de las terapias mutación dependiente se han probado en la mutación P23H, y T4R, es decir, en las mutaciones de tipo B, al ser las más prevalentes en Estados Unidos, dejando las tipo A sin tratamiento aún siendo estas las más severas en cuanto a clínica. Aún utilizando las terapias independientes de la mutación, hay algunos tipos que no se podrían tratar, por ejemplo, en el caso de la terapia con CRISPR se necesita

un PAM específico que en algunas mutaciones no existe, o no es el adecuado para que actúe. (31)(23)(20)

En los últimos años se han desarrollado una serie de terapias cada una con una serie de puntos a favor y en contra. Actualmente el uso de ASOs, y ARNi se encuentran en fase 1/2, por lo que son las más cercanas a la comercialización. Excepto los ASOs, todas usan como vectores AAV, por lo que deben ser administradas de forma intravítrea o subretiniana. La mayoría precisa por lo menos un AAV ya que no cuentan con mucho almacenamiento. Se ha analizado el uso de otros almacenamientos como los lentivirus, concluyendo que ocasionan numerosas complicaciones y reacciones inflamatorias. El uso de nanopartículas como la magnetofección supone un horizonte por explorar, varios artículos muestran que pueden ser la solución al problema de espacio, evitando así mismo el tener que usar dos o más AAV. Este cambio de vector puede solucionar el problema visto en varios estudios, los cuales indican que los AAV se pueden transmitir al cerebro por vía subretiniana.(19)(26)(18)

Entre las terapias más avanzadas, la administración de ASOs, supone una buena elección debido a las mejoras en ondas A que produce, en contra, la administración de esta terapia es crónica pudiendo ocasionar inflamación, y más costes al no ser una inyección única. En el caso de los CRISPR y los ARNi la administración sería única, pero subretiniana, pudiéndose causar complicaciones derivadas de la técnica. (22)(24)(17)(25)

Las terapias con ASO son dependientes de la mutación, en cambio los ARNi y el tratamiento con CRIPSR es independiente. Los ASOs han mostrado muy buenos resultados en modelos animales, usando solo un vector AAV, consiguiendo el knockdown completo de los alelos y el reemplazo con un ADNc obteniendo una expresión del 118%, pero solo un 31% de proteínas.

En referencia a los CRISPR los resultados en fase preclínica son prometedores. En modelos animales ha llegado a conseguir un knockdown del 90% al usar dos ARNg, y muestra menos toxicidad celular que los ARNi al no expresarse de forma continua. El principal problema de esta terapia es evitar la creación de más mutaciones, para evitar esta complicación algunos estudios usan NHEJ en vez de HDR, que es menos específico, y han realizado variantes en la técnica para que sea más específica en la mutación que tenga el paciente. (20)(21)(31)

Las investigaciones que se encuentran en fase 1/2 son de administración oral, intravítrea o subretiniana, siendo las dos primeras crónicas. El papel del personal de enfermería es fundamental en la inoculación de esta terapia ya que numerosos estudios muestran que la delegación de esta tarea puede reducir la carga de trabajo de los oftalmólogos, favorecer la autonomía de las enfermeras, y aportar beneficios económicos al hospital que lo implemente. (32)(33)(35)

El ojo provee un lugar de estudio adecuado, debido a que es necesaria menos dosis, no presenta efectos sistémicos en la mayoría de los casos, y es más fácil de analizar con estudios como el OCT (Tomografía de Coherencia Óptica) o el ERG. Estas características favorecen que sea un campo de estudio adecuado y se abran las puertas de estas terapias a su futura administración sistémica. La RPAD, al igual que numerosas enfermedades que cursan con herencia dominante, se pueden ver favorecidas por estas novedosas terapias. (34)(31)

6.1. FORTALEZAS Y DEBILIDADES

Con este estudio se consigue unificar en un único proyecto las principales ventajas y desventajas de la terapia génica en la RPAD, así como cuales son los tratamientos más avanzados y que han ofrecido mejores resultados en las fases preclínicas. Así mismo es de los pocos artículos que reconoce el potencial del personal de enfermería como encargado del seguimiento y administración del tratamiento a los pacientes. La principal debilidad es el coste económico de los estudios, así mismo la mayoría se centran en una mutación concreta lo que dificulta poder compararlos, ya que se utilizan diversos abordajes. De igual forma en las bases de datos, los artículos sobre este tipo de terapia son escasos.

6.2. APLICACIONES A LA PRÁCTICA CLÍNICA

La terapia génica es un tratamiento prometedor para conseguir la cura de la RPAD. Por lo menos tres estudios han iniciado fase 1/2 en el último año, habiendo tenido previamente buenos resultados en las fases preclínicas. Así mismo, la enfermería juega un papel importante, como personal encargado de

la administración de esta, así como de los cuidados a este tipo de pacientes durante su tratamiento y seguimiento.

La principal prueba que se realiza como seguimiento en la mayor parte de estudios es la ERG y la OCT, pruebas realizadas por el personal de enfermería en muchos centros. De igual forma pruebas como el Multi Luminance Mobility test (MLMT)(evalúa la función visual mediante caminos con obstáculos que los pacientes deben sortear con luz reducida) o el Full- Field light sensitivity threshold (FST)(se analiza la menor luz percibida por los pacientes) también pueden ser llevadas a cabo por enfermería a fin de permitir a los oftalmólogos realizar tareas más urgentes, paliando en gran medida la falta de este profesional en los centros.

