



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

ÚLTIMOS AVANCES EN TERAPIA GÉNICA APLICADA A LAS PATOLOGÍAS DEGENERATIVAS Y HEREDITARIAS DE LA RETINA

Presentado por: Marina López Pardo

Tutelado por: Iván Fernández Bueno

Tipo de TFG: Revisión Investigación

En Valladolid a 8 de Mayo de 2023

ÍNDICE

RESUMEN

1. OBJETIVOS	Pág.1
2. MATERIAL Y MÉTODOS	Pág.1
3. INTRODUCCIÓN	Pág.2
3.1 ¿Qué son las enfermedades hereditarias de la retina (IRD)?.....	Pág.2
4. TERAPIA GÉNICA	Pág.3
4.1 ¿Qué es la terapia génica?.....	Pág.3
4.2 Tipos de estrategias de terapia génica.....	Pág.3
4.2.1 Estrategias de reemplazo de genes.....	Pág.4
4.2.2 Estrategias de edición del genoma.....	Pág.4
4.2.3 Estrategia de edición de ARN.....	Pág.5
4.2.4 Oligonucleótidos antisentido y ARN de interferencia para la modulación génica en la enfermedad retiniana hereditaria.....	Pág.6
4.2.5 La optogenética como terapia de propósito general para la enfermedad retiniana hereditaria en etapa tardía.....	Pág.7
5. ENFERMEDADES HEREDITARIAS DE LA RETINA POR MUTACIÓN EN EL GEN <i>PROM1</i>	Pág.8
5.1 Gen <i>PROM1</i>	Pág.8
5.2 Fisiopatología de las enfermedades hereditarias de la retina relacionadas con la mutación del gen <i>PROM1</i>	Pág.9
5.2.1. Retinosis pigmentaria (RP).....	Pág.9
5.2.2 Distrofia de conos y bastones (CRD).....	Pág.10
5.2.3 Enfermedad de Stargardt tipo 4 (STGD4).....	Pág.11
6. TERAPIA GÉNICA APLICADA EN LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS DE LA RETINA POR MUTACION EN EL GEN <i>PROM1</i>	Pág.14
7. CONCLUSIONES	Pág.15
8. BIBLIOGRAFÍA	Pág.16

RESUMEN

Las enfermedades hereditarias y degenerativas de la retina (IRD) son un grupo de trastornos genéticos que afectan a la estructura y función de la retina, provocando una pérdida gradual de la visión, que puede progresar en algunos casos hasta la ceguera.

Están causadas por mutaciones genéticas que afectan a la función normal de las células de la retina. La mutación en el gen *PROM1* es una de las causas genéticas conocidas de las IRD, y es el enfoque específico que se estudia en este trabajo. Las enfermedades que están asociadas con esta mutación son: retinosis pigmentaria (RP), distrofia de conos y batones (CRD) y enfermedad de Stargardt tipo 4 (STGD4).

Actualmente, no existe cura para las IRD con mutación en *PROM1*, pero existen diferentes opciones de tratamiento para ayudar a los pacientes a preservar su visión y mejorar su calidad de vida. Estas opciones pueden incluir terapias farmacológicas, dispositivos de ayuda visual, terapia ocupacional y otros enfoques terapéuticos.

Sin embargo, la opción terapéutica que actualmente está en desarrollo pero que se considera una herramienta prometedora para el tratamiento de estas enfermedades es la terapia génica. Aunque aún esté en sus primeras etapas de investigación, los resultados hasta ahora son alentadores y sugieren que podría ser efectiva para tratar estas enfermedades en el futuro.

1. OBJETIVOS

La finalidad de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica de los estudios más recientes sobre el desarrollo y la aplicación de la terapia génica en enfermedades hereditarias y degenerativas de la retina, centrándonos concretamente en un grupo de patologías que son producidas por la mutación en el gen *PROM1*.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo de revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda en bases de datos bibliográficos, como: Pubmed y Clinical trials, de los trabajos más relevantes de estudio.

La investigación se ha restringido a trabajos publicados en los últimos 5 años (2017-2022), para tener un reporte de los estudios más recientes.

Se han buscado artículos potencialmente relevantes mediante el uso de palabras clave en inglés, como: retinitis pigmentosa | CRD | STGD type 4 | IRDs pathophysiology | gene therapy | IRDs gene therapy | preclinical inherited retinal diseases |.

También se han examinado los listados de referencias de las publicaciones encontradas y se han aplicado una estrategia de referencia cruzada para complementar la búsqueda.

3. INTRODUCCIÓN

El trabajo se centra en un grupo específico de patologías hereditarias y degenerativas de la retina que comparten mutación en el mismo gen *PROM1*. Por ello, inicialmente se definen las enfermedades hereditarias de la retina, conociendo su origen, prevalencia, así como su clasificación, enfocándonos en aquellas que están dirigidas a la terapia génica.

De esta manera ya podremos conocer y desarrollar las tres patologías hereditarias de la retina que queremos estudiar, explicando la mutación del gen *PROM1*.

