



Universidad de Valladolid



TRABAJO FIN DE MÁSTER

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE LA HETEROGENEIDAD GENÉTICA Y CLÍNICA EN LAS RETINOPATÍAS POR MUTACIONES EN EL GEN *ABCA4*: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

MÁSTER EN SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS

SUBESPECIALIDAD RETINA-VÍTREO

(curso 2024-2025)

IOBA-UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Departamento de Cirugía, Oftalmología, ORL y Fisioterapia

Autor: Dra. Tatsiana Stalmashka

Tutor: Dra. Rosa María Coco Martín

Valladolid, 2025

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, Dra. Rosa M^a Coco Martín, y al Dr. Salvador Pastor Idoate.

Muchas gracias por estar siempre ahí y por guiarme, dejándome mi independencia y la posibilidad de seguir mis ideas, orientándome con paciencia y confianza, pero nunca obstaculizándome. Vuestro ejemplo, en sí mismo, y la fe en mis posibilidades me inspiran constantemente a dar más de lo que creía posible.

Agradezco también a todo el personal de enfermería, optometristas y técnicos del IOBA. Por su disponibilidad, su amabilidad, por el entorno sano, cómodo y estimulante en el que me encontré. Cada uno de vosotros contribuyó a una parte de mi formación.

Gracias a todos los compañeros del máster, a los médicos residentes y adjuntos por todos los momentos compartidos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y en el IOBA, así como por aquellos momentos fuera del entorno clínico que hicieron esta etapa más profunda y especial.

Gracias también a mi mentora, catedrática de Enfermedades Oculares de la Universidad Estatal de Medicina de Bielorrusia, Ludmila Marchenko, por confiar en mí desde el principio, por motivarme a superar mis propios límites y por transmitirme su pasión por la especialidad, incluso antes de empezar con la asignatura y de haber compartido una sola clase.

E infinitas gracias a mis dos familias, por su amor incondicional y por apoyarme siempre.

RESUMEN

Introducción: Las retinopatías por mutaciones en el gen *ABCA4* (*ABCA4-R*), cuyo fenotipo típico es la denominada clásicamente enfermedad de Stargardt (STGD1), son la causa más frecuente de pérdida de visión central en niños y adultos jóvenes¹⁻³. En su diagnóstico diferencial se incluyen fenocopias y un amplio grupo de distrofias hereditarias de retina (DHR) con fenotipos similares, tanto recesivas (*WDR19*, *CHD3*, *CERKL*, *IMPG1*, *RDH12*) como dominantes (*PRPH2*, *CRX*, *ELOVL4*, *BEST1*), que pueden inducir a error incluso en manos expertas^{4,5}. Por tanto, la descripción clínica por sí sola no permite establecer un diagnóstico definitivo, y resulta indispensable apoyarse en el análisis genético molecular.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica utilizando las bases de datos PubMed (MEDLINE), Web of Science, Scopus y Google Scholar con el objetivo de identificar artículos que abordaran la variabilidad genética y clínica de las *ABCA4-R*, estableciendo un límite temporal a los últimos 10 años, tras lo que se hizo búsqueda de referencias cruzadas. Los artículos se seleccionaron siguiendo criterios metodológicos rigurosos, utilizando el método PRISMA. Después, fueron evaluados mediante lectura crítica basada en las pautas CASPe.

Resultados: Los fenotipos más característicos son la enfermedad de Stargardt y el Fundus Flavimaculatus, (STGD1, ORPHA:827) aunque algunos pacientes pueden desarrollar una Distrofia de Conos Bastones (ORPHA:1872)⁶. Las *ABCA4-R* presentan una notable heterogeneidad genética y fenotípica, con más de 2.800 variantes descritas^{1,3}. La adaptación específica de los criterios ACMG/AMP al gen *ABCA4*, junto con la expansión de bases de datos internacionales y cohortes poblacionales amplias, ha mejorado la clasificación de variantes. Más del 50% son variantes tipo missense, muchas de las cuales se clasifican como de significado incierto (VUS)¹. Son frecuentes las variantes intrónicas profundas, que se no detectan en los paneles de genes estudiados con secuenciación masiva. Hasta un 2,3% de las variantes inicialmente clasificadas como bialélicas podrían no ser patogénicas, y por lo tanto no serían casos de *ABCA4R*.

Conclusiones: El diagnóstico molecular es fundamental para confirmar la sospecha clínica, optimizar el asesoramiento genético, evitar tratamientos innecesarios y permitir el acceso a ensayos clínicos. El diagnóstico integrado con criterios clínicos, moleculares y bioinformáticos junto con la actualización constante de la clasificación de variantes, permitirá una mejor estratificación de los pacientes y aplicar medicina personalizada.

Palabras clave: enfermedad de Stargardt, mutación, gen, diagnóstico genético, *ABCA4*.

ABSTRACT

Introduction: Retinopathies caused by mutations in the *ABCA4* gene (*ABCA4-R*), of which the classic phenotype is Stargardt disease (STGD1), are the most frequent cause of central vision loss in children and young adults¹⁻³. The differential diagnosis includes phenocopies and a wide group of inherited retinal dystrophies (IRD) with similar phenotypes, both autosomal recessive (e.g., *WDR19*, *CHD3*, *CERKL*, *IMPG1*, *RDH12*) and autosomal dominant (*PRPH2*, *CRX*, *ELOVL4*, *BEST1*), which can be misleading even for experts⁴⁻⁵. Therefore, clinical description alone does not allow for a definitive diagnosis, making it essential to rely on molecular genetic testing.

Methodology: A systematic review of the scientific literature was conducted using the PubMed (MEDLINE), Web of Science, Scopus, and Google Scholar databases with the aim of identifying papers addressing the genetic and clinical variability of *ABCA4-R*, setting a time limit of the last 10 years, after which a cross-reference search was performed. Articles were selected following rigorous methodological criteria, using the PRISMA method. Afterwards, they were evaluated through critical reading based on the CASPe guidelines.

Results: The most characteristic phenotypes are Stargardt disease and Fundus Flavimaculatus (STGD1, ORPHA:827), although some patients may develop a Cone-Rod Dystrophy (ORPHA:1872)⁶. *ABCA4-R* present notable genetic and phenotypic heterogeneity, with over 2.800 variants described^{1,3}. Over 50% of these are missense variants, many of which were initially classified as variants of uncertain significance (VUS)¹. The Gene has frequently deep intronic variants. It is estimated that up to 2,3% of initially classified as biallelic may not be pathogenic, which could indicate that they are not *ABCA4* related cases¹. The specific adaptation of ACMG/AMP criteria to the *ABCA4* gene, along with the expansion of international databases and large population cohorts, has significantly improved variant classification.

Conclusions: Molecular diagnosis is fundamental to confirm clinical suspicion, optimize genetic counselling, avoid unnecessary treatments, and allow access to clinical trials, but it is still a challenge. An integrated diagnosis approach, with clinical, molecular, and bioinformatic criteria, along with the constant updating of variant classification, will allow for better patient stratification and the application of personalized medicine.

Keywords: Stargardt disease, mutation, gen, genetic diagnosis, *ABCA4*.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
INTRODUCCIÓN.....	8
JUSTIFICACIÓN	9
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVOS.....	11
Objetivo principal:	11
Objetivos secundarios:	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Diseño del estudio	11
Metodología de búsqueda	11
Criterios de inclusión y exclusión.....	13
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15
REFERENCIAS HISTÓRICAS	18
EPIDEMIOLOGÍA.....	19
HISTOPATOLOGÍA	20
BASES GENÉTICAS	20
LA ESTRUCTURA DEL GEN <i>ABCA4</i> Y SU FUNCIÓN EN EL CICLO VISUAL	24
FENOTIPOS EN LAS RETINOPATÍAS ASOCIADAS A <i>ABCA4</i>	26
STARGARDT MIMICKERS.....	29
Otras enfermedades genéticas	30
Fenocopias	31
TRATAMIENTO	31
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA.....	34
ANEXOS.....	40
ANEXO I. Ensayos clínicos en retinopatías por <i>ABCA4</i>	40

ABREVIATURAS

ABCA4-R: retinopatías por mutaciones en el gen *ABCA4*
ACL: amaurosis congénita de Leber
ACMG: Colegio Americano de Genética Médica y Genómica
AD: herencia autosómica dominante
ADN: ácido desoxirribonucleico
AF: autofluorescencia
AFG: angiografía fluoresceínica
AG: atrofia geográfica
AMP: Asociación de Patología Molecular
AON: oligonucleótido antisentido
AR: herencia autosómica recesiva
ARN: ácido ribonucleico
ATP: adenosina trifosfato
atRal: all-trans-retinal
atRol: all-trans-retinol
AV: agudeza visual
BAF: AF azul
CORD: distrofia de conos y bastones
CRBP1: Cellular retinol-binding protein-1
CV: campo visual
DC: distrofia de conos
DCAC: distrofia coroidea areolar central
DCAC: Distrofia de conos con atrofia central
DHR: distrofias hereditarias de retina
DIV: variantes intrónicas profundas
DMAE: degeneración macular asociada a la edad
ELM: membrana limitante externa
EOG: electroculograma
EOSRD: distrofia retiniana grave de inicio en la infancia temprana
EPR: epitelio pigmentario de la retina
ERG: electrorretinograma
ERGff: ERG de campo amplio

ERGmf: ERG multifocal

EZ: zona elipsoide de los fotorreceptores

FF: fundus flavimaculatus

FO: fondo de ojo

GFAP: proteína ácida fibrilar glial

IRBP: interphotoreceptor retinoid-binding protein

iRPE: células del EPR inducidas a partir de células madre

IZ: zona de interdigitación

LORD: Late-Onset Retinal Degeneration

LOVD: Leiden Open Variation Database

LRAT: lecitin retinol aciltransferasa

MIDD: diabetes y sordera materna hereditaria

NGS: secuenciación de nueva generación

NIR-AF: AF cercana al infrarrojo

N-ret-PE: N-retinilideno-fosfatidiletanolamina

OCT: tomografía de coherencia óptica

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man identifier

ONL: capa nuclear externa

PAS: ácido periódico de Schiff

PERG: ERG en patrón

POS: segmentos externos de fotorreceptores

PP: polo posterior

qAF8: autofluorescencia cuantitativa

RDH5: retinol deshidrogenasa 5

RP: retinosis pigmentaria

STGD: enfermedad de Stargardt

STGD1: Stargardt tipo 1

STGD3: Stargardt tipo 3

STGD4: Stargardt tipo 4

VLC-PUFA: enzima elongasa de ácidos grasos de cadena muy larga

VUS: variantes de clasificado incierto

WES: secuenciación del exoma completo

INTRODUCCIÓN

Las variantes patogénicas bialélicas del gen *ABCA4* (*ATP-binding cassette*, subfamilia A, miembro 4) originan un grupo complejo y variado de patologías retinianas caracterizadas primaria y fundamentalmente por pérdida de la visión central, y presencia de *flecks* amarillentos en la retina con preservación del área peripapilar. Las retinopatías por mutaciones en el gen *ABCA4* (*ABCA4-R*) se caracterizan por una notable heterogeneidad genética y fenotípica, lo que representa un importante desafío diagnóstico y terapéutico.

El espectro clínico de las *ABCA4-R* incluye a la enfermedad de Stargardt tipo1 que comprende una distrofia macular con o sin *flecks* y el Fundus Flavimaculatus (FF) [ORPHA:827; OMIM 248200 (<https://www.omim.org/entry/248200>)]. En su forma clásica se inicia entre los 10 y 45 años, aunque hay formas más leves y lentamente progresivas de inicio tardío (mayores de 45 años). El término FF se reservaría para aquellos que, además, presentan *flecks* en periferia. Su importancia radica en que es la causa de distrofia macular hereditaria más frecuente, con una prevalencia estimada entre 1 de cada 6.500 y 1 de cada 20.000 personas.¹ Pero las *ABCA4-R* pueden evolucionar a fenotipos más graves como la distrofia de conos y bastones (CORD), en cuyo caso el inicio siempre es precoz y el pronóstico mucho peor (ORPHA:1872)².