6.3. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Junto con la terapia génica, el trasplante de retina o el uso de células madre son las terapias en estudio más próximas a alcanzar una cura para esta patología, por lo que sería interesante recabar la información de la literatura científica sobre estos temas. El uso de terapia génica independiente de la mutación hace posible que estas mismas terapias como son los CRISPR puedan ser usados en otras patologías autosómicas dominantes que provocan la ganancia de función del gen, de igual forma cuando esta terapia se perfeccione, numerosos artículos prevén que se pueda usar para otras enfermedades sistémicas, siendo por lo tanto un objetivo interesante investigar si estas terapias pueden ser finalmente destinadas a otras patologías y no solo a las oculares.

Igualmente, una futura línea de investigación útil sería analizar quién ostentaría la responsabilidad de las administraciones intravítreas si se produjera una complicación. Así mismo sería útil exponer que tipo de formación tendrían las enfermeras, duración, quiénes la impartirían y qué tipo de enfermeras la podrían recibir.

7. CONCLUSIONES

- La heterogeneidad en las mutaciones del gen RHO dificulta la realización de experimentos preclínicos.
- En el gen RHO las mutaciones que se producen ocasionan ganancia de función, por lo que no se pueden tratar administrando un gen no mutado como en las mutaciones de pérdida de función.
- En los últimos años se han desarrollado más de nueve terapias génicas para tratar la RPAD.
- La terapia con ASOs, hidroxiclороquina y ARNi son las únicas que se encuentran en fase 1/2, mostrando buenos resultados en fases preclínicas.
- La seguridad de las terapias ha sido probada por numerosos artículos en modelos animales.
- La realización de inyecciones intravítreas por parte de enfermería no supone una pérdida de eficacia del tratamiento ni complicaciones, en cambio reduce los costes y permite al oftalmólogo dedicarse a otras tareas.
- Es papel de enfermería la administración de las terapias y el seguimiento de los pacientes con pruebas como el OCT o ERG es fundamental.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018; 66:157–86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.005>
2. Wang, HH., Chen, N., Wang, NK. (2023). Introduction and Discovery of Retinitis Pigmentosa. In: Tsang, S.H., Quinn, P.M. (eds) Retinitis Pigmentosa. *Methods in Molecular Biology*, vol 2560. Humana, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2651-1_1
3. García E, Laura M, Gil M, María A, Rubio PB. Retinosis pigmentaria. Avances diagnósticos y terapéuticos [Internet]. *Laboriosthea.com*. [citado el 2 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.laboriosthea.com/medias/thea_informacion_73.pdf
4. Tsang SH, Sharma T. Retinitis pigmentosa (non-syndromic). *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:125–30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_25
5. Breazzano MP, Grewal MR, Tsang SH, Chen RWS. Etiology of retinitis pigmentosa. *Methods Mol Biol.* 2023;2560:15–30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-0716-2651-1_2
6. Retinosis pigmentaria: el efecto túnel hereditario [Internet]. *Genotipia*. 2021 [citado el 2 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://genotipia.com/retinosis-pigmentaria-el-efecto-tunel-hereditario/>
7. Piri N, Grodsky JD, Kaplan HJ. Gene therapy for retinitis pigmentosa. *Taiwan J Ophthalmol.* 2021;11(4):348–51. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/tjo.tjo_47_21
8. Super User. Pruebas genéticas - Retinitis pigmentosa (Retinitis pigmentosa) - Genes RHO, USH2A, RPGR y RP2. - IVAMI. *Ivami.com*. [citado el 2 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/867-pruebas-geneticas-retinitis-pigmentosa-retinitis-pigmentosa-genes-i-rho-ush2a-rpgr-i-y-i-rp2-i>

9. Sudharsan R, Beltran WA. Progress in gene therapy for rhodopsin autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1185:113–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-27378-1_19
10. Fernandez-San Jose P, Blanco-Kelly F, Corton M, Trujillo-Tiebas M-J, Gimenez A, Avila-Fernandez A, et al. Prevalence of Rhodopsin mutations in autosomal dominant Retinitis Pigmentosa in Spain: clinical and analytical review in 200 families. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2015;93(1):e38-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/aos.12486>
11. Massengill MT, Lewin AS. Gene therapy for rhodopsin-associated autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Int Ophthalmol Clin* [Internet]. 2021;61(4):79–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/IIO.0000000000000383>
12. Hirji SH. Clinical evaluation of patients with retinitis pigmentosa. *Methods Mol Biol.* 2023;2560:31–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-0716-2651-1_3
13. Murciasalud. Informe breve sobre enfermedades raras; Retinosis pigmentosa. SIER. 2022. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/510332-IER2202_RP.pdf
14. Scherbakova I, Ragi SD, Sharma T. Ocular injection techniques for retinitis pigmentosa: Intravitreal, subretinal, and suprachoroidal. *Methods Mol Biol.* 2023;2560:375–92. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-0716-2651-1_34
15. Chai AH. Whole genome sequencing for detection of structural variants in patients with retinitis pigmentosa. *Methods Mol Biol.* 2023;2560:73–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-0716-2651-1_6
16. Ahmed CM, Dwyer BT, Romashko A, Van Adestine S, Park EH, Lou Z, Welty D, Josiah S, Savinainen A, Zhang B, Lewin AS. SRD005825 Acts as a Pharmacologic Chaperone of Opsin and Promotes Survival of Photoreceptors in an Animal Model of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *Transl Vis Sci Technol.* 2019 Dec 12;8(6):30. Disponible en: [10.1167/tvst.8.6.30](http://dx.doi.org/10.1167/tvst.8.6.30)
17. Tsai YT, Wu WH, Lee TT, Wu WP, Xu CL, Park KS, Cui X, Justus S, Lin CS, Jauregui R, Su PY, Tsang SH. Clustered Regularly Interspaced Short