3.1 ¿Qué son las enfermedades hereditarias de la retina? ^{1,2}

Las patologías oculares objetivo para la aplicación de la terapia génica son las enfermedades hereditarias de la retina (IRD, por sus siglas en inglés). Estas constituyen un grupo de patologías clínica y genéticamente variables que provocan una pérdida de visión grave y progresiva debido a la degeneración o disfunción de los fotorreceptores, del Epitelio Pigmentario de la Retina (*EPR*) o de la coroides.

Tienen una prevalencia muy disminuida, de aproximadamente 1:1380 personas, y se espera que se vean afectadas 5,5 millones de personas en todo el mundo.

La causa de la aparición de estas IRD es la diversidad de mutaciones de genes involucrados en la función o estructura de los elementos externos de la retina. Resulta complicado la caracterización de estas enfermedades debido a su heterogeneidad en el genotipo y en sus características fenotípicas.

Concretamente se han identificado hasta 280 genes involucrados en la aparición de estos trastornos hereditarios de la retina. Esta identificación se ha permitido gracias a los avances en la caracterización en las últimas dos décadas (Ver *figura 1*). Actualmente se han descubierto la mayoría de los genes causantes de IRD, aunque pueden existir genes IRD novedosos raros.

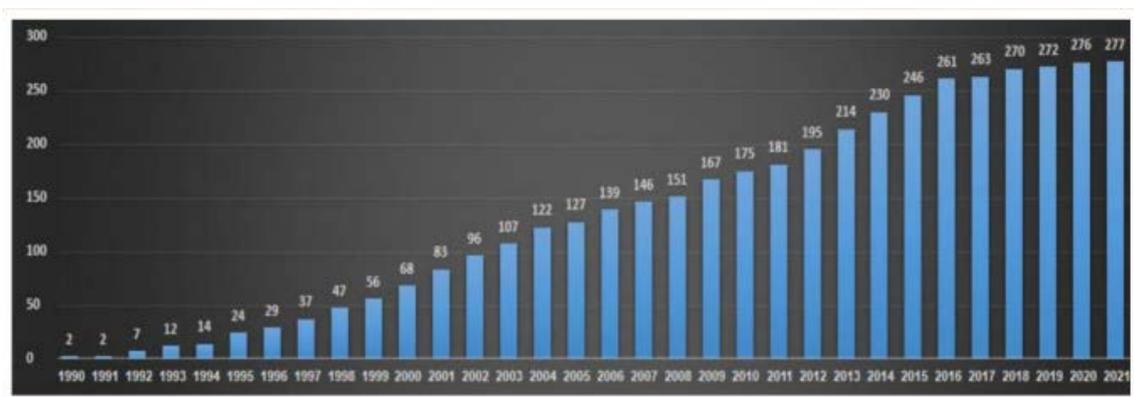


Figura 1. Identificación del gen causante de IRD a lo largo de los años. El gráfico muestra el número total de genes causantes de IRD conocidos cada año entre 1990 y 2021. Fuente: González-Castro et al., 2021, PMID: 36362249¹

En cuanto al patrón de herencia, puede ser autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X.

La gran mayoría cursa únicamente con manifestaciones oftálmicas, aisladas, pero se han descrito más de 70 formas de IRD sindrómicas, siendo la más común el síndrome de Usher.

El grupo IRD lo componen diversos trastornos, pero aquellos a los que se dirige la terapia génica incluyen las IRD que cursan con disfunción o degeneración de los fotorreceptores que son: Retinosis pigmentosa (RP), Coroideremia, Distrofia de conos y bastones, Amaurosis Congénita de Leber (ACL) y distrofias maculares significativas, como la enfermedad de Stargardt y de Best.

4. TERAPIA GÉNICA

4.1 ¿Qué es la terapia génica?^{3,4}

Actualmente las IRD son en gran medida incurables, pero el panorama de las opciones de tratamiento está cambiando rápidamente para estas enfermedades que, si no se tratan, provocan una discapacidad visual grave y ceguera.

La terapia génica es una forma experimental de tratamiento que trata de prevenir o curar tanto patologías genéticas hereditarias como trastornos adquiridos. El mecanismo es la modificación de la información genética de la célula defectuosa responsable de la patología, de manera que recupere la funcionalidad normal.

Es un enfoque convincente debido a la naturaleza monogénica de la mayoría de los IRD, siendo la retina un objetivo favorable para administrar vectores genéticos debido a su entorno inmunoprivilegiado, visibilidad directa y múltiples métodos para evaluar la sensibilidad y la función.

4.2 Tipos de estrategias de terapia génica^{5,6}

Existen diferentes estrategias con enfoques distintos de terapia basada en genes para tratar el espectro completo de IRD:

- 1) Reemplazo de genes utilizando virus adenoasociados (AAV) y vectores de administración no virales
- 2) Edición del genoma a través del sistema CRISPR/Cas9
- 3) Edición de ARN por ADAR endógeno y exógeno
- 4) Oligonucleótidos antisentido y ARN de interferencia
- 5) La optogenética como terapia de propósito general para la enfermedad retiniana hereditaria en etapa tardía.