Hasta la fecha, se han identificado más de 2,800 variantes en *ABCA4*, muchas de las cuales se clasifican como de significado clínico incierto (VUS), lo que complica el diagnóstico genético y limita la posibilidad de ofrecer un asesoramiento genético fiable y la inclusión del paciente en ensayos clínicos de terapias emergentes³. Además de las fenocopias (enfermedades no genéticas que se le parecen), en el diagnóstico diferencial de las *ABCA4-R* se incluyen enfermedades hereditarias debidas a variantes en genes de herencia autosómica recesiva (AR): *WDR19*, *CHD3*, *CERKL*, *IMPG1*, *RDH12*, o autosómica dominante (AD): *PRPH2*, *CRX*, *ELOVL4*, *BEST1*, con fenotipos similares, y que pueden inducir a error incluso en manos expertas^{4,5}. Dado este contexto, la descripción clínica por sí sola no permite establecer un diagnóstico definitivo, y resulta indispensable apoyarse en el análisis genético molecular junto con el uso de herramientas bioinformáticas, entre las cuales destacan SIFT, PolyPhen-2, CADD, MutationTaster, SpliceAI o plataformas integradoras como Varsome, que permiten aplicar los criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) y Asociación de Patología Molecular (AMP)⁷.

Así pues, el diagnóstico molecular es fundamental tanto para el asesoramiento genético preciso sobre los patrones de herencia, como para evitar la inclusión errónea de pacientes en ensayos terapéuticos, lo que podría conllevar procedimientos invasivos sin beneficio terapéutico.

JUSTIFICACIÓN

Como ya se ha dicho, el diagnóstico de *ABCA4*-R se ve dificultado por la superposición fenotípica con otros trastornos de características similares. Algunos términos utilizados en la literatura para DHR que se asemejan son "Stargardt-like" o "pseudo" FF, siendo la más frecuente la distrofia causada por variantes en *PRPH2*, heredada de forma AD^{8,9}. Además, hay que hacer diagnóstico diferencial con el Stargardt tipo 3 (STGD3) que se debe a variantes patogénicas en el gen *ELOVL4* y que son de herencia AD y con el Stargardt tipo 4 (STGD4) que se refiere a las retinopatías causadas por *PROM1*, que pueden tener herencia AR o AD. También se consideran fenotipos indistinguibles de las *ABCA4*-R algunas variantes de *CDHR1*, *CERKL*, *CRX*, *RPE65*, *RPGR* entre otros⁶. En un estudio reciente, Ibáñez et al. identificaron variantes en *PRPH2* en el 10% de los pacientes diagnosticados erróneamente con STGD1⁸. Asimismo, Wolock et al. hallaron que variantes en *CRX* y *PRPH2* representaban aproximadamente el 10% de los pacientes inicialmente diagnosticados con STGD1 pero que no portaban variantes en *ABCA4*¹⁰. Además, *CDH3* puede ser confundido con STGD1 debido a su distrofia macular de inicio juvenil^{10,11}.

En cuanto a patrones fenotípicos atípicos, Wang *et al.* mencionan, que solo una pequeña parte de los individuos chinos presenta el fenotipo clásico de la enfermedad de Stargardt, mientras que la mayoría muestra presentaciones atípicas, con un espectro que va desde retinosis pigmentaria (RP) hasta CORD, y lo que es más importante, estos supondrían un 57,6% de los diagnósticos clínicos iniciales¹². Otro factor de variabilidad surge de que alrededor del 30% de los pacientes con enfermedad de inicio temprano pueden no presentar *flecks*, los cuales pueden aparecer a medida que los niños crecen. Todos estos hechos explican que no sea infrecuente un diagnóstico erróneo^{13,14}.

Además, existen las fenocopias, que son enfermedades no genéticas que pueden tener aspecto clínico similar al de una distrofia hereditaria, tales como la toxicidad por cloroquina o por pentosano.

Por otra parte, el rendimiento diagnóstico (es decir los casos en que se consigue la caracterización genotípica definitiva) de las DHR ha mejorado enormemente los últimos años y ha alcanzado cifras de entre el 52 y el 74%, aunque con variaciones éticas y regionales^{15,16}. Pero la enorme variabilidad alélica y las dificultades específicas del análisis del gen *ABCA4* contribuyen a que el diagnóstico genético no siempre pueda confirmar o descartar la patología sospechada. En muchos individuos se identifica solo una variante patogénica en un solo alelo, o bien se identifican variantes bialélicas pero que son clasificadas como VUS^{1,8} y, para estos últimos, es fundamental determinar si son patogénicas o benignas. Además, *ABCA4* es un gen enorme de 128kb y con 50 exones, y son frecuentes las mutaciones intrónicas profundas (DIV) que no se detectan con la tecnología diagnóstica que más se usa actualmente en clínica, los paneles de genes estudiados con tecnología *Next Generation Sequencing* (NGS)¹⁷.

Por último, la aparición de nuevas opciones terapéuticas para estos pacientes es continua y muy esperanzadora, encontrándose ya algunas de ellas en fase de ensayo clínico. Estas incluyen terapia génica, intervenciones farmacológicas, uso de moléculas pequeñas, oligonucleótidos antisentido (AONs), terapia celular o edición de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN)^{4,6}. Sin embargo, solo los individuos con diagnóstico genético confirmado podrían beneficiarse de la mayoría de ellas. Además, el diagnóstico genético también es de utilidad para los pacientes especialmente en relación con la planificación familiar y la determinación de riesgos de repetición de la enfermedad de la familia.

HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo es que el análisis y síntesis del conocimiento de la patología, facilitará al lector la interpretación de los hallazgos clínicos y genéticos, mejorará la precisión diagnóstica, y optimizará la selección de pacientes para estudios clínicos y terapéuticos, contribuyendo así a un mejor asesoramiento genético, una orientación más clara sobre el pronóstico visual, y una toma de decisiones más informada por parte de los especialistas en DHR, pero también de los pacientes, especialmente en relación con las opciones terapéuticas futuras y planificación familiar. Además, el análisis y síntesis del conocimiento del establecimiento y difusión de un sistema de clasificación estandarizado para las variantes del gen *ABCA4* contribuirá en la consecución de estos mismos objetivos.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la variabilidad genética y clínica de las *ABCA4-R* y enfermedad de Stargardt en particular, con el fin de proporcionar una visión general del estado actual del genotipado de *ABCA4*, la influencia del genotipo en la severidad del fenotipo y las técnicas de evaluación para predecir las consecuencias funcionales de las variantes.

Objetivos secundarios:

- Analizar las principales causas de error diagnóstico en pacientes con sospecha de *ABCA4-R*, poniendo énfasis en las DHR que producen fenotipos similares más frecuentes y las limitaciones de los criterios clínicos clásicos.
- Revisar y comparar los distintos sistemas de clasificación de variantes en *ABCA4* propuestos en la literatura, identificando sus fortalezas y debilidades en el contexto de la práctica clínica y la investigación.
- Proponer recomendaciones para la mejora del diagnóstico genético y la estratificación fenotípica de pacientes con *ABCA4-R*, de cara a su inclusión en ensayos clínicos futuros y abordar los enfoques terapéuticos en investigación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica utilizando las bases de datos PubMed (MEDLINE), Web of Science, Scopus y Google Scholar con el objetivo de identificar artículos que abordaran la variabilidad genética y clínica de las retinopatías asociadas a mutaciones en el gen *ABCA4*, cuyo fenotipo típico corresponde a la Enfermedad de Stargardt.

Metodología de búsqueda

La estrategia de búsqueda combinó términos en formato libre (*mutat* ABCA4, ABCA4 retinopathy, STGD phenotyp* heterogen**), términos *Medical Subject Headings* (MeSH): *polymorphism genetic, genetic heterogeneity, mutation, phenotype, Stargardt disease* y operadores booleanos (“AND” y “OR”). Se realizaron búsquedas manuales de referencias cruzadas y se restringieron los resultados a publicaciones en inglés de los últimos 10 años. El proceso inicial de selección identificó 1172 artículos. Tras la eliminación de duplicados, de estudios preclínicos, cartas al editor, editoriales, reportes de caso,

resúmenes de conferencias, se revisaron 643 artículos. Luego de la evaluación de títulos y resúmenes, se excluyeron 595 estudios. Las revisiones sistemáticas y revisiones de literatura identificadas fueron evaluadas en función de su calidad metodológica y, en caso de cumplir con criterios rigurosos, se utilizaron como fuente para identificar estudios primarios. Finalmente, se evaluaron a texto completo 48 estudios, de los cuales 16 cumplieron con los criterios para ser incluidos en esta revisión.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se utilizó el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para representar visualmente el proceso de selección (Figura 1).

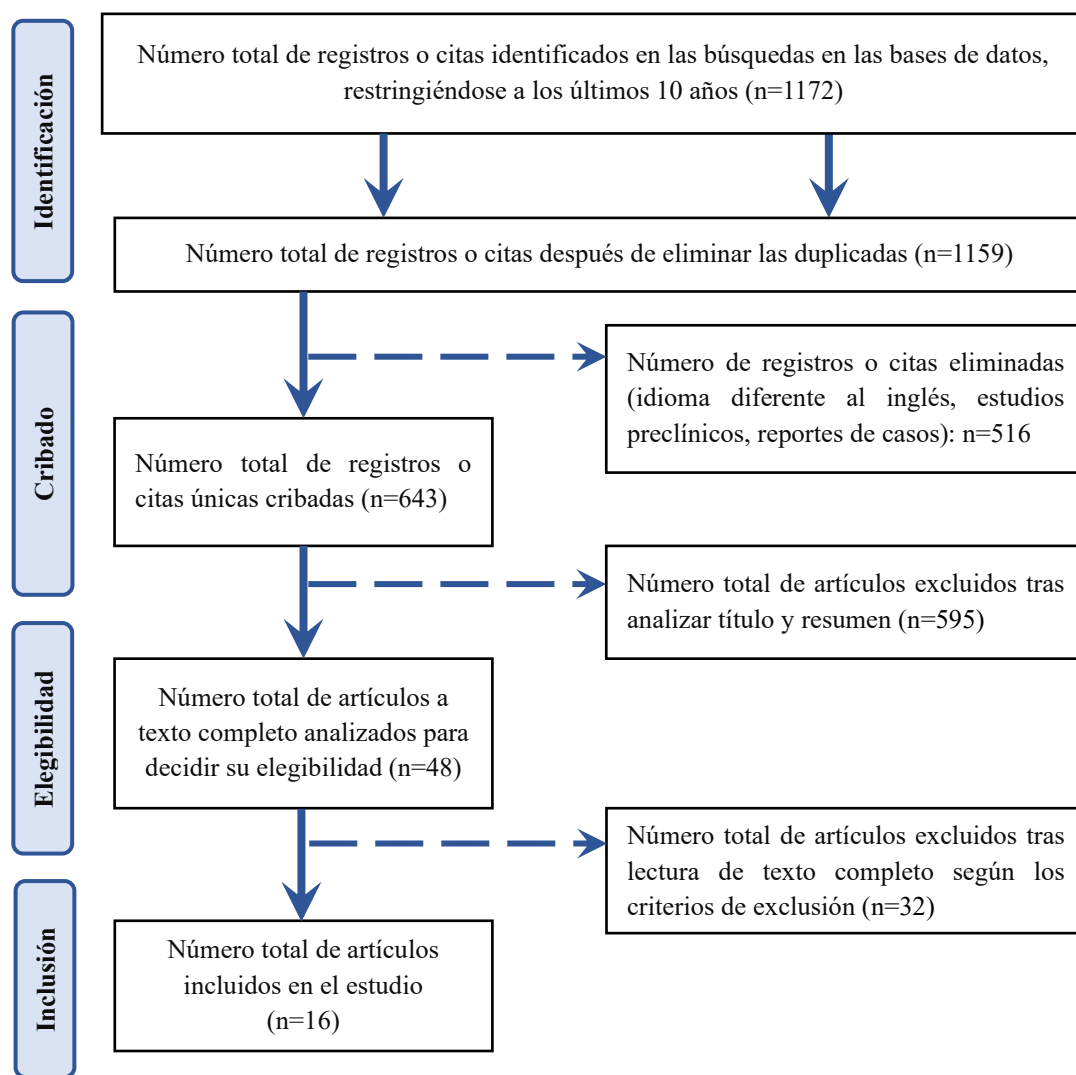


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Adicionalmente, se revisaron referencias de los artículos seleccionados y la base de datos *ClinicalTrials.gov* y *ClinicalTrialsRegister.eu* para identificar estudios clínicos adicionales, publicados o no publicados, que aportaran datos relevantes (Anexo I).