- Palindromic Repeats-Based Genome Surgery for the Treatment of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 2018 Sep;125(9):1421-1430. Disponible en: [10.1016/j.ophtha.2018.04.001](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.001)
18. Kaukonen M, McClements ME, MacLaren RE. CRISPR DNA Base Editing Strategies for Treating Retinitis Pigmentosa Caused by Mutations in *Rhodopsin*. *Genes (Basel)*. 2022; 13(8). Disponible en: [10.3390/genes13081327](https://doi.org/10.3390/genes13081327)
19. Chulbul M. Ahmed, Michael T. Massengil et Al. Binocular benefit following monocular subretinal AAV injection in a mouse model of autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP). *Vision Res*. 2023. 206:108-189. Disponible en: doi: [10.1016/j.visres.2023.108189](https://doi.org/10.1016/j.visres.2023.108189).
20. Patrizi C, Llado M, Benati D, Iodice C, Marrocco E, Guarascio R, Surace EM, Cheetham ME, Auricchio A, Recchia A. Allele-specific editing ameliorates dominant retinitis pigmentosa in a transgenic mouse model. *Am J Hum Genet*. 2021 Feb 4;108(2):295-308. Disponible en: [10.1016/j.ajhg.2021.01.006](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.01.006)
21. Farhad Ghaseminejad, Beatrice M. Tam et al. Gene editing treatment strategies for retinitis pigmentosa assessed in *Xenopus laevis* carrying a mutant Rhodopsin allele. *J Transl Genet Genom*. 2022; 6: 111-125. Disponible en: [10.20517/jtgg.2021.49](https://doi.org/10.20517/jtgg.2021.49)
22. Sudharsan R, Beltran WA. Progress in Gene Therapy for Rhodopsin Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1185:113-118. Disponible en: [10.1007/978-3-030-27378-1_19](https://doi.org/10.1007/978-3-030-27378-1_19)
23. Malena Daich Varela, Anastasios Georgiadis. Genetic treatment for autosomal dominant inherited retinal dystrophies: approaches, challenges and targeted genotypes. *Br J Ophthalmol*. 2022. Disponible en: [10.1136/bjo-2022-321903](https://doi.org/10.1136/bjo-2022-321903)
24. Meng D, Ragi SD, Tsang SH. Therapy in Rhodopsin-Mediated Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *Mol Ther*. 2020 Oct 7;28(10):2139-2149. Disponible en: [10.1016/j.ymthe.2020.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.08.012)
25. Sumaroka A, Cideciyan AV, Charng J, Wu V, Powers CA, Iyer BS, Lisi B, Swider M, Jacobson SG. Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa Due to Class B *Rhodopsin* Mutations: An Objective Outcome for Future

- Treatment Trials. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 27;20(21):5344. Disponible en: [10.3390/ijms20215344](https://doi.org/10.3390/ijms20215344)
26. Sen M, Bassetto M, Poulhes F, Zelphati O, Ueffing M, Arango-Gonzalez B. Efficient Ocular Delivery of VCP siRNA via Reverse Magnetofection in RHO P23H Rodent Retina Explants. *Pharmaceutics.* 2021 Feb 6;13(2):225. Disponible en: [10.3390/pharmaceutics13020225](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020225)
 27. Eleftherios Loukovitis, Stoimeni Anastasia et Al. A review of recent developments in retinitis pigmentosa genetics, its clinical features, and natural course. 2020; 9 (4): 231-254. Disponible en: <https://doi.org/10.51329/mehdiophthal1410>
 28. Wu WH, Tsai YT, Huang IW, Cheng CH, Hsu CW, Cui X, Ryu J, Quinn PMJ, Caruso SM, Lin CS, Tsang SH. CRISPR genome surgery in a novel humanized model for autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Mol Ther.* 2022 Apr 6;30(4):1407-1420. Disponible en: [10.1016/j.ymthe.2022.02.010](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.02.010)
 29. Orlans HO, McClements ME, Barnard AR, Martinez-Fernandez de la Camara C, MacLaren RE. Mirtron-mediated RNA knockdown/replacement therapy for the treatment of dominant retinitis pigmentosa. *Nat Commun.* 2021 Aug 16;12(1):4934. Disponible en: [10.1038/s41467-021-25204-3](https://doi.org/10.1038/s41467-021-25204-3)
 30. Marrocco E, Maritato R, Botta S, Esposito M, Surace EM. Challenging Safety and Efficacy of Retinal Gene Therapies by Retinogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 28;22(11):5767. Disponible en: [10.3390/ijms22115767](https://doi.org/10.3390/ijms22115767)
 31. Cideciyan AV, Sudharsan R, et Al. Mutation-independent rhodopsin gene therapy by knockdown and replacement with a single AAV vector. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Sep 4;115(36):E8547-E8556. Disponible en: [10.1073/pnas.1805055115](https://doi.org/10.1073/pnas.1805055115)
 32. Stine Bolme, Tora Sund Morken. Task shifting of intraocular injections from physicians to nurses: a randomized single- masked noninferiority study. *Acta ophtalmologica.* 2020. Disponible en: [10.1111/aos.14184](https://doi.org/10.1111/aos.14184)
 33. Stine Bolme, Dordi Austeng et Al. Cost consequences of task- shifting Intravitreal injectiones from physicians to nurses in a tertiary hospital in Norway. *BMC Health Services Research.* 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09186-0>
 34. Alvin Wei Jun Teo, Tyler Hyungtaek Rim et Al. Design, implementation, and evaluation of a nurse-led Intravitreal injection programme for retinal