4.2.1 Estrategias de reemplazo de genes

El reemplazo de genes para enfermedades retinianas hereditarias tiene como objetivo restaurar o mantener la función visual mediante la introducción de una copia funcional de una secuencia de codificación de proteínas en una población de células retinales objetivo que es parcial o completamente deficiente de la proteína en cuestión.

La retina humana es un tejido objetivo ideal para el reemplazo de genes debido a varias ventajas, incluyendo el fácil acceso y la presencia de barreras hematorretinianas que reducen el riesgo de reacciones inmunitarias contra los vectores de administración de genes.

Los enfoques actuales para el reemplazo del gen IRD se pueden dividir en vectores virales y no virales. El virus adenoasociado (AAV) es el vector de elección para la terapia génica de la retina debido a su perfil de seguridad, baja incidencia de integración del genoma del huésped y alta eficacia. El AAV es un parvovirus ssDNA sin envoltura con un tamaño de partícula pequeño, lo que impone límites a su capacidad de carga de genes. Los sistemas AAV duales permiten entregar genes más grandes al dividir el transgén en mitades y agregar secuencias superpuestas a los extremos para permitir la recombinación homóloga.

Además de los vectores virales, se han explorado enfoques no virales para el reemplazo del gen IRD, incluyendo los vectores sintéticos o nanopartículas. Estos vectores no virales están compuestos por un conjunto de lípidos catiónicos que pueden encapsular un transgén de interés de hasta 20 kb de tamaño y administrarlo a través de poros nucleares para permitir la expresión génica.

Estos enfoques no virales tienen el potencial de superar la limitación del tamaño del gen del AAV y mejorar el perfil de seguridad y los costos de producción asociados con los enfoques basados en vectores virales.

4.2.2 Estrategias de edición del genoma

La técnica de edición genética consiste en la modificación del material genético en puntos específicos del genoma, con el fin de corregir las mutaciones que producen enfermedades a nivel genómico.

Aunque la terapia génica convencional es la más utilizada en los ensayos clínicos actuales de IRD, se limita al tratamiento de genotipos con pérdida de función y haploinsuficiencia, sin modificar directamente el genoma del huésped. Además, los vectores de terapia génica contemporáneos que se han demostrado efectivos para la transducción in vivo de fotorreceptores retinales tienen un límite máximo de carga.

La edición del genoma humano se hizo posible a principios de la década de 2010 gracias al uso del sistema CRISPR/Cas9, derivado de *Streptococcus pyogenes*,

que permite la introducción de cambios específicos de nucleótidos en el genoma deseado. El sistema funciona a través de cuatro pasos:

- 1) La proteína Cas9 se une a un ARN guía específico dentro de la célula
- 2) El complejo Cas9-RNA se combina con la secuencia complementaria de ADN genómico
- 3) El complejo Cas9-ARN crea una rotura de doble cadena en el ADN
- 4) Se produce una modificación en el ADN a través de mecanismos de reparación endógena, ya sea mediante la reparación dirigida por homología (HDR) o la unión de extremos no homólogos (NHEJ).

La introducción de ADN guía exógeno permite la corrección selectiva de mutaciones dañinas mediante HDR, mientras que NHEJ puede crear errores en el sitio objetivo e inactivar genes selectivamente.

4.2.3 Estrategia de edición de ARN

La edición del ADN genómico es una técnica con gran potencial para abordar la causa raíz de la mayoría de los trastornos hereditarios de la retina. Sin embargo, existe preocupación acerca de sus posibles efectos fuera del objetivo y sus consecuencias negativas en el ojo, lo que ha llevado a la exploración de alternativas para corregir las variantes genéticas causantes de enfermedades.

La edición de ARN es un proceso biológico normal que ocurre en las células humanas, incluida la retina. Se puede utilizar para hacer cambios precisos en el ARNm, mediante la acción de enzimas llamadas adenosina desaminasas y citidina desaminasas. Estas enzimas pueden convertir adenosina a inosina y citosina a uridina, lo que equivale a una edición de A-a-G y C-a-T, respectivamente.

Como estas ediciones se dirigen a ARNm específicos y no afectan al ADN genómico, su impacto es temporal y no se espera que tenga efectos fuera del objetivo.

Todavía no se sabe qué nivel de eficiencia de edición de ARN se necesitará para lograr mejoras significativas en la salud ocular en la amplia variedad de IRD, pero se han producido avances notables en las herramientas de edición de ARN en los últimos años.

La industria está liderando varios ensayos clínicos para desarrollar terapias específicas de mutación con edición de ARN para tratar los IRD en los próximos años.

4.2.4 Oligonucleótidos antisentido y ARN de interferencia para la modulación génica en la enfermedad retiniana hereditaria

Los oligonucleótidos antisentido y el ARN de interferencia son dos tecnologías que se han utilizado en la modulación génica para tratar enfermedades retinianas hereditarias, mediante el silenciamiento génico, inhibiendo la traducción de proteínas o alterando el empalme del ARNm.