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de selección de los estudios para su inclusión en esta revisión fueron:

- Estudios de casos o series de casos de pacientes diagnosticados de maculopatías hereditarias con mutaciones en el gen *ABCA4* confirmadas, incluyendo STGD de herencia AD o AR con mutaciones en otros genes.
- Estudios clínicos aleatorizados y controlados.
- Estudios publicados en inglés o español, considerando la evidencia más reciente y evitando la utilización de documentos obsoletos.

Los criterios de exclusión fueron:

- Estudios referidos a pacientes con patologías oculares distintas a las debidas a mutaciones en el gen *ABCA4*.
- Estudios preclínicos, cartas al editor, editoriales, reportes de caso, resúmenes de conferencias y revisiones.
- Falta de relevancia con el tema de estudio.
- Muestra pequeña (con menos de 5 participantes).

Con el objetivo de minimizar sesgos de selección y mejorar la calidad metodológica del estudio, se utilizó la metodología CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme*) en español (Tabla 1), evaluando los siguientes parámetros:

1. ¿Tema claramente definido?
2. ¿Diseño de estudio adecuado?
3. ¿Aleatorización?
4. ¿Cegamiento?
5. ¿Grupos similares al comienzo del estudio?
6. ¿Se siguió a todos los pacientes hasta el final del estudio?
7. ¿Criterios de selección claros?
8. ¿Muestra representativa?
9. ¿Resultados bien presentados?
10. ¿Conclusiones aplicables?

La mayoría de los estudios incluidos no aplicaron asignación aleatoria de los participantes, ya que se trató principalmente de investigaciones observacionales y de caracterización genética-clínica, en su mayoría de diseño retrospectivo. Asimismo, dado que el objetivo principal de este trabajo no fue evaluar intervenciones terapéuticas, sino describir

correlaciones genotipo-fenotipo, biomarcadores estructurales o metodologías diagnósticas, el ítem de la metodología CASPe referido a la evaluación del tratamiento fue excluido del análisis sistemático.

Tabla 1. Evaluación de los artículos seleccionados según los criterios CASPe. Interpretación de los resultados:

Título Completo	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Whole exome sequencing analysis identifies novel Stargardt disease-related gene mutations in Chinese Stargardt disease and retinitis pigmentosa patients	+	+	N/A	-	N/A	+	+	L	+	P
Absence of Genotype/Phenotype Correlations Requires Molecular Diagnostic to Ascertain Stargardt and Stargardt-Like Swiss Patients	+	+	N/A	-	N/A	+	+	+	+	+
Analysis of the Outer Retinal Bands in <i>ABCA4</i> and PRPH2-Associated Retinopathy using OCT	+	+	N/A	P	+	+	+	+	+	+
Characterization of the Subclinical Perilesional Zone in the Macula of Early-Stage <i>ABCA4</i> Disease	+	+	N/A	P	+	+	+	+	+	+
Multimodal Phenomap of Stargardt Disease Integrating Structural, Psychophysical, and Electrophysiologic Measures of Retinal Degeneration	+	+	N/A	-	N/A	+	+	+	+	+
Natural History of Stargardt Disease: The Longest Follow-Up Cohort Study	+	+	N/A	-	P	+	+	+	+	+
Rare and common variants in ROM1 and PRPH2 genes trans-modify Stargardt/ <i>ABCA4</i> disease	+	+	N/A	-	+	+	+	+	+	+
Clinical and Genetic Characteristics of 18 Patients from Southeast China with <i>ABCA4</i> -Associated Stargardt Disease	+	+	-	-	N/A	+	+	L	+	+
Frequent hypomorphic alleles account for a significant fraction of <i>ABCA4</i> disease and distinguish it from age-related macular degeneration	+	+	N/A	-	+	+	+	+	+	+
Genotypic spectrum of <i>ABCA4</i> -associated retinal degenerations in 211 unrelated Mexican patients: identification of 22 novel disease-causing variants	+	+	N/A	-	+	+	+	+	+	+
Phenotypic Progression of Stargardt Disease in a Large Consanguineous Tunisian Family Harboring New <i>ABCA4</i> Mutations	+	+	N/A	-	+	+	+	L	+	+
Detailed genetic characteristics of an international large cohort of patients with Stargardt disease: ProgStar study report 8	+	+	N/A	-	P	+	+	+	+	+
Quantitative Fundus AF and Genetic Associations in MD / CCRDs	+	+	N/A	-	+	+	+	+	+	+
Stargardt disease-associated mutation spectrum of a Russian Federation cohort	+	+	N/A	-	+	+	+	+	+	+
Targeted next-generation sequencing identifies <i>ABCA4</i> mutations in Chinese families with childhood-onset and adult-onset Stargardt disease	+	+	N/A	-	+	+	+	+	+	+

N/A – no aplica, L – muestra limitada (1 familia y/o 5 pacientes), P – cumple criterio parcialmente.

Para finalizar, se realizó una lectura crítica y una síntesis cualitativa de los mismos cuyos resultados se exponen a continuación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se evaluaron un total de 16 estudios científicos publicados entre 2015 y 2025, centrados en aspectos genéticos, clínicos y funcionales de la enfermedad de Stargardt asociada al gen *ABCA4*. Todos los estudios tuvieron como objetivo principal la descripción de aspectos estructurales retinianos, correlaciones genotipo-fenotipo o el análisis del valor diagnóstico de tecnologías moleculares y de imagen. Ninguno de los estudios incluidos fue de tipo experimental o intervencionista. Predominaron los diseños observacionales retrospectivos y descriptivos.

En todos los estudios (100%), el objetivo fue claramente definido, y fue orientado a caracterizar el espectro de mutaciones en el gen *ABCA4*, analizar la progresión fenotípica, o desarrollar herramientas de diagnóstico diferencial. Asimismo, el diseño metodológico fue adecuado para el tipo de pregunta planteada: 14 estudios fueron observacionales transversales, 2 estudios longitudinales con periodos de seguimiento de hasta 26 años, completo y adecuadamente documentado. En los estudios transversales, el seguimiento no aplicaba, aunque se evidenció una adecuada recolección retrospectiva de datos clínicos. Ninguno de los estudios incluyó aleatorización, lo cual es esperable dado que no se trata de ensayos clínicos de tratamientos. Tampoco hubo cegamiento, ya que esto no compromete la validez de los resultados debido a la objetividad de las medidas empleadas (e.g., secuenciación genética, autofluorescencia (AF), electroretinograma (ERG), tomografía de coherencia óptica (OCT)).

Todos los estudios presentaron criterios de selección bien definidos, con inclusión de pacientes con diagnóstico clínico de STGD1 y confirmación genética bialélica en *ABCA4*. La representatividad fue adecuada en la mayoría de los casos, con muestras que abarcaron diferentes regiones geográficas (China, México, Rusia, Túnez, Eslovenia, EE.UU. y Europa Occidental).

Los resultados fueron bien presentados en todos los casos, con uso de análisis estadísticos apropiados, figuras ilustrativas y tablas de variantes genéticas.

Limitaciones y fortalezas de los estudios incluidos

La principal limitación de las que presentan los estudios revisados está relacionada con el tamaño limitado de las muestras, dado a que se trata de enfermedades monogénicas raras. Por otro lado, aunque la cohorte de pacientes sea amplia, considerando la rareza de estas enfermedades, no todos los genotipos posibles de *ABCA4* pueden estar presentados. Otra fuerte causa es la heterogeneidad demográfica, sobre todo relacionada con la edad de los pacientes, lo que limita la interpretación del curso clínico en individuos jóvenes, cuyo pronóstico visual a largo plazo es aún incierto. Sin embargo, la evaluación pronóstica en estos casos suele ser clara, ya que el deterioro visual comienza en etapas tempranas de la vida y la enfermedad progresa rápidamente. Además, la variabilidad introducida por los avances en las tecnologías de imagen utilizadas durante el periodo de estudio, así como las diferencias entre operadores, lo que puede haber influido en la adquisición y análisis de imágenes. Algunos pacientes presentaban atrofia retiniana extensa, lo que dificultaba la evaluación de las bandas externas de la retina y puede que haya causado sesgos de medición¹⁸.

Entre los principales puntos fuertes destaca el seguimiento clínico a largo plazo, con inclusión únicamente de pacientes con al menos diez años de seguimiento, algunos de ellos desde la edad pediátrica¹⁹.

Aplicabilidad a la práctica clínica

Dada la superposición fenotípica entre los diferentes subtipos de *ABCA4-R*, y considerando que manifestaciones clínicas similares pueden ser causadas por mutaciones en distintas partes del mismo gen o incluso a veces las simulan mutaciones en otros genes, el examen oftalmológico por sí solo no siempre permite establecer un diagnóstico etiológico preciso. En este contexto, el uso de la secuenciación del exoma completo (WES) se ha consolidado como una herramienta fundamental para mejorar el diagnóstico clínico y el asesoramiento genético. Así, cuando nos enfrentamos a un diagnóstico clínico inicial de Enfermedad de Stargardt hay que conocer los datos en la imagen multimodal que permitan diferenciar *ABCA4-R* de las maculopatías causadas por otros genes, y luego cómo enfrentar el diagnóstico genético para evitar errores y dar un diagnóstico certero.

Así, en la práctica clínica, la descripción fenotípica mediante evaluación con imagen multimodal, concretamente mediante AF, ha permitido categorizar fenotipos más frecuentemente descritos de los pacientes diagnosticados inicialmente de Enfermedad de Stargardt clásica, incluyendo los patrones: *flecks*, atrofia macular central o maculopatía

en ojo de buey. Se ha observado que el fenotipo de *flecks* ha sido el más prevalente en las cohortes por variantes en *ABCA4* (63,6%), *ELOVL4* (50,0%) y *PRPH2* (66,7%)²⁰. En cuanto a los parámetros de la OCT, el grosor de la banda 2, correspondiente a la zona elipsoide (EZ), fue significativamente mayor en el grupo *PRPH2* en comparación con el *ABCA4* y los controles sanos¹⁸. Por otro lado, el grosor de la banda 4, que pertenecía a complejo epitelio pigmentario de la retina (EPR)/membrana de Bruch), fue significativamente mayor en el grupo *ABCA4* en comparación con el grupo *PRPH2* y los controles sanos¹⁸. En el 100% de los casos estudiados, la membrana limitante externa (ELM) se encontraba visiblemente engrosada, y la zona de interdigitación (IZ) era indistinguible entre las capas EZ y EPR²¹. En ambos ojos del 74 % de los pacientes, se observaron focos hiperreflectivos entre la ELM y la capa plexiforme externa⁵. Cabe destacar que toda esta región parecía anormalmente adelgazada, en particular la capa nuclear externa (ONL) y otras capas a las que pertenecen los fotorreceptores, en comparación con los controles sanos²¹. Por último, parámetros cuantitativos, en especial la autofluorescencia cuantitativa (qAF8) en combinación con otros hallazgos clínicos puede orientar el diagnóstico molecular incluso en casos con estudios genéticos negativos. Se ha observado una elevación significativa de los valores qAF8 en asociación con mutaciones en genes *ABCA4*, *PRPH2*, *PROM1*, *CDHR1*, *CERKL* y *CRX*²². Pero ninguno de estos aspectos resulta definitivo para establecer una sospecha concreta en un gen.

En cuanto al genotipo, últimamente ha habido un aumento significativo en la identificación de nuevas variantes asociadas a enfermedades raras oculares. Así, en un estudio en población china, se identificaron 15 nuevas variantes en genes relacionados con el fenotipo clásico de la enfermedad de Stargardt, que incluía maculopatías debidas a mutaciones en *ABCA4*, *BEST1*, *PROM1* y *RPGR*². En una cohorte rusa se detectaron otras 10 variantes novel entre 39 mutaciones totales en *ABCA4*²³. En otro estudio han reportado hasta 50 variantes probablemente patogénicas no descritas previamente distribuidas en todo el gen *ABCA4*, confirmando que este gen no presenta regiones específicas de "hot spots" mutacionales, sino más bien una distribución amplia de variantes a lo largo de sus regiones codificantes e intrónicas cercanas a los sitios de corte y empalme (*splice sites*)²⁴. Adicionalmente, se han descrito 8 nuevas mutaciones en un estudio²⁵ y otras 22 en otro²⁶, lo que refuerza la importancia de la vigilancia continua de variantes genéticas emergentes en diversas poblaciones. En algunos casos, se ha

evidenciado que la carga mutacional (presencia de múltiples variantes en *ABCA4* o en combinación con mutaciones en otros genes como *BEST1*, *RDH12* o *PROM1*) se correlaciona con una presentación clínica más grave y de inicio precoz²³. En términos de implicación diagnóstica, la incorporación de algoritmos de clasificación adaptados como ACMG/AMP, junto con la acumulación de datos poblacionales, permite una mejor interpretación clínica de VUS, promoviendo una medicina genómica más precisa y personalizada.