- Disease in Singapore. *Eye*. 2020; 34; 2123-2130. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0920-2>
35. Ryian Mohamed, Dhannie Ramcharan et al. A model of clinical practice: a randomised clinical study evaluating patient satisfaction of nurse- led vs consultant-led Intravitreal injection. *Eye*. 2018; 32; 1148-1149. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41433-017-0008-9>
36. Stine Bolme, Dordi Austeng, Kari Hanne Gjeilo. Task shifting of Intravitreal injections from physicians to nurses: a qualitative study. *BMC Health Services Research*. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07203-8>

9. ANEXOS

ANEXO 1: extracción de datos.

Tabla 3. Extracción de datos de los artículos utilizados en la revisión

| TÍTULO | AUTORES | AÑO | TIPO | DESCRIPCIÓN | RESULTADOS |
|--|---|------------|--|---|--|
| Binocular benefit following monocular subretinal AAV injection in a mouse model of autosomal dominant retinitis pigmentosa (19) | Chulbul Ahmed, Michael Massengil et Al. | M. T. 2023 | Estudios preclínico experimental en animales | <p>En este proyecto se reemplaza la proteína afectada del gen P23H RHO con un mRNA que codifica una proteína salvaje.</p> <p>Se utiliza únicamente una inyección subretiniana de AAV que expresa un shRNA que elimina el RHO humano mutado y un mRNA que impide la unión del producto siRNA sin cambiar la secuencia de aminoácidos.</p> <p>Se realiza en ratones afectados por RPAD P23H RHO. El experimento duró nueve meses.</p> <p>La inyección se administra en los ojos derechos de los roedores, usando los izquierdos como control.</p> | <p>Con la inyección del AAV se consigue una reducción del 20% del RHO afectado en relación con el ojo izquierdo, en el que no se aplica.</p> <p>El grosor de la ONL en los ojos no inyectados se redujo un 40% en el primer mes, y a los nueve no era medible, mientras que en los ojos tratados el grosor se redujo un 50% a los nueve meses.</p> <p>Las respuestas de las neuronas secundarias en el ERG fueron significativamente mayores.</p> <p>Reduce el ARNm de RHO humano, tanto en los ratones P23H RHO como en experimentos anteriores en perros T4R y cultivos celulares por lo que es independiente a la mutación.</p> |
| A review of recent developments in retinitis pigmentosa genetics, its clinical features, and natural course (27) | Eleftherios Loukovitis, Stoimeni Anastasia et Al. | 2020 | Revision sistemática | <p>Analiza los tipos de genes y las mutaciones causantes de los diversos tipos de retinitis pigmentosa. Igualmente analiza la clínica, que mutaciones son más frecuentes en diversos países y como estos afectan a una futura terapia génica</p> | <p>Se analizaron ciento cinco artículos, generando un resumen de las mutaciones en los genes que producen la enfermedad.</p> <p>El gen RHO es el más frecuente en la RPAD (un tercio de los casos) siendo el defecto más común en el p23H.</p> |

| | | | | | |
|---|--|-------------|---|--|---|
| <p>Gene editing treatment strategies for retinitis pigmentosa assessed in Xenopus Laevis carrying a mutant Rhodopsin allele (21)</p> | <p>Farhad Ghaseminejad, Beatrice M. Tam et Al</p> | <p>2022</p> | <p>Estudio experimental preclínico en animales (Xenopus Laevis)</p> | <p>Compara tres estrategias de terapia génica basada en CRISPR en un modelo animal que no se suele utilizar, el Xenopus laevis. La primera técnica se basa en usar sgRNA para generar un indel en las zonas mutadas del alelo del gen RHO, la segunda en utilizar un par de sgRNA para inactivar el alelo mutante, por último, la tercera estrategia introduce un sgRNA con una plantilla de restauración de nucleótidos para reparar el alelo mutado.</p> | <p>En la segunda técnica utilizada la amplitud de la onda A medida mediante electroretinografía aumento, lo que confirmo mejora a largo plazo en el grupo tratado con sg5, así mismo en este grupo se observo una reducción de la degeneración de los bastones a largo plazo. Cabe destacar que está técnica combinada con ssDNA para reparar el alelo mutado supuso un aumento de la prevención en la degeneración de los conos.</p> |
| <p>Genetic treatment for autosomal dominant inherited retinal dystrophies: approaches, challenges, and targeted genotypes. (23)</p> | <p>Malena Daich Valera, Tassos Georgiadis, Michel Michaelides.</p> | <p>2022</p> | <p>Revisión sistemática</p> | <p>Analiza los principales genes afectados que producen la RPAD, así mismo explora las terapias génicas usadas en los distintos tipos de genes afectados, y los principales estudios que se están realizando actualmente en el mundo.</p> | <p>El gen RHO es el que se ve afectad en más del 25% de los casos de RPAD. Las terapias génicas usadas son muy esperanzadoras, y son variadas, desde el uso del CRISPR/ Cas 9, o la inyección de sustancias neuroprotectoras de forma intravítrea. La terapia para el gen RHO es la más avanzada, y cuenta con más de diez estudios que se están realizando actualmente entre modelos animales y en fases uno y dos de experimentos clínicos para probar la seguridad, eficacia y efectos adversos.</p> |
| <p>CRISPR DNA base editing strategies for treating retinitis pigmentosa caused by mutations in rhodopsin. (18).</p> | <p>María Kaukonen, Michelle E. McClements et Al.</p> | <p>2022</p> | <p>Revisión sistemática</p> | <p>Se examinan las diversas variantes de RHO que hay, y las ediciones que se suelen realizar en las principales terapias génicas para poder facilitar el trabajo a futuros experimentos clínicos en animales, in vitro o en humanos.</p> | <p>Este proyecto muestra que se han analizado 259 variantes en algunas bases mientras que en la base Clinvar se encuentran 452 variantes en las mutaciones en el gen RHO, siendo en el 59% de ellas posible la terapia génica mediante edición. La mayoritaria SNVs es la que se encuentra en el 92% de los</p> |