Los oligonucleótidos antisentido son moléculas de ácido nucleico que se unen al ARNm y bloquean su traducción a proteínas, reduciendo así la producción de proteínas anormales que causan enfermedades. Estos oligonucleótidos pueden diseñarse para enlazar de forma específica a un ARNm mutado o defectuoso y degradarlo, o para alterar el splicing alternativo de un gen mutado y así producir una proteína funcional.

Se ha demostrado que los oligonucleótidos antisentido tienen un efecto terapéutico en enfermedades retinianas hereditarias como la distrofia de conos y bastones y la enfermedad de Stargardt. Estos oligonucleótidos pueden administrarse directamente en el ojo o mediante inyección sistémica.

El ARN de interferencia (ARNi) es una tecnología que utiliza moléculas pequeñas de ARN para reducir la expresión de genes específicos.

El procedimiento es el siguiente: El ARNi se une al ARNm y activa una enzima llamada ARNasa, que degrada el ARNm y evita que se traduzca en proteína. Al igual que los oligonucleótidos antisentido, el ARNi se puede diseñar para unirse a ARNm mutados específicos y reducir su producción de proteínas anormales.

El ARNi se ha investigado como tratamiento para enfermedades retinianas hereditarias como la retinosis pigmentaria y la enfermedad de Leber congénita.

Esta clase de terapias IRD es particularmente atractiva porque se pueden administrar por vía intravítrea y penetrar las capas exteriores de la retina, tienen un excelente perfil de seguridad y se pueden producir a escala mucho más económicamente que otras terapias basadas en genes.

Ambas tecnologías tienen el potencial de ser efectivas en el tratamiento de enfermedades retinianas hereditarias al reducir la producción de proteínas anormales. Sin embargo, aún se están investigando y se necesitan más estudios clínicos para determinar su seguridad y eficacia a largo plazo en pacientes.

4.2.5 La optogenética como terapia de propósito general para la enfermedad retiniana hereditaria en etapa tardía

La optogenética es una técnica que combina la ingeniería genética y la óptica para controlar la actividad de las células mediante la introducción de proteínas fotosensibles en ellas. En el contexto de la enfermedad retiniana hereditaria, la optogenética se ha investigado como una terapia para etapas tardías de la enfermedad, en las que se han perdido la mayoría de los fotorreceptores y las células bipolares, pero todavía hay una cantidad suficiente de células ganglionares de la retina intactas.

La idea detrás de la terapia optogenética es introducir proteínas fotosensibles en células ganglionares de la retina que han perdido la capacidad de responder a la luz debido a la pérdida de los fotorreceptores. Estas proteínas fotosensibles pueden responder a la luz y generar una señal eléctrica que se transmite al cerebro a través del nervio óptico. Al estimular estas células ganglionares con luz, se podría restaurar la visión funcional en personas con enfermedades retinianas hereditarias avanzadas.

Para ello utiliza proteínas de opsina de microbios que se activan en respuesta a longitudes de onda de luz específicas. Los genes de la opsina se insertan en un casete de expresión y se administran a través de un vector viral en las células nerviosas, lo que les permite convertirse en células fotosensibles.

Actualmente, se han realizado estudios en modelos animales que demuestran la eficacia de la terapia optogenética para restaurar la visión en ratones ciegos con retinitis pigmentosa avanzada. Sin embargo, todavía hay muchos desafíos técnicos que deben abordarse antes de que esta técnica pueda convertirse en una terapia viable para los seres humanos.

En resumen, la optogenética es una técnica prometedora para el tratamiento de la enfermedad retiniana hereditaria en etapa tardía, pero aún se necesitan más investigaciones y desarrollos tecnológicos para su aplicación clínica.

5. ENFERMEDADES HEREDITARIAS DE LA RETINA POR MUTACIÓN EN EL GEN *PROM1*

Como hemos mencionado anteriormente, en este estudio nos centramos en tres patologías oculares que comparten la misma mutación del gen *PROM1*. Estas enfermedades son la retinosis pigmentaria (RP), la distrofia de conos y bastones (CRD) y la Enfermedad de Stargardt tipo 4 (STGD4)

La misma mutación produce tres fenotipos diferentes, por lo que se sospecha que tiene que haber más genes implicados, pero es algo que aún no está descrito.

5.1 Gen *PROM1*^{7,8}

La prominina 1 es una proteína transmembrana que está codificada por el gen *PROM1*, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 4 humano. Esta proteína se expresa en varios tipos de células, incluyendo células madre, células progenitoras hematopoyéticas, células neurales y células endoteliales.

A nivel ocular, la prominina 1 se expresa en las células fotorreceptoras de la retina, concretamente en los segmentos externos de los conos y bastones. Esta proteína participa en la morfogénesis de la membrana del disco del fotorreceptor, es decir, en la formación y organización de los discos dentro de los fotorreceptores. Los discos son el lugar donde se produce la transformación fotoquímica de la luz, por lo que son imprescindibles para la función visual.