Futuras líneas de investigación

En primer lugar, se considera prioritario ampliar las cohortes de pacientes en seguimiento longitudinal, lo cual permitiría mejorar la matriz de correlación entre genotipo y fenotipo, incrementar la potencia estadística y abordar variantes del *ABCA4* no representadas en los estudios actuales.

Dado el desarrollo progresivo de nuevas terapias génicas, celulares y farmacológicas, resulta esencial establecer sistemas de clasificación precisas para las variantes de *ABCA4*, considerando su elevada frecuencia mutacional, la presencia de alelos complejos y la existencia de variantes hipomórficas con penetrancia reducida.

Desde el punto de vista estructural, persisten interrogantes sobre la correlación anatómica de las bandas externas de la retina observadas en OCT con los cambios histopatológicos subyacentes. En este contexto, podría contribuir la donación voluntaria de tejido retiniano post-mortem de pacientes con DHR, lo cual abriría nuevas vías para la investigación morfofuncional en estas entidades¹⁸.

Finalmente, el desarrollo de herramientas como el *phenomapping* podría tener un valor clínico significativo, al permitir una estratificación pronóstica más precisa y una asignación terapéutica personalizada según la modalidad de tratamiento²⁷. No obstante, este enfoque requiere validación prospectiva en entornos clínicos de intervención.

REFERENCIAS HISTÓRICAS

Como resultado de la búsqueda de referencias cruzadas se ha obtenido información sobre la evolución histórica del conocimiento de esta patología, que se resumirán a continuación. Las DHR maculares, con fenotipo semejante al de STGD1, fueron documentadas desde finales del siglo XIX (Lang, 1885)²⁸. No obstante, fue Karl Bruno Stargardt, de la Universidad de Estrasburgo, quien en 1909 realizó la primera descripción

clínica detallada de la enfermedad, incluyendo dibujos de fondo de ojo de siete pacientes pertenecientes a dos familias, con disminución de agudeza visual (AV) en las dos primeras décadas de la vida, que desarrollaron degeneración del EPR, seguida de atrofia bilateral macular con flecos amarillentos en el polo posterior (PP)²⁸. 50 años más tarde Rosehr (1954) examinó a dos pacientes descritos por Stargardt y observó que ellos no se quejaban de ceguera nocturna ni de disminución de AV, y aún tenían buena función periférica, por lo que se consideró una enfermedad puramente macular²⁸. Décadas más tarde, en 1962, el oftalmólogo suizo Adolphe Franceschetti describió una “afección peculiar del fondo de ojo”, que denominó FF (del latín flavus: amarillo, y maculatus: manchado) y planteó la hipótesis de que estos pacientes padecían la misma entidad descrita previamente por Stargardt, opinando que: “si los focos (*flecks*) se localizan en el polo posterior del ojo y se acompañan de una afección macular, la distinción con la enfermedad de Stargardt puede ser difícil o incluso imposible”. Posteriormente se observó que estos términos describían diferentes estadios o diferentes grados de afectación por una misma enfermedad para la que se describió silencio coroideo en la angiografía fluoresceínica (AFG), que se consideraba casi patognomónico²⁸.

En 1975, François y colaboradores confirmaron la relación entre estas entidades a partir de sus características clínicas, hereditarias y electrofisiológicas. A pesar de esta aparente homogeneidad, Gerald Fishman propuso en 1976 una clasificación de cuatro subtipos clínicos, reconociendo diferencias fenotípicas significativas, que sigue siendo de referencia en la práctica oftalmológica actual. Un avance crucial en la comprensión genética de la enfermedad ocurrió en 1995, cuando Gerber demostró que la enfermedad de Stargardt y el FF compartían un mismo locus genético en el cromosoma 1p13-21, y en 1997, cuando Allikmets identificó el gen *ABCR* (actualmente denominado *ABCA4*) como responsable de la enfermedad²⁹.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que al menos 1 de cada 20 individuos en la población general es portador de una mutación patogénica en el gen *ABCA4*, lo que convierte a las *ABCA4*-R en la segunda enfermedad hereditaria de la retina más frecuente tras la RP y en la distrofia macular más frecuente, con una prevalencia aproximada de unos 1:8.000-10.000 individuos⁷. Aunque estas son las cifras habitualmente manejadas en toda la literatura científica, esta prevalencia es variable según la región estudiada y así, por ejemplo, en Estados Unidos

se ha estimado una prevalencia de distrofia macular juvenil de 10 a 12,5 casos por cada 100.000 habitantes^{14,30}. En el Reino Unido, Cornish et al. calcularon una incidencia anual de entre 0,110 y 0,128 casos por cada 100.000 habitantes³¹. Según un estudio poblacional realizado en los Países Bajos, la incidencia estimada de STGD1 es de entre 1,67 y 1,95 casos por 1.000.000 de habitantes por año, y una prevalencia puntual estimada de entre 1:22.000 y 1:19.000 individuos en 2018³².

HISTOPATOLOGÍA

Los hallazgos histopatológicos en ojos afectados por STGD1 revelan alteraciones estructurales características tanto en el EPR, como en los fotorreceptores. Estudios mediante microscopía óptica han demostrado la presencia de células del EPR anómalas y la pérdida significativa de fotorreceptores, así como la presencia de células del EPR de tamaño heterogéneo y con acumulación intracitoplasmática de material positivo para el ácido periódico de Schiff (PAS), correspondiente a lipofuscina³³. En estos pacientes también puede observarse hipertrofia reactiva de las células de Müller, que presentan tinción positiva para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), lo que sugiere un proceso de gliosis secundaria al daño neuroepitelial^{14,33}. Los conos presentan mayor grado de degeneración que los bastones en todas las regiones retinianas, siendo la mácula la zona con mayor compromiso estructural^{14,33}.

En estudios funcionales realizados en cultivos de células del EPR inducidas a partir de células madre (iRPE), se ha demostrado que la pérdida de función del gen *ABCA4* induce defectos en la homeostasis lipídica celular³⁴. Las células Stargardt-iRPE mostraron acumulación espontánea de colesterol y ceramidas, indicando una vía patológica autónoma, incluso en ausencia de estímulos externos como los segmentos externos de fotorreceptores (POS) o compuestos bis-retinoides exógenos como el A2E. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la pérdida de función de *ABCA4* en las células del EPR provoca la disfunción fagolisosomal, contribuyendo así a una eliminación deficiente del material fagocitado, aún sin necesidad de estímulos externos específicos de la enfermedad³⁴.

BASES GENÉTICAS

Las *ABCA4*-R se transmiten con un patrón de herencia AR y son causadas por variantes patogénicas bialélicas en dicho gen. El gen *ABCA4* [*ATP-binding cassette*, subfamilia A,

miembro 4: Online Mendelian Inheritance in Man identifier (OMIM): 601691], ubicado en el locus 1p22.1 y con una extensión aproximada de 140 kb, codifica una proteína transportadora específica de los fotorreceptores³⁵. Desde la identificación inicial del gen por Allikmets y colaboradores, se han reportado más de 2.800 variantes en *ABCA4*, las cuales están registradas en la base de datos Leiden Open Variation Database (LOVD) (www.lovd.nl/ABCA4)^{1,3}.

No obstante, el diagnóstico genético en pacientes con sospecha de enfermedad asociada a *ABCA4* continúa siendo complejo. Este problema se origina en la inmensa complejidad del propio gen. *ABCA4* presenta una heterogeneidad alélica extrema, con más de 2.000 variantes patogénicas descritas hasta la fecha, y un elevado grado de polimorfismo que complica enormemente la tarea de distinguir entre variantes verdaderamente causantes de enfermedad y cambios benignos en la secuencia de ADN³⁶. Pero el principal desafío en el diagnóstico genético de las *ABCA4-R* radica en un fenómeno conocido como "heredabilidad perdida"³⁷. Los estudios muestran que entre el 65% y el 79% de los pacientes analizados presentan variantes patogénicas bialélicas, mientras que un 20–25% son monoalélicos y en aproximadamente un 15% no se logra identificar ninguna variante de *ABCA4*⁸. Esto deja a un porcentaje significativo de pacientes, entre el 30% y el 40%, con un diagnóstico genético incompleto, donde solo se identifica una variante patogénica o ninguna. La raíz de esta brecha diagnóstica no es un fallo de la tecnología de secuenciación NGS en sí, sino una limitación inherente al diseño de la WES. Esta técnica está optimizada para analizar únicamente las regiones codificantes del genoma (exones) y sus uniones más cercanas, ignorando deliberadamente las vastas regiones intrónicas, algo pensado para reducir costes. Como consecuencia, las variantes localizadas en los intrones a cientos o miles de bases de los exones, las DIVs, son sistemáticamente indetectables con este método. Estudios recientes han demostrado de forma concluyente que las DIVs son la principal causa de los casos no resueltos. La evidencia es contundente: Wang et al. encontró que las DIVs explicaban el 45% de sus familias no resueltas³⁸; Albert et al. (2019) las identificó en el 67,0% de su cohorte de pacientes sin diagnóstico completo³⁹; y Tian et al. atribuyó el 51,5% de los alelos perdidos a las DIVs⁴⁰. En conjunto, se estima que este tipo de variantes son responsables de aproximadamente el 10% de todos los casos en estas enfermedades, convirtiendo a *ABCA4* en el gen con el mayor número de variantes intrónicas profundas patogénicas descritas hasta la fecha³⁶. Además, la patogenicidad de estas variantes no reside en un cambio directo de la proteína, sino en la alteración del proceso de empalme o splicing

del ARN. El mecanismo principal es la inclusión de un pseudoexón: una secuencia intrónica que normalmente se elimina es reconocida erróneamente e incorporada al ARN mensajero final. Esta inclusión casi siempre provoca un desplazamiento en el marco de lectura y la aparición de un codón de terminación prematuro. El resultado es la producción de una proteína truncada y no funcional o la degradación del ARN anómalo, llevando en ambos casos a una ausencia o reducción drástica de la proteína ABCA4 funcional³⁸. El descubrimiento del mecanismo molecular no solo resuelve un problema diagnóstico, sino que también abre una vía terapéutica muy prometedora. El defecto de *splicing* convierte a estas variantes en un blanco ideal para una terapia de precisión conocida como AONs, las cuales son moléculas sintéticas diseñadas para unirse específicamente al sitio de *splicing* aberrante en el pre-ARN. Al hacerlo, bloquean físicamente el reconocimiento del pseudoexón por parte de la maquinaria celular, forzando al sistema a realizar el empalme correcto. Esto restaura la producción de la proteína ABCA4 funcional. La viabilidad de este enfoque ya ha sido demostrada con éxito en modelos celulares in vitro y en células derivadas de pacientes, mostrando una corrección efectiva del defecto de *splicing*⁴¹. En conclusión, la identificación de las DIVs en *ABCA4* ha sido un avance crucial que explica una gran parte de la "heredabilidad perdida", redefine el estándar diagnóstico necesario para estas patologías (apuntando hacia la secuenciación del genoma completo) y, lo más importante, establece una base sólida para el desarrollo de terapias dirigidas y personalizadas.

Por otra parte, el desafío del diagnóstico genético se ve incrementado por la alta carga alélica de variantes en la población general, lo que da lugar a fenómenos de pseudodominancia familiar. Además, la correlación genotipo-fenotipo en *ABCA4-R* es difícil de establecer debido a que los pacientes rara vez comparten combinaciones idénticas de variantes o son homocigotos para una misma mutación⁸. Por otra parte, muchas variantes recién identificadas han sido clasificadas inicialmente como VUS y requerirán reanálisis⁸.

Desde el punto de vista funcional, las variantes de *ABCA4* abarcan todas las categorías descritas: *missense*, *nonsense*, inserciones y deleciones (*indels*), defectos en sitios canónicos y no canónicos de corte y empalme (*splice site*), variantes intrónicas profundas y variantes estructurales. Estas últimas incluyen alteraciones en el número de copias (deleciones, duplicaciones, inserciones), así como inversiones y translocaciones⁸. La severidad de las variantes se agrupa en categorías: nulas, severas, moderadas, leves e hipomorfas. No obstante, esta clasificación no siempre es concluyente, ya que la ausencia

de una estructura exacta de alta resolución de la proteína ABCA4 dificulta la correlación entre los resultados de los ensayos funcionales (producción proteica, actividad ATPasa, transporte de retinoides, etc.) y la progresión clínica observada.