| | | | | | |
|--|---|------|--|--|---|
| | | | | | pacientes y es susceptible de la terapia de edición. Aunque la terapia génica es prometedora todavía hay desafíos que solucionar como la disponibilidad de sitios PAM, la falta de espacio en los AAV, o la incidencia de aumento de nucleótidos que pueden disminuir los beneficios e incluso perjudicar al paciente. |
| SRD005825 acts as a pharmacologic chaperone of opsin and promotes survival of photoreceptors in an animal model of autosomal dominant retinitis pigmentosa (16) | Chulbul M. Ahmed, Brian T. Dwyer et Al. | 2019 | Estudios preclínico experimental en animales. (Ratones). | Analiza el uso de un análogo sintético de la retina (SRD005825) que puede evitar la degeneración de los conos y bastones favoreciendo que la rodopsina actúe de una forma adecuada. | Favoreció la formación de rodopsina y su paso a las células a través de la membrana. La capa externa de la membrana sufrió un menor adelgazamiento con el tratamiento y las amplitudes de las ondas a y b en el electroretinograma fueron más amplias en los ratones tratados. |
| CRISPR- based genome surgery for the treatment of autosomal dominant retinitis pigmentosa (17) | Yi-Ting Tsai, Wen- Hsuan Wu et Al. | 2018 | Estudio preclínico experimental en animales. (Ratones). | Estudia como mediante la terapia génica utilizando CRISPR (con dos AVV) para eliminar zonas mutadas, y cambiándolas con una expresión salvaje de proteína exógena cDNA, para ello se emplean inyecciones subretinianas. Este proyecto se realiza en un modelo animal con mutaciones humanas de la rodopsina, concretamente la P23H, y la D190N en RHO. | Este proyecto muestra que la ONL es 17/36% más gruesa tras la terapia de delección y remplazo con dos vectores AAV que solo la terapia de remplazo, tres meses después de aplicar las inyecciones. |
| Progress in gene therapy for rhodopsin autosomal dominant retinitis pigmentosa. (22) | Raghavi Sudharsan, William A. Beltran. | 2019 | Revisión sistemática | Trata de unificar la literatura científica que hay hasta 2019 basada en la terapia génica usada en la RPAD asociada al gen RHO. | Analizando tres tipos de terapia génica se llega a los siguientes resultados: - En terapia “knockdown” en 2015 muestra eliminación del 50/70% del ARN mutado, pero no muestra beneficios en la capa de fotorreceptores. En la |

| | | | | | |
|--|-------------------------------------|------|---|---|---|
| | | | | | <p>terapia más actual de 2018 la ONL se preserva incluso 8/10 semanas tras la inyección y exposición de luz.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La segunda terapia analizada fue la de aumento, el trabajo más actual de 2015 muestra una eliminación del 75% del ARN mutado, rescate visual y del ERG. - Por último, la terapia con CRISPR- Cas9 en 2018 muestra preservación de la ONL, ERG y OS tras 37 semanas después de la inyección y exposición con luz continua. |
| Therapy in rhodopsin mediated autosomal dominant retinitis pigmentosa (24) | Da Meng, Sara D. Ragi et Al. | 2020 | Revisión sistemática | Compara las diversas terapias génicas estudiadas en la actualidad para la RPAD asociada a la mutación en el gen RHO. Analiza la terapia mutación independiente y la dependiente, valorando la eficacia de ambas y su seguridad actual. | La terapia con CRISPR es mutación independiente por lo que se puede usar en todos los casos de RPAD. Este tratamiento, aunque tiene numerosos beneficios al eliminar los dos alelos del RHO debe introducir uno externo, teniendo en cuenta que la expresión del RHO exógeno no debe superar los niveles fisiológicos. Actualmente hay un proyecto en fase I/II probando su eficacia y seguridad. |
| CRISPR genome surgery in a novel humanized model for autosomal dominant retinitis pigmentosa (28) | Wen- Hsuan Wu, Yi- Ting Tsai et Al. | 2022 | Estudio preclínico experimental en animales. (Ratones). | Valora la eficacia y seguridad de eliminar y reemplazar, usando la estrategia dual de AAV. Se quiere evaluar si este tipo de terapia mutación independiente podría tras pasar la experimentación animal, usarse en estudios en humanos. | En los ojos inyectados con la terapia seis meses después se mostro que la ORL tenía seis a siete capas, mientras que los ojos con tratar tenían tres, de igual forma los ojos que recibieron el tratamiento retuvieron el 50% de los receptores, |