También se ha propuesto que esta proteína puede estar involucrada en la regulación de la renovación y reciclaje de los discos de membrana de los fotorreceptores que se pierden durante el proceso de transducción fotoquímica de la luz.

Además la prominina 1 también se expresa en otra zona de la retina, en las células del EPR. En este caso desempeña la función de regular la formación y mantenimiento de las células de esta capa y proteger a las células fotorreceptoras de la apoptosis.

Como se ha mencionado, las mutaciones en el gen *PROM1* se han asociado con el desarrollo de las siguientes enfermedades: RP, CRD, STGD4.

Recientemente se sabe que la transmisión de las mutaciones en *PROM1* tiene un rasgo autosómico dominante y/o recesivo, estando el primero más relacionado con la STGD4, mientras que la forma recesiva se asocia con enfermedades como la CRD y la RP.

5.2 Fisiopatología de las enfermedades hereditarias de la retina relacionadas con la mutación del gen *PROM1*.

A continuación, se desarrollará brevemente la fisiopatología de las tres enfermedades mencionadas en las que se centra el estudio. Se expondrá su definición, así como el cuadro patológico ocular típico que muestran los pacientes que padecen estas enfermedades.

5.2.1 Retinosis pigmentaria (RP)^{9,10}

La retinosis pigmentaria (RP) es la forma más común de distrofia retiniana hereditaria. Está caracterizada por la degradación progresiva de los fotorreceptores que conduce a la nictalopía y, en última instancia, a la pérdida total de la visión.

Esa degradación progresa desde la periferia media hasta la retina central y periférica.

Las características clínicas varían de un paciente a otro, pero los síntomas más comunes son la ceguera nocturna, disminución de la agudeza visual, deslumbramientos y fopsias, alteración de la percepción de los colores y la reducción concéntrica del campo visual, conociéndose como “visión en túnel”.

Los cambios en el fondo de ojo de un paciente con RP se observan en estadios avanzados. Los signos característicos son (*ver figura 2*): la atenuación del árbol vascular retiniano, la palidez papilar por gliosis, la presencia de las características “espículas óseas” o hiperpigmentación en retina periférica, y la atrofia macular o cambios en la mácula.



*Figura 2. Imagen de fondo de ojo izquierdo correspondiente a un paciente con retinosis pigmentaria en estadio avanzado, donde se observan los signos típicos de la enfermedad. Fuente: Laboratorios Thea. García Martín, Gil Arribas & Bambó Rubio, 2015*¹⁰

Esta enfermedad tiene una gran heterogeneidad genética, que viene dada por varios patrones de herencia, numerosidad de variaciones y variaciones inter/intrafamiliares basadas en la penetrancia y la expresividad. Aunque se han identificado más de 90 genes en pacientes con RP, se desconoce la causa genética de aproximadamente el 50% de los casos de RP.

Es una de las principales causas de ceguera bilateral en adultos, con una incidencia de 1 de cada 3000 personas en todo el mundo.

La heterogeneidad de la RP la convierte en una alteración ocular extremadamente complicada. Es tan complicada que se la conoce como “fiebre de origen desconocido”.

Para el pronóstico y el manejo adecuado de la enfermedad, es necesario comprender su heterogeneidad genética para poder tratar cada fenotipo relacionado con las diversas variaciones genéticas.

5.2.2 Distrofia de conos y bastones (CRD)¹¹

Las distrofias de conos y bastones (CRD) se caracterizan por relacionarse con las retinopatías pigmentarias. Se reconocen generalmente realizando un examen de fondo de ojo, puesto que presentan depósitos de pigmento en la retina, mayoritariamente situados en la zona macular.

Existe una gran diferencia en cuanto a los síntomas de la RP típica y los de las CRD. La RP típica se muestra como una afectación predominante de los bastones, por lo que se manifiesta con ceguera nocturna y pérdida de la visión periférica. Sin embargo, los signos clínicos de las CRD reflejan la afectación principalmente de los conos, lo que conduce a una disminución de la agudeza visual y pérdida de la sensibilidad en el campo visual central. Por ello, en general, las CRD son más graves debido a que se produce más temprano la pérdida de la autonomía o discapacidad del paciente.

La prevalencia de CRD se estima en 1:40.000, siendo mucho menos frecuente que la RP típica.

Los síntomas que aparecen primeramente con esta distrofia son la disminución de la agudeza visual, la fotofobia y discromatopsia. La ceguera nocturna es un síntoma más tardío.

La pérdida drástica de visión ocurre antes que en la RP típica, debido a que la afectación en CRD es principalmente en retina central, en conos, como se ha comentado anteriormente. En cuanto a la pérdida del campo visual, se produce primero en el central, por lo que este escotoma impedirá una lectura fluida. Posteriormente ese escotoma se expande hacia la periferia de manera irregular.

Se observan cambios en el fondo de ojo. En la etapa inicial los signos más típicos son lesiones maculares finas o mácula de aspecto normal y palidez del disco óptico. También es frecuente encontrarse en el área macular depósitos pigmentarios, que se asemejan a espículas óseas (*ver figura 3*).

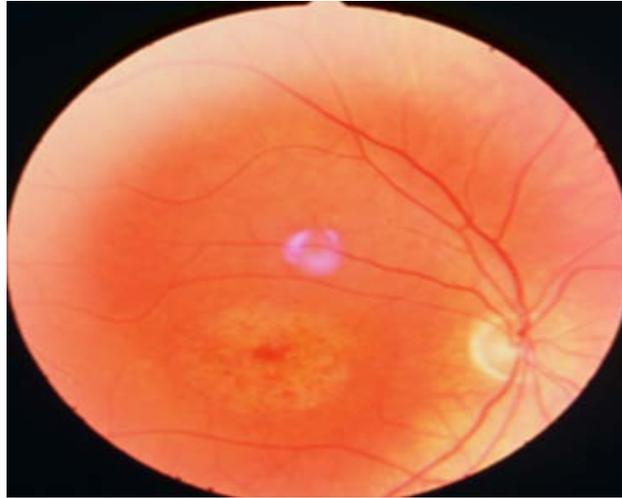


Figura 3. Imagen de fondo de ojo izquierdo correspondiente a un paciente con distrofia de conos y bastones (CRD). Fuente: IOBA, sin fecha (s.f) ¹²

Además resulta muy útil para el diagnóstico de las CRD realizar pruebas electrofisiológicas (ERG), las cuales revelan una disminución marcada de las respuestas de los conos, por lo que la respuesta fotópica será anormal y la escotópica normal.

5.2.3 Enfermedad de Stargardt tipo 4 (STGD4)^{13,14}

La enfermedad de Stargardt (STGD) es un trastorno genético que se caracteriza por la pérdida progresiva de la visión central debido a la degeneración de las células fotorreceptoras en la retina. Existen diferentes formas de la enfermedad de Stargardt, que se clasifican según los genes implicados en su desarrollo.

La STGD4 es una forma rara de la enfermedad de Stargardt que se debe a una mutación en el gen PROM1.

La STGD se hereda normalmente como un rasgo autosómico recesivo, pero la STGD4 se hereda como un rasgo autosómico dominante.

La fisiopatología de la STGD4 se caracteriza por la acumulación de lipofuscina en la retina, que es un pigmento de desecho que se produce como resultado del metabolismo normal de los fotorreceptores. En condiciones normales, la lipofuscina es eliminada eficientemente por las células de la retina, pero en la STGD4, la acumulación de este pigmento en la retina puede causar daño celular y una disminución en la función visual.

En cuanto a las similitudes con la enfermedad de Stargardt clásica, ambas enfermedades están asociadas con la acumulación de lipofuscina en la retina, lo que produce daño celular y una disminución en la función visual.

Sin embargo, también existen diferencias significativas entre ambas enfermedades. La STGD4 se produce por mutaciones en el gen PROM1, mientras que la STGD clásica se produce por mutaciones en el gen ABCA4. Además, la edad de inicio de la enfermedad y la gravedad de los síntomas pueden variar entre ambas formas de la enfermedad. La STGD4 se presenta generalmente en la edad adulta temprana, mientras que la STGD clásica se presenta generalmente en la adolescencia y puede ser más grave.

La STGD4 se caracteriza por una pérdida progresiva de la visión central, lo que dificulta la realización de tareas cotidianas como leer, conducir o reconocer rostros. La visión periférica suele permanecer intacta durante las primeras etapas de la enfermedad.

La aparición de manchas amarillas en la retina es una de las características más notables de la STGD4. Estas manchas pueden ser pequeñas y localizadas o pueden afectar a grandes áreas de la retina.

Las personas con STGD4 pueden experimentar una visión borrosa o distorsionada en el centro del campo visual. Esto se debe a la degeneración progresiva de las células fotorreceptoras en la mácula, que es la parte central de la retina responsable de la visión fina y detallada.

La STGD4 puede provocar una mayor sensibilidad a la luz, lo que puede causar molestias o dolor en presencia de luz brillante. Además, las personas que padecen esta enfermedad pueden tener dificultades para adaptarse a la oscuridad, lo que puede afectar su capacidad para ver en condiciones de poca luz.

Se pueden observar cambios en el fondo de ojo que afectan principalmente a la mácula, la zona central de la retina responsable de la visión fina y detallada. En los estadios iniciales, pueden aparecer manchas amarillas en la mácula que indican la acumulación de lipofuscina, un pigmento que se forma naturalmente en las células retinianas y que en exceso puede ser tóxico para las mismas, como hemos comentado anteriormente.

Con la progresión de la enfermedad, estas manchas pueden evolucionar hacia lesiones de forma ovalada o pisciforme, conocidas como "flecks", que pueden confluir y formar un anillo alrededor de la fovea, la zona de la mácula responsable de la visión central más aguda.

En fases más avanzadas, se puede observar atrofia de la mácula y palidez del disco óptico (*ver figura 4*) lo que indica una pérdida irreversible de células retinianas y de la función visual.

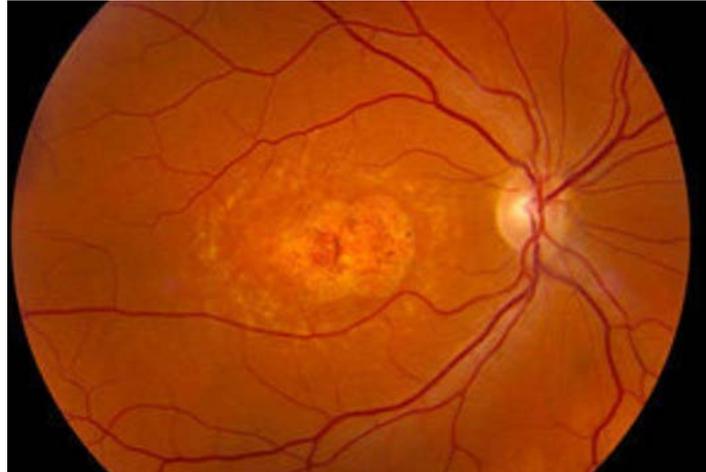


Figura 4. Imagen de fondo de ojo izquierdo correspondiente a un paciente con STGD4. Fuente: Lighthouse Guild, s.f. ¹⁵

Actualmente no existen tratamientos eficaces para estas patologías, por ello, es muy relevante la búsqueda de nuevas terapias, como la terapia génica.

Los pacientes que padecen estas enfermedades descritas se consideran pacientes con baja visión, por lo que es importante que precisen de ayudas ópticas y no ópticas para tratar de mejorar su calidad de vida y autonomía, y así potenciar sus capacidades. Ayudas como los telescopios, lupas, macrotipos, estrategias, marcaje... así como filtros de absorción selectiva para solucionar los síntomas de deslumbramiento o fotofobia.

6. TERAPIA GÉNICA APLICADA EN ENFERMEDADES HEREDITARIAS DE LA RETINA POR MUTACIÓN EN EL GEN *PROM 1*¹⁶

La búsqueda bibliográfica, de acuerdo con los criterios indicados en el apartado Material y Métodos, no ha reportado trabajos relacionados con la aplicación de la terapia génica en las IRD producidas específicamente por la mutación en el gen *PROM1*.

No obstante, son múltiples los estudios recientes sobre la descripción de nuevas mutaciones en este gen que producen alteraciones a nivel retiniano, destacando el estudio clínico llevado a cabo por Marta Del Pozo-Valero titulado “Expanded Phenotypic Spectrum of Retinopathies Associated with Autosomal Recessive and Dominant Mutations in *PROM1*”.

El propósito de este estudio fue describir las características genéticas y fenotípicas de una cohorte de pacientes con variantes en *PROM1*, que están asociadas con distrofias retinianas hereditarias.

Para ello se evaluaron 2216 familias con distrofias retinianas hereditarias utilizando técnicas moleculares clásicas y técnicas de secuenciación de próxima generación. Se revisaron las historias clínicas de 25 pacientes para determinar la edad de inicio de los síntomas y los resultados de la oftalmoscopia, la agudeza visual mejor corregida, la electroretinografía de campo completo y los estudios de campo visual. La autofluorescencia del fondo de ojo y la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral se evaluaron en 7 pacientes.

Se identificaron variantes de *PROM1* en 32 familias. Se encontraron variantes patógenas en 18 familias autosómicas recesivas y en 4 autosómicas dominantes. Se identificaron variantes patógenas monoalélicas o variantes de significado desconocido en las 10 familias restantes. El fenotipado completo de 25 pacientes de 22 familias que llevan variantes patógenas reveló heterogeneidad clínica asociada con el gen *PROM1*.

La mayoría de estos pacientes presentaban distrofia de conos y bastones, y algunos presentaban distrofia macular o retinitis pigmentosa, mientras que todos presentaban daño macular. Se estableció la asociación fenotípica de una variante de empalme dominante con maculopatía leve de inicio tardío. Esta variante es una de las tres variantes fundadoras identificadas en nuestra cohorte española.

En conclusión, se informa sobre la cohorte más grande de pacientes con variantes de *PROM1*, describiendo en detalle el fenotipo de 25 de ellos. Es interesante notar que dentro de la variabilidad de los fenotipos relacionados con este gen, el compromiso macular es una característica común en todos los pacientes. Si bien el estudio no aborda específicamente la terapia génica, estos hallazgos pueden ser útiles para futuras investigaciones en esta área.

7. CONCLUSIONES

La terapia génica es una técnica en la que se introduce un gen sano en las células del paciente para reemplazar o corregir el gen defectuoso responsable de la enfermedad.

Por ello, en el caso de las enfermedades hereditarias de la retina (IRD), incluyendo aquellas con mutaciones en el gen *PROM1*, la terapia génica se presenta como una herramienta prometedora, ya que muchas de estas enfermedades son causadas por mutaciones en un solo gen.

Sin embargo, aún se necesitan estudios clínicos en humanos para evaluar la seguridad y eficacia de la terapia génica en pacientes con mutaciones en el gen *PROM1* y otros genes relacionados con las IRD.

La potencialidad de la terapia génica en las IRD radica en la posibilidad de tratar enfermedades que antes no tenían tratamiento, así como en la posibilidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por estas enfermedades.

Además, la terapia génica puede tener una ventaja terapéutica sobre otras terapias, ya que puede proporcionar una corrección a largo plazo o incluso permanente de la enfermedad, abordando su causa subyacente, en lugar de tratar únicamente sus síntomas.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ben-Yosef T. Inherited Retinal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 3;23(21):13467. doi: 10.3390/ijms232113467. PMID: 36362249; PMCID: PMC9654499.
- 2- Ratra D, Ozdek S, Raviselvan M, Elchuri S, Sharma T. Approach to inherited retinal diseases. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Jul;70(7):2305-2315. doi: 10.4103/ijo.IJO_314_22. PMID: 35791111; PMCID: PMC9426075.
- 3- National Human Genome Research Institute. Terapia génica [en línea]. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Terapia-genica> (3 de marzo de 2023).
- 4- Hu ML, Edwards TL, O'Hare F, Hickey DG, Wang JH, Liu Z, Ayton LN. Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities. *Clin Exp Optom.* 2021 May;104(4):444-454. doi: 10.1080/08164622.2021.1880863. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33689657
- 5- Fenner BJ, Tan TE, Barathi AV, Tun SBB, Yeo SW, Tsai ASH, Lee SY, Cheung CMG, Chan CM, Mehta JS, Teo KYC. Gene-Based Therapeutics for Inherited Retinal Diseases. *Front Genet.* 2022 Jan 7;12:794805. doi: 10.3389/fgene.2021.794805. PMID: 35069693; PMCID: PMC8782148.
- 6- Nuzbrokh Y, Ragi SD, Tsang SH. Gene therapy for inherited retinal diseases. *Ann Transl Med.* 2021 Aug;9(15):1278. doi: 10.21037/atm-20-4726. PMID: 34532415; PMCID: PMC8421966.
- 7- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02410122. The Natural History of the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease Type 4: PROM1-Related Macular Dystrophy (ProgStar-4) (2 de abril de 2023).
- 8- Bhattacharya S, Yin J, Winborn CS, Zhang Q, Yue J, Chaum E. Prominin-1 Is a Novel Regulator of Autophagy in the Human Retinal Pigment Epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Apr 1;58(4):2366-2387. doi: 10.1167/iovs.16-21162. PMID: 28437526; PMCID: PMC5403116.
- 9- Nguyen XT, Moekotte L, Plomp AS, Bergen AA, van Genderen MM, Boon CJF. Retinitis Pigmentosa: Current Clinical Management and Emerging Therapies. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 19;24(8):7481. doi: 10.3390/ijms24087481. PMID: 37108642; PMCID: PMC10139437.
- 10- García Martín E, Gil Arribas LM, Bambó Rubio MP. Retinosis pigmentaria: Avances diagnósticos y terapéuticos. *Revista de información e investigación oftalmológica de Laboratorios Thea.* 2015;73:4.15.
- 11- Hamel, C.P. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:7
- 12- IOBA. Enfermedades hereditarias de la retina: distrofias. *Clínica de Retina y Vítreo.* <https://www.ioba.es/clinica/retina-vitreo-enfermedades-hereditarias-de-la-retina-distrofias/> (4 de abril de 2023).
- 13- Imani S, Cheng J, Shasaltaneh MD, Wei C, Yang L, Fu S, Zou H, Khan MA, Zhang X, Chen H, Zhang D, Duan C, Lv H, Li Y, Chen R, Fu J. Genetic identification and molecular modeling characterization reveal a novel PROM1 mutation in Stargardt4-like macular dystrophy. *Oncotarget.* 2017 Nov 9;9(1):122-141. doi: 10.18632/oncotarget.22343. PMID: 29416601; PMCID: PMC5787432.
- 14- Macula Retina. Enfermedad de Stargardt 4 (STGD4) [en línea]. <https://www.macula-retina.es/enfermedad-de-stargardt-4-stgd4/> (1 de marzo de 2023).
- 15- Lighthouse Guild. Stargardt Disease. <https://lighthouseguild.org/stargardt-disease/> (6 de marzo de 2023)
- 16- Del Pozo-Valero M, Martin-Merida I, Jimenez-Rolando B, Arteche A, Avila-Fernandez A, Blanco-Kelly F, Riveiro-Alvarez R, Van Cauwenbergh C, De Baere E, Rivolta C, Garcia-Sandoval B, Corton M, Ayuso C. Expanded Phenotypic Spectrum of Retinopathies Associated with Autosomal Recessive and Dominant Mutations in PROM1. *Am J Ophthalmol.* 2019 Nov;207:204-214. doi: 10.1016/j.ajo.2019.05.014. Epub 2019 May 24. PMID: 31129250.