En cuanto a su frecuencia, se estima que aproximadamente el 50 % de las variantes únicas y el 61 % del total de variantes en *ABCA4* son *missense*⁸. Las variantes *missense* suelen asociarse a formas más leves y de inicio tardío, mientras que los alelos nulos se relacionan con fenotipos más severos y de inicio precoz. Por el contrario, el efecto de las variantes deletéreas, como las *nonsense* o *frameshift*, suele ser más predecible, ya que estas variantes generan proteínas truncadas con pérdida completa de la función del *ABCA4*⁸.

En patologías oculares, es relativamente habitual encontrar variantes hipomorfas, ambos de herencia AR. Algunas variantes hipomorfas, como la c.5603A>T (p.Asn1868Ile) en el gen *ABCA4*, sólo causan enfermedad cuando están en trans con otra variante patogénica severa, y suelen causar una forma más leve o tardía que la forma clásica de la enfermedad. Otras, sin embargo, pueden causar enfermedad cuando están en homocigosis, como la variante c.5882G>A (p.Gly1961Glu) en *ABCA4*. En otros casos, la coexistencia de más de una variante hipomorfa en cis (en el mismo alelo) produce un efecto “sumatorio”, dando lugar a un alelo complejo patogénico. Ante estas diferencias entre los efectos de las diferentes variantes hipomorfas, su clasificación y manejo clínico resulta complejo⁴².

Lo que hace particularmente interesante al locus *ABCA4* es que, además de las esperadas diferencias significativas en las variantes patogénicas entre distintos grupos étnicos y raciales, casi cada nación europea presenta una mutación “propia” en *ABCA4*, con una frecuencia notablemente mayor en comparación con países vecinos. Entre los ejemplos más destacados se encuentra el alelo c.768G>T (p.Val256=), muy frecuente en Holanda, pero prácticamente ausente en la vecina Alemania⁶; el alelo complejo p.[Leu541Pro; Ala1038Val], prevalente en Alemania, pero difundido ampliamente en Europa del Este como consecuencia de eventos geopolíticos²³; y la variante c.3386G>T (p.Arg1129Leu), característicamente encontrada en España⁴³. La variante patogénica más común a nivel mundial, c.5882G>A (p.Gly1961Glu), tiene su origen en África Oriental, donde alcanza una frecuencia del ~10% en individuos somalíes⁶. En resumen, el análisis genético de variantes patogénicas en *ABCA4* permite, en muchos casos, inferir no solo la etnicidad, sino incluso la nacionalidad del paciente.

LA ESTRUCTURA DEL GEN *ABCA4* Y SU FUNCIÓN EN EL CICLO VISUAL

ABCA4 es un transportador que actúa como importador, moviendo moléculas desde el lumen hacia el citoplasma. Desde un punto de vista estructural, el gen humano *ABCA4* se localiza en el cromosoma 1p22.1 y está compuesto por 50 exones que codifican una proteína de 2.273 aminoácidos³⁵. Específicamente, está involucrado en la eliminación del compuesto N-retinilideno-fosfatidiletanolamina (N-ret-PE), un subproducto tóxico del ciclo visual. El fallo en esta función da lugar a la acumulación de derivados citotóxicos que se acumulan en la interfase entre los fotorreceptores y el EPR, causando degeneración progresiva de estas células, tanto del fotorreceptor como del EPR, llevando finalmente a pérdida visual (Figura 2).

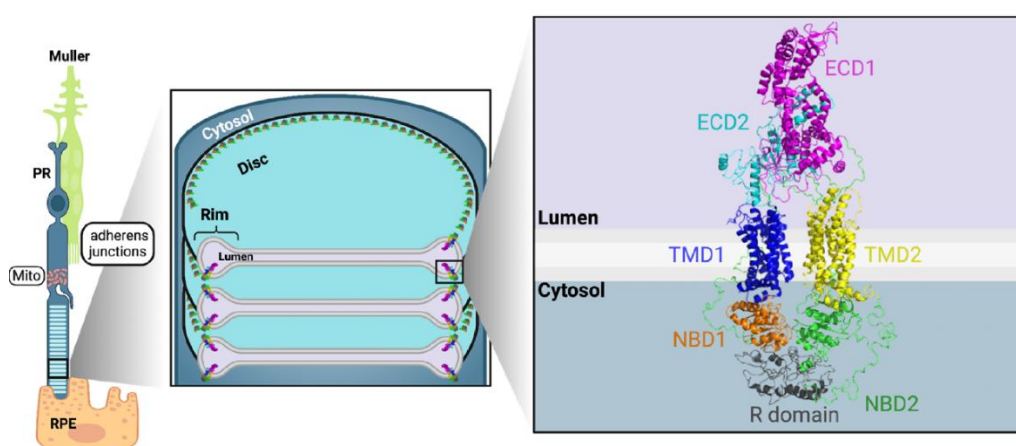


Figura 2. Fotorreceptor (PR), epitelio pigmentario de la retina y proteína ABCA4⁴⁴.

La proteína ABCA4 se localiza en el reborde de los discos del segmento externo del fotorreceptor (A). En el segmento interno del fotorreceptor se encuentra la zona elipsoide (EZ), rica en mitocondrias (Mito), cuya elevada densidad refleja las altas demandas energéticas del fotorreceptor. Diagrama esquemático de la proteína ABCA4 (B) resalta sus dominios funcionales. Los dominios extracelulares 1 y 2 (ECD1, ECD2) se ubican en el lumen del disco, contienen sitios de glicosilación y puentes disulfuro, los cuales son esenciales para el correcto plegamiento, tráfico y estabilidad estructural de la proteína. Los dominios transmembrana 1 y 2 (TMD1, TMD2) están insertos en la bicapa lipídica del disco, cada uno contiene seis segmentos transmembrana, permitiendo que la proteína ABCA4 actúe como una flipasa que transporta N-ret-PE desde la cara interna a la externa del disco. Los dominios de unión a nucleótidos 1 y 2 (NBD1, NBD2) se sitúan en el citosol y su actividad es fundamental para impulsar el transporte activo de sustratos.

El ciclo visual es un proceso esencial para la fototransducción y la regeneración de los pigmentos visuales en los fotorreceptores de la retina. Este mecanismo permite transformar señales luminosas en impulsos eléctricos mediante una cascada bioquímica altamente regulada, proceso conocido como fototransducción. El evento molecular inicial consiste en la absorción de un fotón por la rodopsina, el cual causa la isomerización del

y muerte celular, lo que conlleva a la disfunción secundaria de los fotorreceptores, particularmente los conos centrales, explicando la pérdida visual progresiva.

FENOTIPOS EN LAS RETINOPATÍAS ASOCIADAS A *ABCA4*

Las variantes patogénicas del gen *ABCA4* originan un grupo complejo y variado de patologías retinianas caracterizadas primaria y fundamentalmente por pérdida de la visión central, la presencia de *flecks* y el respetto parapapilar⁶. Su presentación varía tanto en la edad de diagnóstico, la presentación de los síntomas, así como en la apariencia del fondo de ojo. El espectro clínico de las *ABCA4-R* incluye a la enfermedad de Stargardt clásica y el FF, comprendidos en la abreviatura STGD1 (ORPHA:827). En su forma clásica es una distrofia macular de inicio entre los 10 y 45 años, pero hay formas más leves y lentamente progresivas de inicio tardío (mayores de 45 años). El término FF se reservaría para aquellos que presentan *flecks* en periferia. Pero en el espectro de las *ABCA4-R* se encuentran fenotipos más graves como la CORD de inicio precoz (ORPHA:1872)²³.

A continuación, se ofrece una descripción más detallada de los fenotipos descritos en las retinopatías por *ABCA4* según características de la edad de inicio, imágenes y ERG:

- Stargardt clásico: edad de inicio < 45 años, con ERG en patrón (PERG) alterado. Este fenotipo se caracteriza por una atrofia macular profunda rodeada de diferentes patrones de *flecks*, que se extienden en polo posterior (dentro y más allá de las arcadas vasculares). La atrofia del EPR adquiere un patrón hipoautofluorescente en AF cercana al infrarrojo (NIR-AF) y un aspecto granular utilizando AF azul (BAF) debido a la acumulación de lipofusina suprayacente. En OCT, la zona elipsoide y la membrana limitante externa se interrumpen en la mácula, donde se acumula el material subretiniano hiperreflectivo (ej.: motas o pigmento).
- Stargardt de aparición tardía: edad de aparición ≥ 45 años, grandes áreas de atrofia del EPR con conservación foveal y peripapilar preferencial, y alteraciones variables del ERG. Se pueden observar grandes áreas de atrofia del EPR en el polo posterior con mínima conservación de la fovea, rodeadas principalmente por *flecks* multirradiados y reabsorbidos. La atrofia del EPR parece hipoautofluorescente utilizando las técnicas BAF y NIR-AF y corresponde a áreas de atrofia completa del EPR y de la retina externa en la OCT. En la OCTA, la coriocapilar está ausente debajo de las áreas de atrofia del EPR y está ligeramente preservada en la fovea siendo este dato importante para diferenciarlo de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

- FF: presencia de *flecks* difusos y multiformes después de la segunda o tercera década, y ausencia o leve alteración del ERG de campo amplio (ffERG). En las imágenes de AF, los *flecks* pueden ser hiperautofluorescentes o hipoautofluorescentes según su composición y estadio. Las capas externas de la retina parecen gruesas y alargadas.
- Distrofia progresiva de conos que evoluciona a CORD: cursa con una maculopatía en ojo de buey en el FO, con ffERG normal y anomalías evidentes solo en el PERG. Se puede observar la pérdida del reflejo foveal que corresponde a áreas hipoautofluorescentes en NIR-AF y BAF, con manchas hiperautofluorescentes circundantes. Se puede observar una alteración significativa de las capas externas de la retina en las áreas foveal y parafoveal en la OCT. Tiene edad de inicio precoz o intermedia. Se observan cambios difusos de los fotorreceptores y del EPR en polo posterior y periferia. El patrón de *flecks* es principalmente del tipo “reabsorbido” y aparece como hipoautofluorescente utilizando imágenes NIR-AF y BAF. La capa nuclear externa parece significativamente adelgazada en OCT, con algunas áreas de hipertransmisión coroidea debido a la atrofia del EPR. La aparición de los depósitos de pigmento varía desde agregaciones numulares que se localizan con lesiones atróficas hasta extensas espículas óseas. La aparición de cambios pigmentarios está muy asociada a la enfermedad avanzada y, a menudo, acompaña a otros indicadores de degeneración de toda la retina, como la palidez cérea del disco óptico y la atenuación severa de la vasculatura de la retina⁴⁶.

Por último, recordemos que algunos pacientes evolucionan de un fenotipo a otro de afectación más extensa y por lo tanto de peor pronóstico. La progresión a estadios avanzados varía según la edad de inicio de la enfermedad. Por otra parte, el 20 % de los pacientes jóvenes menores de 10 años tiene una pérdida de la función visual en ausencia de anomalías perceptibles en fondo de ojo, salvo un reflejo brunesciente. También el engrosamiento de la membrana limitante externa/nuclear externa es una característica destacada de la retinopatía asociada a *ABCA4* en etapas iniciales¹³.

Una forma de evaluar la progresión es establecer 4 estadios basados en la AF del fondo de ojo de campo amplio¹³. Así, el estadio 1 mostraría fondo normal; en el estadio 2 hay atrofia macular sin afectación foveal con *flecks* blanco-amarillentos; en el estadio 3 la atrofia afecta al área central o paracentral; y en el estadio 4 los cambios atróficos afectan a la mácula de manera extensa. Pero también se han propuesto otras clasificaciones como las mostradas en las Tablas 2, 3 y 4.

Tabla 2. Clasificación de la enfermedad de Stargardt basada en la edad de inicio de la enfermedad⁴⁷

Grupo	Edad de inicio	Fenotipo	Progresión
STGD1 de inicio temprano	≤10 años	Ausencia de los típicos <i>flecks</i> , atrofia profunda de la retina central (a menudo presentan disminución de AV antes de que se noten cambios fenotípicos)	La forma más grave con una rápida progresión y pérdida visual acelerada en los primeros años de vida
STGD1 de inicio intermedio	11–45 años	Fenotipo clásico, con <i>flecks</i> blanco-amarillentos, atrofia macular central	Evolución lenta y deterioro gradual de la AV
STGD1 de inicio tardío	≥45 años	<i>flecks</i> en la periferia media, sin afectación foveal	La forma más leve, de lenta progresión y con AV relativamente conservada durante años

AF = autofluorescencia; AV = agudeza visual; EPR = epitelio pigmentario de la retina; ERG = electroretinografía; PERG = electroretinografía en patrón.