| | | | | | |
|--|--|------|---|--|--|
| | | | | | mientras que en los ojos no tratados no se podían llegar a medir. El estudio muestra la eficacia y seguridad en modelos animales, y según los autores y los resultados mostrados pueden pasar a usarse en experimentos con humanos sin la necesidad de modificar el tratamiento. |
| Mirtron-mediated RNA knockdown/replacement therapy for the treatment of dominant retinitis pigmentosa. (29) | Harry O. Orlands, Michelle E. McClements et Al. | 2021 | Estudio preclínico experimental en animales (Ratones) | Utilizan mirtrons para eliminar las zonas mutadas y reemplazarlas, que permite especificidad con las zonas mutadas a eliminar que otras terapias. Para ellos se utilizan AAV in vivo, demostrando efecto rescate en la retina de los animales del estudio. | Muestra una disminución en la degeneración de los fotorreceptores, evitando la toxicidad que se puede generar por la suplementación externa de la rodopsina al usar un promotor único. Esta enfocado en el uso humano con lo que se espera que su efecto en experimentos con humanos sea mayor. |
| Autosomal dominant retinitis pigmentosa due to class B rhodopsin mutations: an objective outcome for future treatment trials (25) | Alexander Sumaroka, Artur V. Cideciyan et Al. | 2019 | Estudio retrospectivo observacional con datos transversales y longitudinales. | Debido a que la progresión de la RPAD asociada al gen RHO tipo b tiene una progresión lenta, resulta difícil poder saber si en un estudio clínico en humanos los beneficios son por la terapia o por el propio desarrollo de la enfermedad. Con este estudio se busca poder analizar correctamente los datos y saber a que pacientes incluir en el estudio. | En el 70% de los pacientes se podía observar mediante una OCT una isla que unía la degeneración superior e inferior, siendo mayor la primera, pudiendo concluir que los estudios tempranos de esta enfermedad deben incluir a pacientes con una extensión asimétrica de los fotorreceptores y realizando un seguimiento de dos años. |
| Allele specific editing ameliorates dominant retinitis pigmentosa in a transgenic mouse model (20) | Clarissa Patrizi, Manel Llado et Al. | 2021 | Estudio preclínico experimental en animales (Ratones) | En este estudio se enfoca la edición de genes en el dominio c terminal de la rodopsina, lo cual no se había hecho antes. Emplean Cas 9 y una variante de fidelidad con siete aminoácidos combinado con ARNg para editar una variante en concreto, la c. 1039C>T que es la que lleva la variante p. PRO347 ser. Usan la secuenciación de próxima generación (NGS), igualmente usan una inyección sub retiniana de AAV (se usa | La variante mutada es causada por un cambio de C a T en el exón 5 del RHO, se diseñan dos ARNg, el primero elimina la zona mutada y el segundo pone la nueva secuencia. Se prueba que la edición que realizan es específica, sin realizar casi variaciones en el WT. La proteína mutada se redujo un 40% sin afectar al WT. |

| | | | | | |
|---|--|------|--|---|---|
| | | | | lentiviral) que lleva el WT, para reducir la progresión de la enfermedad. | Con eliminar el 60% de la varainte ya se conseguía una mejora de la progresión de la patología. En los estudios en animales se consguió la eliminación del 20/60% del c. 1039C>T. En los modelos inyectados con SpCas9 + gRNA1 mostraban mejor contracción pupilar y un incremento en la amplitud de la onda B. Estos hallazgos muestran que la eliminación del gen mutado de forma selectiva puede disminuir la degeneración de los fotorreceptores. |
| Mutation independent rhodopsin gene therapy by knockdown and replacement with a single AAV vector (31) | Artur V. Cideciyan, Raghavi Sudharsan et Al. | 2018 | Estudio preclínico experimental en animales (Perros) | En este estudio se identifica un shRNA que se dirige específicamente al RHO humano independientemente de la mutación que le afecta. Este shRNA se empaqueta junto un solo vector recombinante que tiene función de eliminar y reemplazar. Se utiliza para ello un modelo canino | La WT del RHO se silencia con shRNA 820 ya que fue la que más capacidad mostro en un estudio realizado in vitro, tanto en el RHO canino como humano. Las zonas de mayor "knockdown" del RHO se produjeron cerca de la zona de inyección sub retiniana. La concentración usada para lograr los máximos beneficios fue de 5x10 vg/ mL. Para el remplazo se utilizo DNA 820 introducido en el mismo AAV que el shRNA. Al analizar la retina, se observo que las zonas tratadas mantenían números normales de fotorreceptores, igualmente la expresión del RHO trasgénero, se mantuvo semanas después de la inyección. |
| Challenging safety and efficacy of retinal | Elena Marroco, Rosa Maritato et Al. | 2021 | Estudio preclínico experimental | Investiga como un represor de la transcriptasa (TR) DNA que actúa de forma parecida al factor natural de la transcriptasa (TFs) interfiere en los | Los bastones representan el 80% de las células de la murina de la retina, llegan a su maduración en el primer |

| | | | | | |
|---|--|-------------|---|---|---|
| <p>gene therapies by retinogenesis (30)</p> | | | <p>en animales (Ratones)</p> | <p>cambios de la enfermedad, analizando de igual forma la seguridad de su administración y como puede cambiar el curso de la enfermedad aplicar esta terapia antes de que se produzcan los primeros síntomas.</p> | <p>día postnatal de los ratones, mientras que la expresión de la rodopsina comienza en el día cinco postnatal. Se administra de forma subretiniana un AAV8 que lleva un represor de la transcripción, ZF6-DB dentro de un Citomegalovirus (CMV) en el cuarto día post natal. En el trigésimo día post natal se analizador la respuesta a la luz de las retinas sin mostrar diferencias importantes. Tras esto se estudio la diferencia entre administrar la inyección en el cuarto día o en el catorce, y se mostro que los ratones a los que se les administro el cuarto día preservaban las respuestas de la retina, se analizo igualmente el grosor de la ERG, siendo mayor en los animales inyectados el cuarto día. TRs son capaces de discriminar y unirse a la mutación P347S, respetando la RHO endógena.</p> |
| <p>Efficient ocular delivery of VCP siRNA via reverse magnetofection in RHO P23H rodent retina explants (26)</p> | <p>Merve Sen, marco Basseto et Al.</p> | <p>2021</p> | <p>Estudio preclínico experimental en explantes de retina de ratones.</p> | <p>Examina como el silenciamiento génico de la proteína que contiene valosina (VCP) mediante magnetofección (incluir nucleótidos en nanopartículas) en ratas P23H RHO puede favorecer la protección de la retina, evitando la muerte de los receptores. Se llevan a cabo dos líneas de investigación, en una línea celular inmortalizada de fotorreceptores en ratones y en una línea celular inmortalizada del pigmento del epitelio de la retina, tras estas dos líneas se administra la inyección en la zona posterior de la RPE de explantes.</p> | <p>Los complejos de VCP siRNA/MNP son más estables a 100nm. In vitro en las líneas celulares de ratas y humanos la administración de esta terapia mostro una disminución de la VCP, así mismo mantuvo la integridad de la capa celular, confirmando que no induce toxicidad. En los explantes un imán se sitúa encima del plato para favorecer que la terapia llegue a las capas más profundas de la retina.</p> |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | <p>Se usan 50nM de VCP siRNA/MNP. En los explantes en los que se inyecta este tratamiento se reduce la VCP en las capas ONL, INL, así como en la GCL, un 63%, un 70%, y un 60% respectivamente.</p> <p>De igual forma, esta terapia no supuso un aumento de la muerte celular, al contrario, la redujo respecto a los explantes sin tratar, o tratados con transfección.</p> <p>Analizando si se produce una inflamación por la terapia se descubre que no solo no activa la gliosis de la retina o la activación celular de la microglía, sino que la reduce, así como la inflamación potencial.</p> <p>En los ratones sin tratar RHO P23H la expresión del RHO es menor en la OS, mientras que se acumula en la ONL, silenciando la VCP se corrige este fenómeno, observándose un reparto igualitario de la expresión del RHO en los explantes tratados con la terapia de magnetofección.</p> |
|--|--|--|--|--|---|

| | | | | | |
|--|-----------------------------------|------|----------------------|--|--|
| Task shifting of Intravitreal injections from physicians to nurses: | Stine Bolme, Dordi Austeng et Al. | 2021 | Estudio cualitativo. | Se entrena a enfermeras desde el año 2014 al 2018 en un hospital de tercer nivel de noruega para administrar inyecciones intravítreas, tras esto se les realizaron cuestionarios para analizar las actuaciones, y como de satisfechas se sienten al poder realizar esta tarea. | La mayoría de las enfermeras tenían experiencia en oftalmología previa, y tras administrar varias inyecciones intravítreas ya no lo veían como un reto sino como una rutina. |
|--|-----------------------------------|------|----------------------|--|--|

| | | | | | |
|---|---|------|---|---|---|
| qualitative study (36) | | | | | Refirieron un aumento de su confianza y autoestima tras aprender una nueva tarea. Los pacientes también se mostraron satisfechos del papel de la enfermera como administradora de las inyecciones intravítreas. Con este estudio se muestra que con diez días de práctica intensiva es suficiente para certificar a las enfermeras para administrar intravítreas. |
| Cost consequences of task-shifting Intravitreal injections from physicians to nurses in a tertiary hospital in Norway. (33) | Stine Bolme, Dordi Austenf, et Al. | 2023 | Estudio prospectivo observacional | Analiza el coste de que las inyecciones intravítreas las administre una enfermera en vez de un oftalmólogo. Observa este coste en un periodo de seis años, desde 2014-2021, realizando una predicción en los costes de 2022-2027. | Los costes por inyección eran 5'5 euros mayores en la terapia administrada por médicos. Se estima que en un año el hospital podría ahorrar 48.921 euros. El paso de esta tarea a las enfermeras permite que el oftalmólogo pueda estar libre para la realización de otras funciones. |
| A model of clinical practice: a randomised clinical study evaluating patient satisfaction of nurse-led vs consultant-led Intravitreal injection (35) | Ryian Mohamed, Dhannie Ramcharan et Al. | 2018 | Estudio cualitativo. | Explora la satisfacción del paciente, la calidad del trato recibido, en la administración de terapia intravítrea por parte de enfermería en comparación con la administración por oftalmólogos. | No se muestran diferencias en cuanto a la satisfacción de los pacientes entre ser inyectados por la enfermera o por el médico. |
| Design, implementation, and evaluation of a nurse-led Intravitreal injection programme for retinal diseases in Singapore (34) | Alvin Wei Teo, Tyler Hyungtaek Rim et Al. | 2020 | Estudio observacional retrospectivo corte transversal | Evalúa la satisfacción de los pacientes y los costes comparando la terapia intravítrea administrada por enfermeras vs por médicos. | La satisfacción de los pacientes, el trato interpersonal, la competencia y el tiempo utilizado fue mayor en el grupo inyectado por enfermeras. Siete millones y medio de euros se pueden ahorrar anualmente en Singapur incluyendo a las |