Tabla 3. Clasificación de la enfermedad de Stargardt estructural⁴⁸

Estadio	Apariencia del Fondo de Ojo	Grupo ERG
Estadio 1	Cambios pigmentarios en la mácula y <i>flecks</i> dentro de un diámetro papilar de la fovea	ERG/electrooculograma (EOG) normales
Estadio 2	<i>flecks</i> más allá de la mácula, incluso fuera de las arcadas	ERG/EOG aún normales o levemente alterados para conos
Estadio 3	Reabsorción de <i>flecks</i> , atrofia coriocalilar macular, defectos campimétricos centrales y periféricos	ERG subnormales
Estadio 4	Atrofia extensa de EPR y coriocalilares en todo el fondo de ojo	ERG reducido para conos y bastones

AF = autofluorescencia; EOG = electrooculograma; EPR = epitelio pigmentario de la retina; ERG = electroretinografía; PERG = electroretinografía en patrón.

Cabe destacar que los pacientes que se presentaron en los estadios 2 y 3 de la clasificación mostrada en la Tabla 3 permanecieron estables durante períodos de seguimiento de 7,2 y 5,3 años en aproximadamente el 70% y el 86% de los casos, respectivamente⁴⁸.

Tabla 4. Clasificación de la enfermedad de Stargardt basada en la combinación de la apariencia del fondo de ojo, patrón de AF, evaluación electrofisiológica y variantes *ABCA4* ¹³

Fondo de Ojo	Patrón de AF	Grupo ERG	Grupo Genotípico
Grado 1: Fondo de ojo normal Grado 2: <i>flecks</i> maculares y/o periféricos sin atrofia central Grado 3a: Atrofia central sin <i>flecks</i> Grado 3b: Atrofia central con <i>flecks</i> maculares y/o periféricos Grado 3c: Atrofia paracentral con <i>flecks</i> maculares y/o periféricos, sin atrofia central Grado 4: Placas de atrofia extensas, que se extienden más allá de las arcadas vasculares	Tipo 1: baja señal foveal rodeada de fondo homogéneo con o sin focos hipo-/hiperAF perifoveales Tipo 2: señal baja en la zona macular, con fondo heterogéneo y focos hipo-/hiperAF extendiéndose hasta las arcadas vasculares Tipo 3: múltiples áreas de baja señal en polo posterior, fondo irregular con o sin focos hipo-/hiperAF	Grupo 1: Anomalías en PERG, con ERG de campo amplio normal Grupo 2: Anomalías en el PERG con anomalías adicionales en el ERG fotópico Grupo 3: Anomalías en PERG con anomalías adicionales en el ERG fotópico y escotópico	Genotipo A: Dos o más variantes deletéreas Genotipo B: Una variante deletérea y una o más variantes missense o inserciones/deleciones en marco de lectura Genotipo C: Dos o más variantes missense o inserciones/deleciones en marco de lectura

AF = autofluorescencia; EPR = epitelio pigmentario de la retina; ERG = electroretinografía; PERG = electroretinografía en patrón.

Toda esta variabilidad fenotípica puede explicarse en parte por factores como las variantes del gen *ABCA4* o la sensibilidad relativa de los conos foveales y del EPR al genotipo⁴⁹. Así, su heterogeneidad alélica determina el riesgo de desarrollar fenotipos graves o leves, así como la variabilidad en las tasas de progresión, lo que depende de la actividad residual de la proteína codificada⁵⁰. Pero la heterogeneidad clínica también se explica por la penetrancia incompleta y la expresividad de distintos alelos o la presencia de cis- y trans-modificadores, y aún no se conocen otros moduladores de la penetrancia y de la expresividad de la enfermedad que aún están por identificar.

STARGARDT MIMICKERS

En el diagnóstico de esta enfermedad existen fenocopias que hay que descartar, es decir, otras enfermedades retinianas no genéticas que simulan la retinopatía asociada a *ABCA4*, como la DMAE o las maculopatías tóxicas, además de las enfermedades genéticas con aspecto clínico similar pero originadas por mutaciones en otros genes ya mencionadas⁶.

Otras enfermedades genéticas

- Stargardt tipo 3 (STGD3, OMIM 600110):

Es causada por mutaciones en el gen *ELOVL4*, localizado en 6q14.1, que codifica una enzima elongasa de ácidos grasos de cadena muy larga (VLC-PUFA) y se hereda de forma AD. En la retina, los VLC-PUFA y sus “elovanoides” bioactivos son esenciales para su función, ya que se asocian con opsinas en los fotorreceptores⁵¹. Los pacientes con STGD3 sufren una pérdida temprana de la visión central con degeneración progresiva de la mácula y posteriormente de la retina periférica.

- Stargardt tipo 4 (STGD4, OMIM 603786):

Se debe a mutaciones en el gen *PROM1*, localizado en 4p15.32, heredadas en la mayoría de los casos de forma AD, aunque descritas también AR. Esta glicoproteína está implicada en la morfogénesis de los POS y en la regulación de la autofagia en el EPR, y su deficiencia aumenta la apoptosis glial retiniana. Puede producir fenotipos variables que incluyen distrofias de conos y bastones, distrofia macular y, ocasionalmente, RP⁵².

- Retinopatías asociadas al gen *PRPH2* (periferinopatías):

La periferina 2 se encuentra específicamente en la región del borde de los discos del segmento externo de conos y bastones, y es necesaria para la morfogénesis de los POS; su deficiencia provoca la desorganización celular y, finalmente, a la apoptosis⁵³. Las mutaciones pueden causar desde distrofias en patrón hasta RP o amaurosis congénita de Leber (ACL)/ distrofia retiniana grave de inicio en la infancia temprana (EOSRD). Otro ejemplo ilustrativo es la mutación c.422A>G (Tyr141Cys) en *PRPH2se* asocia con distrofias dominantes con patrones variables (en alas de mariposa, distrofia foveomacular del adulto, FF, atrofia geográfica) incluso en pacientes de la misma familia⁵⁴.

- Distrofia corioidea areolar central (DCAC):

Presenta pérdida visual desde la quinta década. Se caracteriza por áreas atróficas en parches que respetan la fovea inicialmente, lo que puede simular una DMAE avanzada atrófica. Aunque frecuentemente se asocia a mutaciones en *PRPH2*, también se describen formas recesivas y casos esporádicos debidos a otros genes⁵⁴.

- Otras entidades hereditarias que se asemejan a *ABCA4*-R incluyen: la degeneración retiniana de inicio tardío (LORD), causada por mutaciones en *CIQTNF5* y caracterizada por la presencia de depósitos subretinianos amarillentos en mácula y periferia; la diabetes y sordera materna hereditaria (MIDD), causada por la mutación m.3243A>G en el ADN mitocondrial, con asociación sistémica a diabetes, sordera, miopatías y encefalopatías

mitocondriales; la enfermedad de Best y otras bestrofinopatías; o el pseudoxantoma elástico entre otros⁵⁴.

Fenocopias

Corresponden a enfermedades adquiridas, o no genéticas, que pueden confundirse con DHR.

- **DMAE:**

La DMAE atrófica es la principal entidad que descartar en DHR del adulto. Factores como la edad de aparición, historia familiar y progresión temporal ayudan a diferenciarla. Las *ABCA4*-R no suelen complicarse con membranas neovasculares, mientras que las distrofias debidas a algunos genes como *EFEMP1* o *TIMP3* pueden presentar membranas neovasculares similares a las de la DMAE exudativa, sin embargo, la edad de inicio precoz sugerirá como causa una DHR⁵⁴. La incidencia de STGD1 de inicio tardío se aproxima al 33 % de todos los casos nuevos diagnosticados de STGD1. Y aproximadamente el 22 % de ellos fueron inicialmente diagnosticados erróneamente como DMAE⁵⁵.

- Otras entidades a descartar son: la coriorretinopatía serosa central, ya que puede confundirse con distrofias maculares por su moteado hiper e hipoautofluorescente; las teleangiectasias maculares tipo 2 (MacTel2); o maculopatías tóxicas como las causadas por pentosano, cloroquina, o hidroxiclороquina, que también cursan con maculopatía en ojo de buen con depósitos amarillentos, parches atróficos y aspecto similar a la enfermedad de Stargardt⁵⁴.

TRATAMIENTO

Actualmente, la enfermedad de Stargardt es objeto de una extensa investigación. A pesar de que los conocimientos sobre la comprensión de la base genética y molecular han mejorado muchísimo, actualmente no existen vías terapéuticas efectivas. Las opciones de tratamiento se centran en controlar los síntomas, intentar ralentizar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Las estrategias terapéuticas actuales en investigación pueden agruparse en cinco grandes categorías: terapia génica, optogenética, terapia celular, neuroprotección y farmacoterapia dirigida, incluyendo medidas preventivas de las que se detallan en el Anexo 1 aquellas que han llegado a la fase de ensayo clínico en humanos^{54,56,57}.

CONCLUSIONES

1. Las retinopatías asociadas al gen *ABCA4* presentan una gran heterogeneidad genética y fenotípica. Se han identificado más de 2.800 variantes en este gen, muchas de ellas de VUS y DIVs. Esta alta variabilidad, sumada a la carencia de una estructura cristalina conocida de la proteína ABCA4⁸, limita la capacidad actual de predecir con precisión el impacto funcional de las variantes detectadas.
2. El solapamiento fenotípico entre STGD1 y otras DHR puede conducir a diagnósticos erróneos si se basa únicamente en criterios clínicos. En esta revisión no se han encontrado características definitivas de la imagen multimodal que permitan distinguir entre las *ABCA4*-R y las DHR causadas por otros genes. En este contexto, el diagnóstico genético se convierte en una herramienta fundamental, no solo para confirmar la sospecha clínica, sino también para optimizar el asesoramiento genético, evitar tratamientos innecesarios y permitir la inclusión adecuada en ensayos clínicos.
3. Aunque el rendimiento diagnóstico de las *ABCA4*-R ha mejorado y es muy bueno, se confirma que el estudio genético de *ABCA4* es aún un reto, debido a las DIV, a que es frecuente encontrar múltiples variantes en un único alelo, pacientes con variantes en más de un gen, variantes hipomórficas con baja penetrancia, DIVs y muchas VUS. Se estima que hasta un 2,3% de las variantes inicialmente clasificadas como bialélicas podrían no ser patogénicas, lo que podría indicar que no son casos *ABCA4*-R. Esto podría generar sesgos en el análisis de las combinaciones en trans, porque se estarían considerando combinaciones que en realidad no son causantes de la enfermedad¹. La adaptación específica de los criterios ACMG/AMP al gen *ABCA4*, junto con la expansión de bases de datos internacionales y cohortes poblacionales amplias, ha mejorado la clasificación de variantes. Por ello, es recomendable que la clasificación de variantes sea un proceso dinámico y continuamente actualizado, incorporando nuevos hallazgos. Finalmente, un enfoque diagnóstico integrado, con criterios clínicos, moleculares y bioinformáticos, permite una mejor estratificación de los pacientes y optimiza la medicina personalizada, facilitando una selección más precisa para las terapias emergentes.
4. El abordaje terapéutico de las retinopatías asociadas al gen *ABCA4* está evolucionando rápidamente, se están investigando varias estrategias, como terapia génica, optogenética, terapia celular, neuroprotección y farmacoterapia dirigida. Nuevas modalidades de tratamiento ofrecen esperanza para el futuro. Sin embargo, la precisión en el diagnóstico genético es esencial desde el punto de vista clínico. Es fundamental

caracterizar a los pacientes según su perfil genético, edad de inicio, progresión y estado retiniano, ya que no todos los tipos del tratamiento pueden funcionar en cierto tipo de mutación y estadio clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cornelis SS, Bauwens M, Haer-Wigman L, De Bruyne M, Pantrangi M, De Baere E, et al. Compendium of Clinical Variant Classification for 2,246 Unique *ABCA4* Variants to Clarify Variant Pathogenicity in Stargardt Disease Using a Modified ACMG/AMP Framework. *Hum Mutat.* 2023 Dec 26;2023:6815504. doi: 10.1155/2023/6815504. PMID: 40225145; PMCID: PMC11918811.
2. Ng, T.K., Cao, Y., Yuan, XL. et al. Whole exome sequencing analysis identifies novel Stargardt disease-related gene mutations in Chinese Stargardt disease and retinitis pigmentosa patients. *Eye* 36, 749–759 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01525-x>
3. “*ABCA4*-Leiden Open (source) Variation Database (LOVD),” <https://databases.lovd.nl/shared/genes/ABCA4>.
4. Joseph C. Giacalone, Brittni A. Scruggs. The pathology of Stargardt disease and future treatment horizons. *Retinal Physician.* 2024; 21: 8-12.
5. Sajovic, J.; Meglič, A.; Volk, M.; Maver, A.; Jarc-Vidmar, M.; Hawlina, M.; Fakin, A. Stargardt-like Clinical Characteristics and Disease Course Associated with Variants in the *WDR19* Gene. *Genes* 2023, 14, 291. <https://doi.org/10.3390/genes14020291>
6. Cremers FPM, Lee W, Collin RWJ, Allikmets R. Clinical spectrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by *ABCA4* mutations. *Prog Retin Eye Res* 2020;79:100861
7. Wang Z., Zhao G., Zhu Z. et al. VarCards2: an integrated genetic and clinical database for ACMG-AMP variant-interpretation guidelines in the human whole genome, *Nucleic Acids Research*, Volume 52, Issue D1, 5 January 2024, Pages D1478–D1489, <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1061>
8. Al-Khuzaei, S.; Broadgate, S.; Foster, C.R.; Shah, M.; Yu, J.; Downes, S.M.; Halford, S. An Overview of the Genetics of *ABCA4* Retinopathies, an Evolving Story. *Genes* 2021, 12, 1241. <https://doi.org/10.3390/genes12081241>
9. Ibanez Iv, M.B.; De Guimarães, T.A.C.; Capasso, J.; Bello, N.; Levin, A.V. Stargardt misdiagnosis: How ocular genetics helps. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2020, 185, 814–819
10. Wolock CJ, Stong N, Ma CJ, et al. A case-control collapsing analysis identifies retinal dystrophy genes associated with ophthalmic disease in patients with no

- pathogenic *ABCA4* variants. *Genet Med*. 2019 Oct;21(10):2336-2344. doi: 10.1038/s41436-019-0495-0. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30926958; PMCID: PMC6768764.
11. Hull, S.; Arno, G.; Robson, A.G. et al. Characterization of CDH3-Related Congenital Hypotrichosis With Juvenile Macular Dystrophy. *JAMA Ophthalmol*. 2016, 134, 992–1000.
 12. Wang Y, Sun W, Zhou J, et al. Different phenotypes represent advancing stages of *ABCA4*-associated retinopathy: A longitudinal study of 212 Chinese families from a tertiary center. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(5):28. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.5.28>
 13. Fujinami K, Zernant J, Chana RK, Wright GA, Tsunoda K, Ozawa Y, et al. Clinical and molecular characteristics of childhood-onset Stargardt disease. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):326-34
 14. Kohli P, Tripathy K, Kaur K. Stargardt Disease. [Updated 2024 Jan 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 36508525. [Citado Junio 03, 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587351/>
 15. Britten-Jones AC, Gocuk SA, Goh KL, Huq A, Edwards TL, Ayton LN. The Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Inherited Retinal Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2023; 249:57-73.
 16. Lin TY, Wang CY, Chen L, Huang SP. The ethnic disparity in the diagnostic yield of high-throughput next-generation sequencing in inherited retinal diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Genet*. 2025; 46(3):215-224
 17. Nassisi, M.; Mohand-Saïd, S.; Andrieu, et al. Prevalence of *ABCA4* Deep-Intronic Variants and Related Phenotype in An Unsolved “One-Hit” Cohort with Stargardt Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2019, 20, 5053
 18. Heath Jeffery RC, Lo J, Thompson JA, Lamey TM, McLaren TL, De Roach JN, et al. Analysis of the Outer Retinal Bands in *ABCA4* and PRPH2-Associated Retinopathy using OCT. *Ophthalmol Retina*. 2024 Feb;8(2):174-183. doi: 10.1016/j.oret.2023.05.010. Epub 2023 May 18. PMID: 37209970.
 19. Sajovic, J.; Meglič, A.; Fakin, A.; Breclj, J.; Šuštar Habjan, M.; Hawlina, M.; Jarc Vidmar, M. Natural History of Stargardt Disease: The Longest Follow-Up Cohort Study. *Genes* 2023, 14, 1394. <https://doi.org/10.3390/genes14071394>

20. Buhler, V.M.M.; Berger, L.; Schaller, A.; Zinkernagel, M.S.; Wolf, S.; Escher, P. Absence of Genotype/Phenotype Correlations Requires Molecular Diagnostic to Ascertain Stargardt and Stargardt-Like Swiss Patients. *Genes* 2021, 12, 812. <https://doi.org/10.3390/genes12060812>
21. Zee A, Lee W, Su PY, Zernant J, Tsang SH, Allikmets R. Characterization of the Subclinical Perilesional Zone in the Macula of Early-Stage *ABCA4* Disease. medRxiv [Preprint]. 2024 Nov 18:2024.11.16.24317331. doi: 10.1101/2024.11.16.24317331. PMID: 39606334; PMCID: PMC11601685
22. Gliem M, Müller PL, Birtel J, Herrmann P, McGuinness MB, Holz FG, Charbel Issa P. Quantitative Fundus Autofluorescence and Genetic Associations in Macular, Cone, and Cone-Rod Dystrophies. *Ophthalmol Retina*. 2020 Jul;4(7):737-749. doi: 10.1016/j.oret.2020.02.009. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32646556
23. Zolnikova IV, Strelnikov VV, Skvortsova NA, Tanas AS, Barh D, Rogatina EV, et al. Stargardt disease-associated mutation spectrum of a Russian Federation cohort. *Eur J Med Genet*. 2017 Feb;60(2):140-147. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.12.002. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27939946
24. Fujinami K, Strauss RW, Chiang JP, Audo IS, Bernstein PS, Birch DG, et al. Detailed genetic characteristics of an international large cohort of patients with Stargardt disease: ProgStar study report 8. *Br J Ophthalmol*. 2019 Mar;103(3):390-397. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312064. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29925512; PMCID: PMC6579578.
25. Liu, X.; Liu, Z.; Cui, J.; Tan, C.; Sun, W.; Lin, Y. Clinical and Genetic Characteristics of 18 Patients from Southeast China with *ABCA4*-Associated Stargardt Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 3354. <https://doi.org/10.3390/ijms26073354>
26. Chacon-Camacho OF, Xilotl-de Jesús N, Calderón-Martínez E, Ordoñez-Labastida V, Neria-Gonzalez MI, Villafuerte-de la Cruz R, et al. Genotypic spectrum of *ABCA4*-associated retinal degenerations in 211 unrelated Mexican patients: identification of 22 novel disease-causing variants. *Mol Genet Genomics*. 2024 Aug 20;299(1):79. doi: 10.1007/s00438-024-02174-x. PMID: 39162841; PMCID: PMC11335775
27. Abousy M, Antonio-Aguirre B, Aziz K, Hu MW, Qian J, Singh MS. Multimodal Phenomap of Stargardt Disease Integrating Structural, Psychophysical, and Electrophysiologic Measures of Retinal Degeneration. *Ophthalmol Sci*. 2023 May

9;4(1):100327. doi: 10.1016/j.xops.2023.100327. PMID: 37869022; PMCID: PMC10585476

28. Fishman, G. A. (2010). Historical evolution in the understanding of Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genetics*, 31(4), 183–189. <https://doi.org/10.3109/13816810.2010.499887>

29. Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet*. 1997;15(3):236–46

30. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jan;101(1):25-30

31. Spiteri Cornish K, Ho J, Downes S, Scott NW, Bainbridge J, Lois N. The Epidemiology of Stargardt Disease in the United Kingdom. *Ophthalmol Retina*. 2017 Nov-Dec;1(6):508-513

32. Runhart EH, Dhooge P, Meester-Smoor M, Pas J, Pott JWR, van Leeuwen R, et al. Stargardt disease: monitoring incidence and diagnostic trends in the Netherlands using a nationwide disease registry. *Acta Ophthalmol*. 2022 Jun;100(4):395-402.

33. Bonilha VL, Rayborn ME, Bell BA, Marino MJ, Fishman GA, Hollyfield JG. Retinal Histopathology in Eyes from a Patient with Stargardt disease caused by Compound Heterozygous *ABCA4* Mutations. *Ophthalmic Genet*. 2016 Jun;37(2):150-60

34. Farnoodian M, Bose D, Barone F, Nelson LM, Boyle M, Jun B, et al. Retina and RPE lipid profile changes linked with *ABCA4* associated Stargardt's maculopathy. *Pharmacol Ther*. 2023 Sep;249:108482. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108482. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37385300; PMCID: PMC10530239

35. Scortecci JF, Garces FA, Mahto JK, Molday LL, Van Petegem F, Molday RS. Structural and functional characterization of the nucleotide-binding domains of *ABCA4* and their role in Stargardt disease. *J Biol Chem*. 2024 Sep;300(9):107666. doi: 10.1016/j.jbc.2024.107666. Epub 2024 Aug 14. PMID: 39128720; PMCID: PMC11405800

36. Luo Qi, Huang Juan, Shi Lu, et al. Identification and functional characterization of *ABCA4* gene variants in three unrelated patients with Stargardt disease or retinitis pigmentosa – *Front Genet*, 2025, 16, in press. doi: 10.3389/fgene.2025.1516872

37. Daljaj K, Sadowsky D, Buniadam K, Popovsky D, Butsariya R, Davis W. Stargardt Disease. *Georgetown Medical Review*. 2022;6(1)
38. Wang Y, Wang P, Yi Z, et al. *ABCA4* Deep Intronic Variants Contributed to Nearly Half of Unsolved Stargardt Cases With a Milder Phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2025;66(1):65
39. Albert S, Garanto A, Sangermano R, et al. Identification and Rescue of Splice Defects Caused by Two Neighboring Deep-Intronic *ABCA4* Mutations Underlying Stargardt Disease. *Am J Hum Genet*. 2018;102(4):517-527
40. Tian L, Chen C, Song Y, et al. Phenotype-Based Genetic Analysis Reveals Missing Heritability of *ABCA4*-Related Retinopathy: Deep Intronic Variants and Copy Number Variations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(6):5
41. Sangermano R, Garanto A, Khan M, Runhart EH, Bauwens M, Bax NM, et al. Deep-intronic *ABCA4* variants explain missing heritability in Stargardt disease and allow correction of splice defects by antisense oligonucleotides. *Genet Med*. 2019 Aug;21(8):1751-1760. doi: 10.1038/s41436-018-0414-9. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30643219; PMCID: PMC6752325.
42. Thuma TBT, Procopio RA, Jimenez HJ, Gunton KB, Pulido JS. Hypomorphic variants in inherited retinal and ocular diseases: A review of the literature with clinical cases. *Surv Ophthalmol* 2024;69(3):337-348
43. Valverde D, Riveiro-Alvarez R, Bernal S, Jaakson K, Baiget M, Navarro R, Ayuso C, 2006. Microarray-based mutation analysis of the *ABCA4* gene in Spanish patients with Stargardt disease: evidence of a prevalent mutated allele. *Mol. Vis* 12, 902–908. [PubMed: 16917483]
44. De Bruyn H, Johnson M, Moretti M, Ahmed S, Mujat M, Akula JD, et al. The Surviving, Not Thriving, Photoreceptors in Patients with *ABCA4* Stargardt Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jul 17;14(14):1545. doi: 10.3390/diagnostics14141545. PMID: 39061682; PMCID: PMC11275370.
45. Molday RS, Garces FA, Scortecci JF, Molday LL. Structure and function of *ABCA4* and its role in the visual cycle and Stargardt macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2022 Jul;89:101036. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101036. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34954332.
46. Molday RS, 2015. Insights into the molecular properties of *ABCA4* and its role in the visual cycle and stargardt disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 134, 415–431. [PubMed: 26310168]

47. Pas JAAH, Dhooge PPA, Hoyng CB. Clinical classification of Stargardt disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024 May;262(5):1377-1379. doi: 10.1007/s00417-023-06292-x. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37934290; PMCID: PMC11031488
48. American Academy of Ophthalmology. Stargardt Disease (STGD) [Internet]. San Francisco: AAO; [citado 2025 may 18]. Disponible en: <https://www.aao.org/education/disease-review/stargardt-disease-stgd>
49. Schindler EI, Nylen EL, Ko AC, Affatigato LM, Heggen AC, Wang K, et al. Deducing the pathogenic contribution of recessive *ABCA4* alleles in an outbred population. *Hum Mol Genet*. 2010;19(19):3693–701
50. Yatsenko AN, Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Late-onset Stargardt disease is associated with missense mutations that map outside known functional regions of ABCR (*ABCA4*). *Hum Genet*. 2001;108(4):346–55
51. Yeboah, G.K.; Lobanova, E.S.; Brush, R.S.; Agbaga, M.-P. Very long chain fatty acid-containing lipids: A decade of novel insights from the study of ELOVL4. *J. Lipid Res*. 2021, 62, 100030
52. Puertas-Neyra K, Coco-Martin RM, Hernandez-Rodriguez LA, Gobelli D, Garcia-Ferrer Y, Palma-Vecino R, et al. Clinical exome analysis and targeted gene repair of the c.1354dupT variant in iPSC lines from patients with PROM1-related retinopathies exhibiting diverse phenotypes. *Stem Cell Res Ther*. 2024 Jul 2;15(1):192. doi: 10.1186/s13287-024-03804-2. PMID: 38956727; PMCID: PMC11218195
53. Stuck, M.W.; Conley, S.M.; Naash, M.I. Retinal Degeneration Slow (RDS) Glycosylation Plays a Role in Cone Function and in the Regulation of RDSROM-1 Protein Complex Formation. *J. Biol. Chem*. 2015, 290, 27901–27913
54. “Guía 4. Diagnóstico diferencial y manejo de las distrofias hereditarias de retina. Guías de Práctica Clínica y Monografías de la SERV.” Guías de Práctica Clínica de la SERV. 2009. Segunda revisión 2025. Disponible en www.serv.es
55. Lopez-de la Rosa A, Telleria JJ, Posada de la Paz M, et al. Clinical and genetic characterization of patients with eye diseases included in the Spanish Rare Diseases Patient Registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):234
56. ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [Citado Marzo 27, 2025]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/>
57. EU Clinical Trials Register [Internet]. London: European Medicines Agency. [Citado Marzo 27, 2025]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

ANEXOS

ANEXO I. Ensayos clínicos en retinopatías por *ABCA4*

<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>Número de registro (identificador)</i>	<i>Título oficial</i>	<i>Fase</i>	<i>Duración, estado</i>	<i>Producto</i>	<i>Gen implicado / Mecanismo</i>	<i>Vía de administración</i>	<i>Nº de pacientes (edad)</i>
https://www.clinicaltrials.gov/								
Edición de exones	1.NCT06467344	ACDN-01-001: Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of Subretinal ACDN-01 in Participants With <i>ABCA4</i> -related Retinopathy (STELLAR)	Fase 1/2	2024-06-11 hasta 2030-12-01 Reclutamiento	ACDN-01-001	<i>ABCA4</i> administración de un editor de exones de ARN mediante un vector viral	Inyección subretiniana	13 (de 18 años y mayores)
Terapia génica de adición	2.NCT06300476	Safety and Efficacy of a Single Subretinal Injection of JWK006 Gene Therapy in Subjects With Stargardt Disease (STGD1)	Fase 1/2	2023-11-20 hasta 2026-12-30 Activo, no reclutamiento	JWK0q06 (AAV9)	<i>ABCA4</i> Introducción de una copia funcional del gen <i>ABCA4</i> en las células retinianas dañadas	Inyección subretiniana	9 (de 10 a 18 años)
Terapia génica de adición	3.NCT05956626	A Phase 1/2 Study to Assess the Safety and Efficacy of OCU410ST for STARGARDT DISEASE (GARDian)	Fase 1/2	2023-08-25 hasta 2025-10-28 Reclutamiento	OCU410ST	<i>ABCA4</i> utiliza el vector viral adenoasociado 5 (AAV-5) para entregar el gen RORA humano (hRORA)	Inyección subretiniana de 200 µL de OCU410ST (dosis única)	42 (de 6 a 65 años)

Terapia génica de adición	4.NCT01736592 (anteriormente NCT01367444 - terminado)	An Open Label Study to Determine the Long-Term Safety, Tolerability and Biological Activity of SAR422459 in Patients With Stargardt's Macular Degeneration	Fase 1/2	2012-12-14 hasta 2033-08-29 Activo, no reclutamiento	SAR422459	<i>ABCA4</i> Introducción de una copia funcional del gen <i>ABCA4</i> en las células retinianas dañadas	Inyección subretiniana	27 (de 6 años y mayores)
Optogenética	5.NCT05417126 (a continuación: SUSTAIN, NCT06048185)	A Phase 2a, Open Label Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effects of a Single Intravitreal Injection of vMCO-010 Optogenetic Therapy in Subjects With Stargardt Disease (STARLIGHT)	Fase 2	2022-07-05 hasta 2023-09-28 Completado	vMCO-010	vMCO-010 administrar un canal iónico fotosensible a la retina interna generando un potencial de acción inducido por la luz a través de la célula ganglionar de la retina hasta el cerebro si los POS ya están atroficos o ausentes	Inyección intravítrea	6 (de 16 años y mayores)
Terapia Celular	6.NCT01345006	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MA09-hRPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	Fase 1/2	2011-06-16 hasta 2015-08-10 Completado	MA09-hRPE	Inyección de células de EPR derivadas de células madre embrionarias humanas para reemplazar las células dañadas	Inyección subretiniana	13 (de 18 años y mayores)
Terapia Celular	7.NCT02445612	Long Term Follow Up to a Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented	N/A (Observacional)	2012-07-11 hasta 2019-06-21 Completado	MA09-hRPE	Inyección de células de EPR derivadas de células madre embrionarias humanas para reemplazar las células dañadas	Inyección subretiniana de las células MA09-hRPE	13 (de 18 años y mayores)

		Epithelial (MA09-hRPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)						
Terapia Celular	8.NCT02941991	Follow-up to 5 Years of a Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (hESC-RPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	N/A (Observacional)	2013-01-16 hasta 2019-10-02 Completado	hESC-RPE	Inyección de células de EPR derivadas de células madre embrionarias humanas para reemplazar las células dañadas	Inyección subretiniana (células hESC-RPE trasplantadas)	12 (de 18 años y mayores)
Terapia Celular	9.NCT01625559	A Phase I, Open-Label, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MA09-hRPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	Fase 1	2012-09 hasta 2015-04 Completado	MA09-hRPE	Inyección de células de EPR derivadas de células madre embrionarias humanas para reemplazar las células dañadas	Inyección subretiniana	3 (de 20 años y mayores)
Terapia Celular	10. NCT01469832	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (hESC-RPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	Fase 1/2	2011-12-13 hasta 2015-09-30 Completado	MA09-hRPE cells transplanted	Inyección de células de EPR derivadas de células madre embrionarias humanas para reemplazar las células dañadas	Inyección subretiniana	12 (de 18 años y mayores)

Modulación del Ciclo Visual	11. NCT05266014	Phase 1/2, Open-Label, Dose-Finding Followed by 2-Year Extension Study to Evaluate Safety and Tolerability of Tinalarebant in Adolescent Subjects With Stargardt Disease	Fase 1/2	2021-03-12 hasta 2023-08-15 Completado	Tinalarebant	Reduce los niveles de la proteína sérica de unión al retinol 4 (RBP4)	Vía oral	13 (de 12 a 18 años)
Modulación del Ciclo Visual	12. NCT05244304	Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tinalarebant in the Treatment of Stargardt Disease in Adolescent Subjects (DRAGON)	Fase 3	2022-03-28 hasta 2025-10 Activo, no reclutamiento	Tinalarebant	Reduce los niveles de la proteína sérica de unión al retinol 4 (RBP4)	Vía oral	104 (de 12 a 20 años)
Modulación del Ciclo Visual	13. NCT06388083	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Tinalarebant in Japanese Subjects with Stargardt Disease and a Phase 2/3 Randomized, Double-masked, and Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tinalarebant in Subjects with Stargardt Disease	Fase 2/3	2024-07-31 hasta 2027-07 Reclutamiento	Tinalarebant	Reduce los niveles de la proteína sérica de unión al retinol 4 (RBP4)	Vía oral	60 (de 12 a 20 años)
Modulación del Ciclo Visual	14. NCT04489511	A Phase 2a Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of STG-001 in Subjects With Stargardt Disease (STG D1) Caused by Autosomal	Fase 2	2020-10-01 hasta 2021-04-24 Completado	STG-001	Disminuye selectivamente los niveles de vitamina A ocular mediante la inhibición competitiva de RBP-4	Vía oral	10 (de 18 a 55 años)

		Recessive Mutation in ATP Binding Cassette Subfamily A Member 4 (<i>ABCA4</i>) Gene						
Modulación del Ciclo Visual	15. NCT03772665	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Masked Study Comparing the Efficacy and Safety of Emixustat Hydrochloride With Placebo for the Treatment of Macular Atrophy Secondary to Stargardt Disease	Fase 3	2019-01-07 hasta 2022-06-23 Completado	Emixustat	Inhibe la proteína RPE65	Vía oral	194 (de 16 años y mayores)
Neuroprotección	16. NCT04239625	A Phase 2 Multicenter, Double-Masked, Randomized, Placebo-Controlled Study to Investigate the Long Term Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effects of ALK-001 on the Progression of Stargardt Disease (TEASE)	Fase 2	2019-12-20 hasta 2026-12 Activo, por invitación	ALK-001 (Gildeuretinol, vitamina A deuterada)	Disminuye selectivamente los niveles de vitamina A ocular mediante la inhibición competitiva de RBP-4	Vía oral	140 (de 8 a 70 años)
Neuroprotección	17. NCT02402660	A Phase 2 Multicenter, Double-Masked, Randomized, Placebo-Controlled Study to Investigate the Long Term Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effects of ALK-001 on the Progression of Stargardt Disease	Fase 2	2015-08 hasta 2025-03 Reclutamiento	ALK-001 (Gildeuretinol, vitamina A deuterada)	Disminuye selectivamente los niveles de vitamina A ocular mediante la inhibición competitiva de RBP-4	Vía oral	140 (de 8 a 70 años)
Neuroprotección	18. NCT03364153	A Phase 2b Randomized, Double-masked, Controlled Trial to Establish the Safety and Efficacy of Zimura™ (Complement C5 Inhibitor) Compared to Sham in Subjects With Autosomal Recessive Stargardt Disease	Fase 2	2018-01-12 hasta 2025-04-30 Activo, no reclutamiento	Avacincaptad pegol	Inhibe el factor C5 del complemento	Inyección intravítrea	121 (de 18 a 60 años)

Neuroprotección	19. NCT03297515	Prospective, Randomised, Double-blind Study to Assess the Therapeutic Potential of Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Dry Macular Degeneration and Stargardt Disease (Macular Degeneration Omega-3 Study - MADEOS)	N/A	2019-05-15 hasta 2020-09-22 Completado	Omega-3 ácidos grasos (Madeos)	Suplemento vitamínico, reduce la inflamación	Vía oral	32 (de 18 a 85 años)
Neuroprotección	20. NCT00060749	Investigation of the Effect of Dietary Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation on Macular Function in Subjects With Autosomal Dominant Stargardt-Like and Autosomal Recessive Stargardt Macular Dystrophy	Fase 1	2003-05-05 hasta 2007-12-10 Completado	DHA (omega-3 ácidos grasos)	Suplemento vitamínico, reduce la inflamación	Vía oral	22 (Niños, adultos y ancianos)
Neuroprotección	21. NCT04545736	Oral Metformin for Treatment of <i>ABCA4</i> Retinopathy	Fase 1/2	2020-11-23 hasta 2028-09-30 Reclutamiento	Metformina hydroclorida	Reduce la acumulación de A2E en la retina	Vía oral	56 (de 12 años y mayores)
https://www.clinicaltrialsregister.eu/								
Neuroprotección	22. SMR3438 (Katairo)	A multi-national, multi-centre, double-masked, placebo-controlled proof of concept trial to evaluate the safety and efficacy of oral soraprazan in Stargardt Disease	Fase 2	Start Date: 2019-05-14 Reclutamiento Activo	Soraprazan	Elimina la lipofuscina del EPR	Vía oral	90 (de 18 años y mayores)