| | | | | | |
|--|--------------------------------------|------|---------------------------------------|--|--|
| | | | | | enfermeras como administradoras de inyecciones intravítreas. |
| Task shifting of intraocular injections from physicians to nurses: a randomized single-masked noninferiority study (32) | Stine Bolme, Tora Sund Morken et Al. | 2020 | Ensayo aleatorizado con ciego simple. | Observar si la administración de inyecciones intravítreas puede dar los mismos resultados que administrado por oftalmólogos. | Fueron tratados 342 pacientes, 175 por enfermeras y 167 por médicos. La eficacia del tratamiento fue la misma. |

ANEXO 2: evaluación de calidad por CASPe.

Tabla 4. Evaluación de la calidad de los estudios cualitativos mediante las guías Caspe.

| AUTOR Y AÑO | Stine Bolme, Dordi Austeng et Al. 2021 (32) | Ryian Mohamed, Dhannie Ramcharan et Al. 2018 (34) | Alvin Wei Teo, Tyler Hyungtaek Rim et Al. (2020) (36) |
|--|---|---|---|
| ¿Se definieron de forma clara los objetivos? | 1 | 1 | 1 |
| ¿Es congruente la metodología cualitativa? | 1 | 1 | 1 |
| ¿El método de investigación es el adecuado para alcanzar los objetivos? | 1 | 1 | 1 |
| ¿La estrategia de selección de los participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado? | 1 | 1 | 1 |
| ¿Las técnicas de recogida de datos son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado? | 1 | 1 | 1 |
| ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación? | 1 | 1 | 1 |
| ¿Fue el análisis de datos lo suficientemente riguroso? | 1 | 1 | 1 |
| ¿Es clara la exposición de los resultados? | 1 | 1 | 1 |
| ¿Son aplicables los resultados de la investigación? | 1 | 1 | 1 |
| TOTAL | 9 | 9 | 9 |

Tabla 5. Evaluación de la calidad de los estudios experimentales mediante las guías Caspe.

| AUTORES Y AÑO | Chulbul M. Ahmed, Michael T. Massengil et Al. (2023) (16) | Farhad Ghasemin ejad, Beatrice M. Tam et Al (2022) (18) | Chulbul M. Ahmed, Brian T. Dwyer et Al (2019) (21) | Yi-Ting Tsai, Wen-Hsuan Wu et Al. (2018) (22) | Wen-Hsuan Wu, Yi-Ting Tsai et Al. (2022) (25) | Harry O. Orlans, Michelle E. McClements et Al. (2021) (26) | Clarissa Patrizi, Manel Llado et Al. (2021) (28) | Artur V. Cideciyan , Raghavi Sudharsan et Al. (2018) (29) | Elena Marroco, Rosa Maritato et Al. (2021) (30) | Merve Sen, marco Basseto et Al. (2021) (31) |
|---|---|---|--|---|---|--|--|---|---|---|
| ¿Se orienta el ensayo a una pregunta definida? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Fue aleatoria la asignación de los animales a los tratamientos? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| ¿Fueron adecuadamente considerados todos los sujetos del estudio? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Los beneficios superan los costes y riesgos? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Los grupos fueron tratados de igual modo? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| | | | | | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| ¿Al comienzo del ensayo los grupos eran similares? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Pueden aplicarse los resultados? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| TOTAL | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 |

Tabla 6. Evaluación de la calidad de los estudios cohortes mediante las guías Caspe.

| AUTORES Y AÑO | Alexander Sumaroka, Artur V. Cideciyan et Al. (2019) (27) | Stine Bolme, Dordi Austenf, et Al. (2023) (33) | Stine Bolme, Tora Sund Morken et Al. (2020) (35) |
|--|--|---|---|
| ¿El estudio se centra en un tema claramente definido? | 1 | 1 | 1 |
| ¿El resultado se midió de forma precisa, evitando sesgos? | 1 | 1 | 1 |
| ¿El seguimiento de los sujetos fue suficientemente largo y completo? | 1 | 1 | 1 |
| ¿Son precisos los resultados? | 1 | 1 | 1 |
| ¿Son creíbles los resultados? | 1 | 1 | 1 |
| ¿Coinciden los resultados con otra evidencia disponible? | 1 | 1 | 1 |
| ¿Se pueden aplicar los resultados? | 1 | 1 | 1 |
| ¿La cohorte se reclutó de forma adecuada? | 1 | 1 | 1 |
| ¿Cambiaría esto tu decisión clínica? | 1 | 1 | 1 |
| TOTAL | 9 | 9 | 9 |

Tabla 7. Evaluación de la calidad de las revisiones mediante las guías Caspe.

| AUTORES Y AÑO | Eleftherios Loukovitis, Stoimeni Anastasia et Al. (2020) (17) | Malena Daich Valera, Tassos Georgiadis, Michel Michaelides (2022) (19) | María Kaukonen, Michelle E. McClements et Al. (2022) (20) | Raghavi Sudharsan, William A. Beltran. (2019) (23) | Da Meng, Sara D. Ragi et Al. (2020) (24) |
|--|---|--|---|--|--|
| ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos? | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ¿Son claros los resultados de la revisión? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Son precisos los resultados? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Se han considerado todos los resultados importantes? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| TOTAL | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |