

# EFECTO PROTECTOR DE MELATONINA EN LA DEGENERACIÓN DE LA RETINA



**Lorena Fuentes Broto<sup>1,2</sup>, Lorena Perdices Royo<sup>1,3</sup>, Francisco Segura Calvo<sup>1,3</sup>, Emma Lara Navarro<sup>1,4</sup>, Elvira Orduna Hospital<sup>1,2,5</sup>, Gema Insa Sánchez<sup>1,3</sup>, Ana Isabel Sánchez Cano<sup>1,6</sup>, Isabel Pinilla Lozano<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Grupo "Investigación en Retina". Instituto de Investigación Sanitaria Aragón.

<sup>2</sup>Área de Fisiología, Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte, Universidad de Zaragoza

<sup>3</sup>Área de Oftalmología. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

<sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza

<sup>5</sup>Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

<sup>6</sup>Área de Óptica. Facultad de Ciencias. Universidad de Zaragoza

## FISIOLOGÍA DE LA RETINA

La retina es un tejido sensible a la luz que se encuentra en la superficie interior del ojo. La retina adulta está constituida por 6 tipos de

células neuronales y otras no neuronales que se ordenan en capas formando una estructura laminar altamente organizada. Desde su parte más interna, es decir, aquella que está en

contacto con la hialoides posterior del vítreo, hasta la más externa, que está en contacto con la coroides, se encuentran las siguientes capas:

- Membrana limitante interna: contacta con el vítreo y está formada por los procesos internos de las células de Müller.
- Capa de fibras nerviosas de la retina: principalmente axones de las células ganglionares en su trayecto hacia la papila óptica.
- Capa de células ganglionares: células ganglionares y células amacrinas desplazadas en esta capa.
- Capa plexiforme interna: región de conexión sináptica entre células ganglionares, las amacrinas y bipolares.
- Capa nuclear interna: núcleos de células amacrinas, bipolares, interplexiformes, de Müller y de las células horizontales.
- Capa plexiforme externa: terminales (pedículos de los conos y esférulas de los bastones) de los fotorreceptores y procesos de las células bipolares, horizontales e interplexiformes.
- Capa nuclear externa: núcleos de los fotorreceptores, conos y bastones.
- Membrana limitante externa: uniones adherentes entre las células de Müller y los fotorreceptores, conos y bastones.
- Capa de los fotorreceptores: segmentos internos y externos de conos y bastones.
- Epitelio pigmentario de la retina: monocapa de células epiteliales que, en contacto con la membrana de Bruch limita externamente con la coroides.

La retina tiene importantes funciones en el organismo, participando en la visión y en funciones no visuales como la sincronización de ritmos biológicos.

## VISIÓN

La visión se produce como consecuencia de cuatro procesos ordenados:

- Óptico: comprende la entrada de la luz en el ojo atravesando los medios transparentes, y forma una imagen en la retina.
- Químico o fototransducción: la excitación de los fotorreceptores de la retina provoca unas reacciones fotoquímicas que descom-

ponen los pigmentos visuales (rodopsina en los bastones, opsinas en los conos). Esta reacción alterará la permeabilidad de membrana del receptor y permite la entrada de calcio.

- Eléctrico o transmisión: debido a la entrada de calcio, se produce una hiperpolarización de la membrana, que va a originar la formación de corrientes eléctricas que se transmiten a las células nerviosas. A nivel de las sinapsis plexiformes se amplifican las señales. Toda esta información se transporta codificada al sistema nervioso central en forma de potenciales de acción a partir de las células ganglionares. La información alcanza corteza cerebral.

- Psicológico: En la corteza cerebral, la información se hace consciente y se interpreta.

## RITMOS BIOLÓGICOS

Todos los organismos, desde procariotas hasta humanos, poseen estructuras, integradas en lo que se denomina sistema circadiano, capaces de generar y sincronizar oscilaciones en las variables biológicas con un periodo de aproximadamente 24 horas. El sistema circadiano proporciona fundamentalmente dos ventajas, la primera es que permite que los organismos se anticipen a los cambios periódicos y predecibles en el ambiente, como por ejemplo la salida y la puesta del sol, la disponibilidad de comida en un determinado momento o la llegada del invierno; y la segunda es que permite la separación temporal de procesos antagónicos que ocurren en un mismo lugar del organismo, como por ejemplo la activación de enzimas lipolíticas y lipogénicas en un mismo hepatocito puesto que si ocurre de forma simultánea su efecto sobre el metabolismo sería absolutamente ineficaz. En el caso de mamíferos, el sistema circadiano se compone de tres elementos principales: los relojes circadianos, las vías de entrada implicadas en la sincronización con el ambiente y las vías de salida que transmiten las señales temporales al resto de los efectores [1].

La retina es la principal vía de entrada implicada en la sincronización con el ambiente. Esta vía se denomina tracto retinohipotalámico y está formado por los axones de una subpoblación de células ganglionares de la reti-

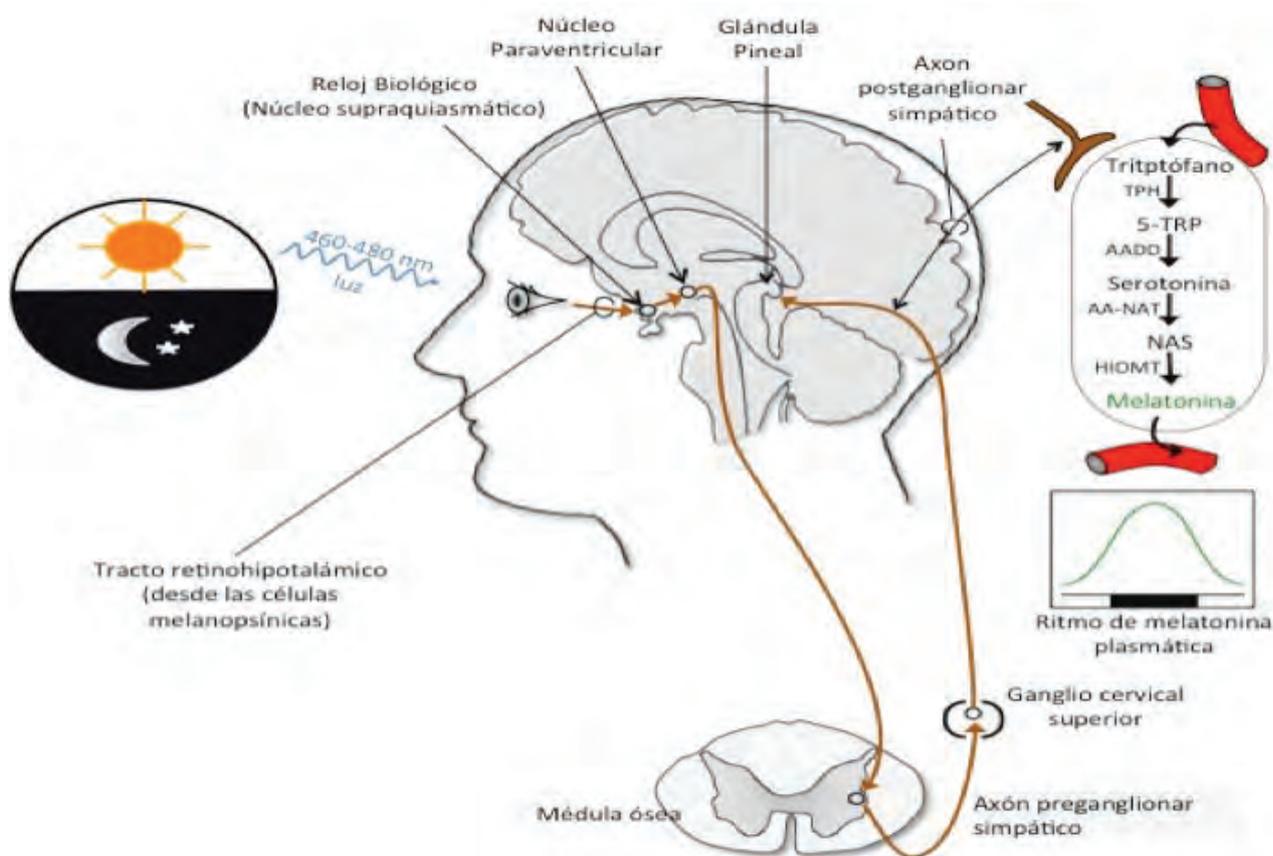


Figura 1: Esquema del sistema circadiano en el que se representa la vía de entrada desde las células melanopsínicas a través del tracto retinohipotalámico hasta el núcleo supraquiasmático (reloj circadiano) y la vía de salida que produce un pico de producción de melatonina desde la glándula pineal durante la noche (en oscuridad).

na con capacidad fotosensitiva las cuales contienen un fotorreceptor, la melanopsina, que no está presente en conos y bastones. Por lo tanto, estas células pueden activarse por dos estímulos: por un lado, reciben un estímulo directo de la luz ambiental (respuesta intrínseca gracias a la melanopsina), y por otro reciben una corriente sináptica desde los fotorreceptores clásicos a través de las sinapsis que establecen con las interneuronas retinianas (células bipolares y amacrinas). De cualquier forma, su activación ante la llegada de luz envía información para la sincronización del núcleo supraquiasmático (nuestro reloj circadiano) [1]. Posteriormente, el núcleo supraquiasmático transmite información a las zonas del cerebro que intervienen en la regulación de los patrones de comportamiento, sueño-vigilia y de temperatura corporal, a los centros neuroendocrinos y a los órganos periféricos. Para ello, el núcleo supraquiasmáti-

co envía proyecciones nerviosas, mediadores humorales, como la melatonina o el cortisol, y señales físicas con el propio ritmo de temperatura central (Ver Figura 1).

### DEGENERACIÓN DE LA RETINA

A nivel retiniano, los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina forman una unidad funcional fundamental para la correcta transmisión de las imágenes. Si esta unidad se altera por cualquier circunstancia, la imagen no puede ser eficazmente procesada y transmitida al cerebro. Las enfermedades retinianas neurodegenerativas secundarias a la disfunción de la retina externa pueden ser hereditarias, entre las que destaca por su prevalencia, la Retinosis Pigmentaria (RP), o adquiridas como la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). En diversas degeneraciones retinianas, independientemente de su mecanismo primario, se ha observado un aumento del

estrés oxidativo que sufren los fotorreceptores [2-4]. Secundariamente a la pérdida de los fotorreceptores preferentemente por apoptosis, se ven afectadas el resto de las células de la retina, finalizando el proceso con una atrofia retiniana generalizada. La pérdida celular en la degeneración retiniana conlleva la alteración visual y la pérdida gradual de otras funciones no visuales de la retina como el reflejo pupilar, la supresión de melatonina, el ritmo circadiano de temperatura, sueño-vigilia, etc. [5-8].

### FUNCIONES DE MELATONINA EN LA RETINA

Un antioxidante que está presente en todos los animales y plantas donde se ha buscado, con la misma estructura molecular, situación que muy rara vez sucede en la naturaleza, es la N-acetil-5-metoxitriptamina o melatonina

[9]. Se cree que la melatonina apareció con la misión fundamental de "neutralizar el efecto dañino del oxígeno" como productor de radicales libres, poseyendo un potente efecto antioxidante. Con el transcurso del tiempo ha sido capaz de ir adquiriendo otras funciones más complejas como la regulación de ritmos biológicos, reproducción e inmunidad [10].

La melatonina tiene funciones fisiológicas en el ojo, contribuyendo a la regulación de:

- El crecimiento y desarrollo ocular [11, 12].
- La presión intraocular [12, 13].
- La pigmentación ocular y, por lo tanto, la cantidad de luz que llega a los fotorreceptores [14].
- Las respuestas adaptativas a la oscuridad [15, 16], como los movimientos retinomotores y la elongación de los conos [17, 18].

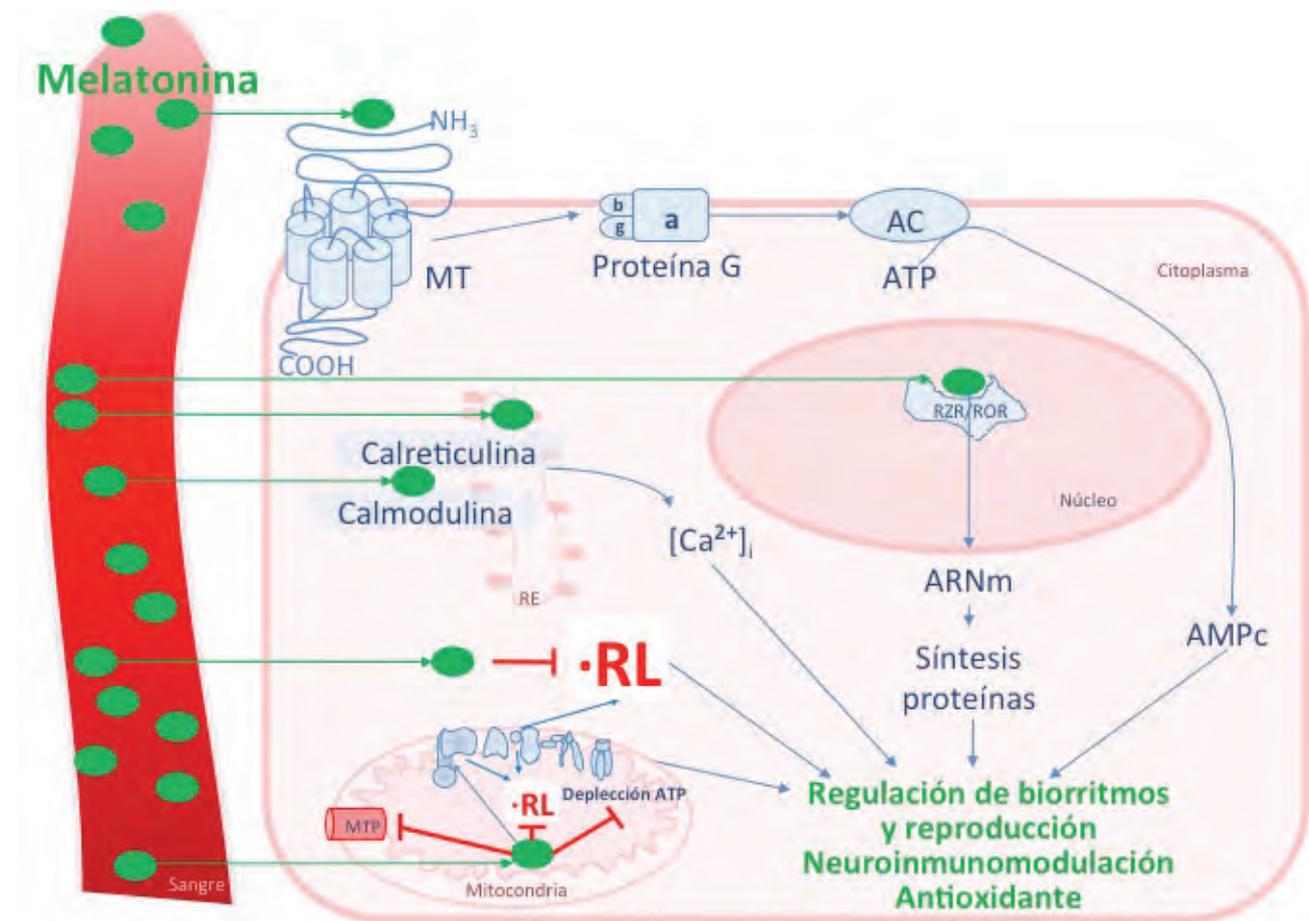


Figura 2: Mecanismos de acción de melatonina mediante depuración directa de radicales libres, unión a receptores de membrana, unión a receptores nucleares, o a proteínas citosólicas permiten que realice las acciones de regulación de biorritmos y reproducción, neuroinmunomodulación y funciones antioxidantes.

- La fagocitosis de los segmentos externos de los conos [19-22].
- La actividad del ciclo retina de glutamato/glutamina [23].
- La función dopaminérgica [24-28].
- La agregación de melanina en las células del epitelio pigmentario [15].

La melatonina se sintetiza a partir de triptófano, un aminoácido aromático esencial. En los vertebrados, la síntesis de melatonina en la glándula pineal está limitada por la expresión de la enzima N-acetil-transferasa (NAT). La síntesis de melatonina también se produce, sin embargo, en otras células y órganos, incluyendo la retina [29, 30].

Un mecanismo de acción de la melatonina es la depuración directa de radicales libres. Además, a través de la unión a sus receptores de membrana y en el núcleo, también estimula la actividad y expresión de otros sistemas antioxidantes, e inhibe sistemas prooxidantes/proinflamatorios y ejerce una acción sinérgica con otros antioxidantes como las vitaminas E y C [10] (Ver Figura 2)

A nivel ocular, se ha demostrado que la melatonina previene la epoxidación de A2E, componente de epitelio pigmentario de la retina, que se acumula con la edad en los pigmentos de lipofuscina [31]. La melatonina también protege los segmentos externos de los fotorreceptores y otros tejidos oculares del daño oxidativo y nitrosativo inducido por la luz [12, 32-41].

La melatonina es una potencial herramienta terapéutica que ha sido probada en el tratamiento, al menos paliativo, de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson [42] o el Alzheimer [43, 44]; o contra los daños que produce el envejecimiento a nivel de cerebro [45]. Recientemente, se ha observado que en modelos animales de RP la administración de melatonina mejoró las funciones visuales de la retina y la recuperación de los ritmos circadianos [46].

### INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA

A nivel preclínico, nuestro grupo de "Investigación en Retina", dirigido por la Dra. Pinilla, está llevando a cabo un proyecto financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del

**“Actualmente este ensayo clínico sigue en periodo de reclutamiento, por lo que sigue siendo ciego para los pacientes y los investigadores. Los datos del comienzo del estudio recogidos antes de iniciar la medicación indican que estos pacientes con RP en estadios avanzados presentan alteraciones”**

Instituto de Salud Carlos III titulado: Estudio preclínico del efecto de melatonina y galato de epigallocatequina frente a la retinosis pigmentaria.

Con respecto a melatonina y RP, el objetivo de nuestro estudio es evaluar la acción neuroprotectora de melatonina frente a los procesos fisiopatológicos que se desencadenan durante la progresión de la RP, utilizando el modelo animal P23H, con vistas a su posible aplicación terapéutica en la prevención y tratamiento de las degeneraciones retinianas.

La metodología del estudio incluye un modelo animal, la rata P23H línea 1 heterocigota pigmentada, modelo autosómico dominante que presenta una de las mutaciones más comunes en RP. El tratamiento oral se realiza con melatonina desde los 30 días postnatales. Se realizará valoración de la función visual (mediante electrorretinografía y optomotor), las funciones retinianas no visuales (telemetría para estudio de ritmos circadianos) y valoración anatómica mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral e inmunocitoquímica. Se evaluarán parámetros de estrés oxidativo, inflamatorio y defensas antioxidantes.

Aunque el estudio está en realización, los resultados preliminares muestran que los animales P23H, modelo de RP, tienen valores inferiores a los animales sanos en todos los parámetros estudiados con el optomotor (agudeza visual y sensibilidad al contraste). Esto confir-

ma que el animal P23H tiene peor función visual que el animal sano SD. Los animales sanos SD, tras 60 días de tratamiento con melatonina (a los 90 días postnatales), presentaron parámetros de función visual incluso superiores a los animales jóvenes. Los animales P23H tratados con melatonina mostraron mejor agudeza visual y sensibilidad al contraste que los que no recibieron el tratamiento en todas las medidas realizadas tras 30 días de tratamiento. Lo que supone que el tratamiento con melatonina permitió que los animales P23H tuvieran una mejor función visual que los no tratados. La investigación continúa para medir el efecto del tratamiento en las funciones no visuales de la retina, la anatomía y la bioquímica del estrés oxidativo.

### INVESTIGACIÓN CLÍNICA

A su vez, otro estudio que está realizando nuestro grupo de "Investigación en Retina" es un ensayo clínico financiado por el Ministerio

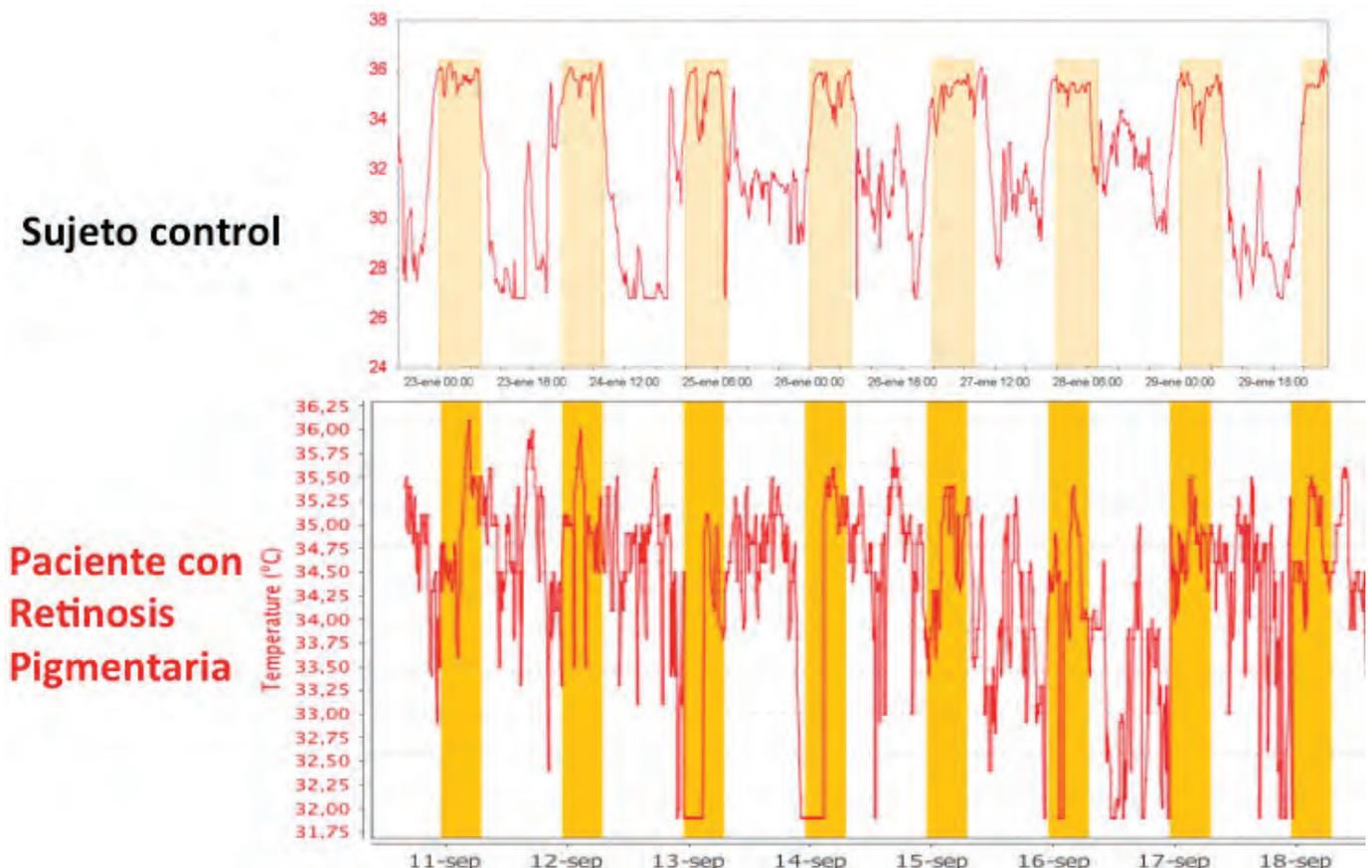
de Sanidad, Política Social e Igualdad titulado "Efecto de la melatonina sobre las alteraciones visuales y del sueño en enfermos afectados de Retinosis Pigmentaria."

El objetivo de este estudio es valorar la calidad del sueño en los pacientes afectados de RP, el ritmo de sueño-vigilia, su estado oxidativo, la función visual y calidad de vida, y ver si existe alguna mejoría con la administración de melatonina por vía oral.

Se trata de un ensayo clínico piloto en fase III, prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, para evaluar la eficacia del tratamiento con melatonina en pacientes adultos con RP. Existen dos grupos, uno recibe tratamiento con melatonina oral 6 mg/día durante 90 días y otro recibe placebo.

Actualmente este ensayo clínico sigue en periodo de reclutamiento, por lo que sigue siendo ciego para los pacientes y los investigadores. Los datos del comienzo del estudio recogidos antes de iniciar la medicación indi-

**Figura 3: Comparación del ritmo de temperatura periférica entre un sujeto control y un paciente con Retinosis Pigmentaria. Las franjas sombreadas representan los periodos normales de sueño y las líneas representan la temperatura periférica en cada momento**



can que estos pacientes con RP en estadios avanzados presentan alteraciones como un bajo porcentaje de circadianidad, una baja amplitud y una posición de fase alterada en el ritmo de temperatura periférica (Ver Figura 3). En el cuestionario de calidad del sueño PSQI presentan una calidad de sueño normal, pero en la escala de somnolencia de Epworth obtienen una puntuación de somnolencia excesiva. Es decir, varios parámetros indican que estos pacientes sufren alteraciones de ritmos circadianos y sueño. Al finalizar este ensayo podremos evaluar la eficacia del tratamiento con melatonina en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Madrid, J.A. and M.A. Rol, eds. *Cronobiología básica y clínica*. Editec @Red, S.L. ed. 2006: Madrid. 860.
2. Winkler, B.S., et al., *Oxidative damage and age-related macular degeneration*. *Mol Vis*, 1999. 5: p. 32
3. Beatty, S., et al., *The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration*. *Surv Ophthalmol*, 2000. 45(2): p. 115-34.
4. Oveson, B.C., et al., *Constituents of bile, bilirubin and TUDCA, protect against oxidative stress-induced retinal degeneration*. *J Neurochem*, 2011. 116(1): p. 144-53.
5. Bailes, H.J. and R.J. Lucas, *Melanopsin and inner retinal photoreception*. *Cell Mol Life Sci*, 2010. 67(1): p. 99-111.
6. Foster, R.G., et al., *Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd)*. *Journal of Comparative Physiology A*, 1991. 169(1): p. 39-50.
7. Anderson, K.V. and W.K. O'Steen, *Black-white and pattern discrimination in rats without photoreceptors*. *Experimental Neurology*, 1972. 34(3): p. 446-454.
8. Ebihara, S. and K. Tsuji, *Entrainment of the circadian activity rhythm to the light cycle: Effective light intensity for a Zeitgeber in the retinal degenerate C3H mouse and the normal C57BL mouse*. *Physiology and Behavior*, 1980. 24(3): p. 523-527.
9. Poeggeler, B. and R. Hardeland, *Detection and quantification of melatonin in a dinoflagellate, Gonyaulax polyedra: solutions to the problem of methoxyindole destruction in non-vertebrate material*. *J Pineal Res*, 1994. 17(1): p. 1-1
10. Reiter, R.J., D.X. Tan, and L. Fuentes-Broto, *Melatonin: a multitasking molecule*. *Prog Brain Res*, 2010. 181: p. 127-51.
11. Rada, J.A. and A.F. Wiechmann, *Melatonin receptors in chick ocular tissues: implications for a role of melatonin in ocular growth regulation*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. 47(1): p. 25-33.
12. Lundmark, P.O., et al., *Role of melatonin in the eye and ocular dysfunctions*. *Vis Neurosci*, 2006. 23(6): p. 853-62.
13. Serle, J.B., et al., *Effect of 5-MCA-NAT, a putative melatonin MT3 receptor agonist, on intraocular pressure in glaucomatous monkey eyes*. *J Glaucoma*, 2004. 13(5): p. 385-8.
14. Pang, S.F. and D.T. Yew, *Pigment aggregation by melatonin in the retinal pigment epithelium and choroid of guinea-pigs, Cavia porcellus*. *Experientia*, 1979. 35: p. 231-233.
15. Brennan, R., J.E. Jan, and C.J. Lyons, *Light, dark, and melatonin: emerging evidence for the importance of melatonin in ocular physiology*. *Eye (Lond)*, 2007. 21(7): p. 901-8.
16. Redburn, D.A. and C.K. Mitchell, *Darkness stimulates rapid synthesis and release of melatonin in rat retina*. *Visual Neuroscience*, 1989. 3(5): p. 391-403.
17. Pierce, M.E. and J.C. Besharse, *Circadian regulation of retinomotor movements. I. Interaction of melatonin and dopamine in the control of cone length*. *J Gen Physiol*, 1985. 86(5): p. 671-89.
18. Pierce, M.E. and J.C. Besharse, *Melatonin and rhythmic photoreceptor metabolism: melatonin-induced cone elongation is blocked at high light intensity*. *Brain Research*, 1987. 405: p. 400-404.
19. Wiechmann, A.F., C.F. Chignell, and J.E. Roberts, *Influence of dietary melatonin on photoreceptor survival in the rat retina: an ocular toxicity study*. *Exp Eye Res*, 2008. 86(2): p. 241-50.
20. Wiechmann, A.F. and J.A. Rada, *Melatonin receptor expression in the cornea and sclera*. *Exp Eye Res*, 2003. 77(2): p. 219-25.
21. Besharse, J.C. and D.A. Dunis, *Methoxyindoles and photoreceptor metabolism: activation of rod shedding*. *Science*, 1983. 219: p. 1341-1343.

22. White, M.P. and L.J. Fisher, *Effects of exogenous melatonin on circadian disc shedding in the albino rat retina*. Vision Research, 1989. 29(2): p. 167-179.
23. Moreno, M.C., et al., *Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity*. FASEB J, 2005. 19(9): p. 1161-2.
24. Scher, J., et al., *All amacrine cells express the MT1 melatonin receptor in human and macaque retina*. Exp Eye Res, 2003. 77(3): p. 375-82.
25. Dubocovich, M.L., *Pharmacology and function of melatonin receptors*. FASEB Journal, 1988. 2: p. 2765-2773.
26. Adachi, A., et al., *The relationship between ocular melatonin and dopamine rhythms in the pigeon: Effects of melatonin inhibition on dopamine release*. Brain Research, 1999. 815(2): p. 435-440.
27. Ribelayga, C., Y.Wang, and S.C. Mangel, *A circadian clock in the fish retina regulates dopamine release via activation of melatonin receptors*. Journal of Physiology, 2004. 554(2): p. 467-482.
28. Dubocovich, M.L., *N-acetyltryptamine antagonizes the melatonin-induced inhibition of [3H]dopamine release from retina*. European Journal of Pharmacology, 1984. 105(1-2): p. 193-194.
29. Zmijewski, M.A., T.W. Sweatman, and A.T. Slominski, *The melatonin-producing system is fully functional in retinal pigment epithelium (ARPE-19)*. Mol Cell Endocrinol, 2009. 307(1-2): p. 211-6.
30. Liu, C., et al., *Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection*. Cell Tissue Res, 2004. 315(2): p. 197-201.
31. Sparrow, J.R., et al., *A2E-epoxides damage DNA in retinal pigment epithelial cells. Vitamin E and other antioxidants inhibit A2E-epoxide formation*. Journal of Biological Chemistry, 2003. 278(20): p. 18207-18213.
32. Siu, A.W., et al., *Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases*. J Pineal Res, 2006. 40(2): p. 101-9.
33. Lundmark, P.O., et al., *Melatonin in the eye: implications for glaucoma*. Exp Eye Res, 2007. 84(6): p. 1021-30.
34. Alarma-Estrany, P. and J. Pintor, *Melatonin receptors in the eye: location, second messengers and role in ocular physiology*. Pharmacol Ther, 2007. 113(3): p. 507-22.
35. Siu, A.W., R.J. Reiter, and C.H. To, *Pineal indoleamines and vitamin E reduce nitric oxide-induced lipid peroxidation in rat retinal homogenates*. J Pineal Res, 1999. 27(2): p. 122-8.
36. Marchiafava, P.L. and B. Longoni, *Melatonin as an antioxidant in retinal photoreceptors*. J Pineal Res, 1999. 26(3): p. 184-9.
37. Saenz, D.A., et al., *Effect of melatonin on the retinal glutamate/glutamine cycle in the golden hamster retina*. FASEB J, 2004. 18(15): p. 1912-3.
38. Liang, F.Q., et al., *Melatonin protects human retinal pigment epithelial (RPE) cells against oxidative stress*. Exp Eye Res, 2004. 78(6): p. 1069-75.
39. Guajardo, M.H., A.M. Terrasa, and A. Catalá, *Lipid-protein modifications during ascorbate-Fe<sup>2+</sup> peroxidation of photoreceptor membranes: protective effect of melatonin*. J Pineal Res, 2006. 41(3): p. 201-10.
40. Siu, A.W., R.J. Reiter, and C.H. To, *The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates*. J Pineal Res, 1998. 24(4): p. 239-44.
41. Peters, S., et al., *Melanin protects choroidal blood vessels against light toxicity*. Z Naturforsch C, 2006. 61(5-6): p. 427-33.
42. Ma, J., V.E. Shaw, and J. Mitrofanis, *Does melatonin help save dopaminergic cells in MPTP-treated mice? Parkinsonism Relat Disord*, 2009. 15(4): p. 307-14.
43. Masilamoni, J.G., et al., *The neuroprotective role of melatonin against amyloid beta peptide injected mice*. Free Radic Res, 2008. 42(7): p. 661-73.
44. Rosales-Corral, S.A., et al., *Alzheimer's disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin*. J Pineal Res, 2012. 52(2): p. 167-202.
45. Akbulut, K.G., B. Gonul, and H. Akbulut, *Exogenous melatonin decreases age-induced lipid peroxidation in the brain*. Brain Res, 2008. 1238: p. 31-5.
46. Lax, P., et al., *Circadian dysfunction in P23H rhodopsin transgenic rats: effects of exogenous melatonin*. J Pineal Res, 2011. 50(2): p. 183-91.

## Actividades de la asociación

### Jornada de Información sobre Retinosis Pigmentaria

Como cada año, tuvo lugar la Jornada de Información sobre Investigación, celebrada el 5 de diciembre del pasado 2015 en el pabellón de la Fundación ONCE en Sevilla, con numerosa asistencia de socios desde toda Andalucía.

Durante la Jornada, contamos con la intervención de D. Diego Delgado Díez, Vicepresidente Primero del Consejo Territorial de la ONCE en Andalucía, que expuso la labor que realiza el Consejo dentro de la ONCE.

Posteriormente tuvo lugar la intervención de la Doctora D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Elena Rodríguez González-Herreo, del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) y Premio FUNDALUCE 2014, que expuso su "Ensayo clínico en fase I-II de inyección intravítrea de células madre de médula ósea autólogas en pacientes con Retinosis Pigmentaria".



Inmediatamente después intervino el Doctor D. Francisco Díaz-Corrales, del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CA-BIMER), cuya exposición trató sobre "Terapia neuroprotectora en retinosis pigmentaria".

La Jornada generó gran interés entre los asistentes que participaron, planteando variadas cuestiones, respondidas de forma amena y personalizada.

Desde aquí queremos agradecer a los ponentes y las personas que asistieron su valiosa colaboración e interés, contribuyendo de forma activa en la difusión de información sobre aspectos relacionados con la retinosis pigmentaria y otras enfermedades de la retina.

### Representación Teatral en Granada

El pasado 7 de Noviembre, tuvimos la oportunidad de celebrar en Granada la representación de la obra de teatro "Cuatro corazones... en paro y retroceso" del grupo teatral de la ONCE Jacaranda, organizada por nuestro delegado en Granada, Enrique Pérez Montero, nuestra socia e integrante del grupo de teatro, Matilde Callejón y la ONCE, con la finalidad de recaudar fondos para la investigación de la Retinosis Pigmentaria.

La representación fue un éxito de asistencia y numerosas personas acudieron al Teatro Municipal del Zaidín, recaudándose alrededor de 2.000 euros para el fondo de investigación de la Asociación Andaluza de Retinosis Pigmentaria.

Agradecemos a nuestros colaboradores en Granada y a las personas asistentes su esfuerzo y aportación a favor de la investigación en retinosis pigmentaria.

# Estrategias de colaboración en las líneas de investigación



De izquierda a derecha: D. Germán López, Presidente de FARPE, AARPCC y vocal de FEDER y D. Sergio Barrera, Coordinador de FEDER en las Islas Canarias en la rueda de prensa en el Colegio de Médicos de Las Palmas de Gran Canaria presentando a los medios de comunicación la campaña de sensibilización para la celebración del Día Mundial de Enfermedades Raras.

**E**n el compromiso que tiene la Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de la Comunidad de Canarias (AARPCC) con los socios de nuestra comunidad y a escala nacional, informamos que el Protocolo de Distrofias Hereditarias de la Retina está actualmente activándose en diferentes comunidades del territorio nacional como son: Extremadura, Murcia, Valencia y Canarias. Además, el Protocolo ha entrado en la segunda revisión a través del Programa Asistencial del Servicio Canario de la Salud, con la finalidad de su distribución en los Centros de Referencia.

A finales del año 2015, la AARPCC, advirtiendo la escasa participación institucional y social sobre las patologías de enfermedades raras (ER) en la Comunidad de Canarias, fundó, junto a otras asociaciones de pacientes y familiares afectados por enfermedades poco frecuentes, el Grupo de Enfermedades Raras de Canarias (GERCAN) con el propósito de fomentar el intercambio de ideas y experiencias, cooperar con las instituciones públicas y privadas, con grupos sociales y, asociaciones afines. Este marco de colaboración permite a la AARPCC y a otras asociaciones promover la toma de conciencia individual y colectiva de las necesidades específicas de las personas afectadas por DHR-RP y ER.

Actualmente contamos con la colaboración de una trabajadora social que les atenderá los lunes,

miércoles, jueves y viernes de 09.00 a 13.00 horas en la sede de la asociación, en el teléfono 928 932 552 y correo electrónico [asociacion@canariasretinosis.org](mailto:asociacion@canariasretinosis.org).

Por último, informar a nuestros socios que estamos trabajando en la actualización de un nuevo sitio web: [www.canariasretinosis.org](http://www.canariasretinosis.org). Se trata de una plataforma fácil de navegar y totalmente accesible que les proporcionará la información más reciente sobre la investigación de la retina, el desarrollo de los ensayos clínicos y el acceso a las terapias emergentes, así como de las últimas noticias de desarrollo social para nuestra comunidad en las Islas Canarias.

## Nueva junta ejecutiva en la Asociación de Afectados por Retinosis Pigmentaria de la Comunidad Canaria

El pasado viernes 1 de abril de 2016, celebramos nuestra Asamblea General, con un importante aforo de socios. Se dio lectura a los distintos apartados que figuraban en el orden del día, finalizando con el nombramiento y presentación de los miembros de la nueva Junta Directiva de la A.A.R.P.C.C., aprobada por unanimidad.

Siendo un compromiso para la nueva Junta Directiva que todos puedan aportar sus iniciativas y propuestas para seguir impulsando la Asociación



en beneficio de los socios, actualmente estamos comprometidos en ampliar nuestras áreas de trabajo con nuevas perspectivas. Dando relevancia e impulso a las acciones sociales en atención y desarrollo de programas y talleres a los socios.

Se hizo un recuerdo especial a los compañeros salientes, agradeciéndoles su trabajo y su dedicación en estos años que pertenecieron a la Junta Directiva. De todas formas mostraron su compromi-

so de seguir participando en las distintas líneas de actuación de esta Asociación.

Estamos trabajando en la visibilidad de nuestra Asociación, para que se traduzca en que nos conozcan más en toda nuestra comunidad, continuando con el compromiso de facilitar la atención especializada en los departamentos implicados en nuestra patología en los Hospitales de Referencia de la red del Servicio Canario de la Salud.

## Castilla la Mancha en marcha

**E**n el transcurso de este primer trimestre de 2016 ya hemos concertado que nuestro Día Mundial se celebrará el próximo día 1 de Octubre, sábado, a las 11 horas en los Salones del Hotel San Antonio, sito en la misma calle de Albacete capital.

El lector pensará que hemos demorado nuestro Día pero esto tiene una explicación: Colabo-

ramos activamente con ONCE en todo lo que podemos, poniendo como muestra nuestra colaboración y asistencia a la XV Bienal de Música que organizó ONCE el día 3 de Marzo en el Teatro Circo de Albacete, donde pudimos deleitarnos con la voz prodigiosa de Coraluna, una afectada andaluza de Retinosis Pigmentaria que nos dejó un excelente sabor de boca a todo el pú-



blico del teatro, finalizando con la actuación de la Coral Allegro.

Ya en la edición anterior de nuestro Día Mundial (Septiembre 2015) contamos con la presencia de la plana mayor de ONCE en nuestro acto, posponiendo ellos su Día Regional de Castilla-La Mancha. Pues bien, ahora nos toca cederles el último sábado de Septiembre a ellos para que todos juntos nos podamos ir a celebrar el Día de la Región en Guadalajara, localidad que personalmente no conozco y que me encantará visitar con el colectivo de ONCE. Mi colectivo, tarde o temprano, pasa a engrosar las filas de ONCE por lo que para mí es primordial trabajar activamente con ellos.

La Conferencia del día 1 de Octubre la impartirá el Dr. D. Juan Manuel Lara Pradas, figura muy valorada en la Universidad de Salamanca, catedrático de Biología Celular del Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Tendrá el título: "Fotorreceptores: una historia natural y muchos cuentos científicos". Sin duda nos deleitará con su conferencia y desde aquí, le agradecemos que haya sido maestro de grandes especialistas en retina, que valoran a la Asociación y que nos hacen la vida cultural más agradable.

En escasos meses, la consideración con respecto a nuestro colectivo de discapacitados ha dado un giro radical e increíble. Hemos podido

erradicar la etiqueta que nos habían colgado, durante cuatro años, de ser una asociación de "mesa camilla" a ser solicitada nuestra asistencia y participación en cuantas reuniones regionales que se han ido desarrollando con la temática de enfermedades raras. Pues sí, estimado lector, somos RARITOS por nuestra prevalencia y no por ser una Asociación con la que no se ha contado para nada. La última convocatoria que se nos ha hecho ha sido la invitación a las I Jornadas de Encuentro sobre Enfermedades Raras en Castilla-La Mancha a celebrar en el Salón de Actos de la Consejería de Sanidad, auspiciados por la D.G. de Planificación, Ordenación e Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha, el próximo 6 de Abril y en la cual intentaremos hacer oír nuestro sentir. Asimismo se nos han requerido informes de nuestra Asociación para la misma D.G. que hemos cumplimentado con diligencia, debiendo destacar que se han iniciado, desde Castilla-La Mancha, contactos con otra Asociación de Enfermedades raras, en concreto la Asociación Nacional de Afectados por el síndrome de Mau-lido del Gato (Asimaga), cuya presidenta nacional, D<sup>a</sup> Josefina Porras Morales, nos ha solicitado información para hacerla llegar a sus asociados. Estos son detalles que nos animan y nos impulsan a seguir en la brecha a pesar de las adversidades que nos vamos encontrando.

## Nueva Junta Directiva en ACLARP



**E**l pasado día 23 de Enero de 2016 quedó constituida, en Valladolid, la nueva Junta Directiva de ACLARP en Asamblea Ordinaria. Tras tres años en los que una gestora, constituida por la antigua junta directiva, ha estado trabajando para la continuidad de la asociación, por fin se logró.

El acto se celebró en los salones cedidos por la ONCE, en la calle Muro, y contó con una buena representación de asociados de las diferentes provincias de toda la comunidad de Castilla y León.

En dicha asamblea se aprobaron las cuentas del año anterior y se hizo mención a la gran la-

bor desarrollada por D. Félix y D. José Luis al frente de la asociación. Son ya casi 25 años de trabajo totalmente altruista, lleno de ilusión y esperanza.

Tras este periodo de tiempo, D. José Luis continúa en su actividad de Secretario, y debo decir, que con gran acierto y diligencia.

En el mismo acto, la Dra. Elena Rodríguez, del hospital Virgen de la Arrixaca, tuvo la amabilidad de desplazarse desde Murcia hasta Valladolid para presentarnos su proyecto "Inyección intravitrea de células mononucleadas de médula ósea para el tratamiento de retinosis pigmentaria", premio FUNDALUCE 2015. Se trata de un en-

sayo clínico llevado a cabo con células madre del propio paciente, extraídas de su espalda, que tras un breve tratamiento de limpieza y agrupación de las mismas, se procede a inyectar en el vítreo del paciente voluntario. Los resultados, tras casi un año ya de tratamiento, son cuando menos esperanzadores, quedando demostrado que la técnica realizada es “factible y segura”. Las pruebas han revelado que los pacientes tratados pueden mejorar la visión. Quede claro que, según la investigación realizada, no se evita la ceguera, sino que se retarda la degeneración de la enfermedad.

Dentro de las acciones en las que ACLARP se encuentra inmersa, merece para nosotros especial mención un nuevo proyecto: MyEyes, desarrollado en Castilla y León. “MyEyes es el mejor ayudante para personas con ceguera total o parcial. Con ayuda de una pequeña cámara, MyEyes es capaz de describir todo aquello que te rodea: personas, objetos, lugares e incluso textos”.

Muy brevemente trataré de describirlo: Se trata de unas gafas que se usan como soporte para una pequeñísima cámara, mediante la cual, y con una breve conexión de consulta a través de INTERNET, puede leer textos (en las pruebas a las que hemos asistido, lee incluso textos manuscritos), describir objetos (hemos visto como es capaz de distinguir una lata de refresco de una de cerveza) e incluso personas.

Este proyecto tiene consideración de “low cost”, es decir, bajo coste.

ACLARP colabora en este proyecto, como entendemos que no podía ser de otra forma, tratando de aportar toda nuestra experiencia. Probaremos prototipos y aportaremos ideas de corrección. Una de nuestras peticiones ha sido la de distinguir colores y, según los investigadores, está conseguido. Estamos deseando probarlo.

Desde estas líneas os invitamos a descubrir el proyecto en “<http://myeyes.es/>”.

---

## Noticias de Cataluña

**E**l pasado diciembre, y como viene siendo habitual en nuestra Asociación, tuvieron lugar las conferencias científicas previas a los días navideños. En esta ocasión tuvimos la suerte de contar con el Dr. Javier Zarranz Ventura, de l’Institut Clínic d’Oftalmologia (ICOF), cuya ponencia fue: “Distrofias hereditarias de la retina: diagnóstico, seguimiento y nuevas líneas de investigación”. El Dr. Zarranz nos hizo una exposición, en la que nos detalló de manera muy didáctica lo que son las diferentes distrofias hereditarias de retina (DHR), como por ejemplo la Retinosis Pigmentaria, Stargardt, Distrofia de Conos y Bastones y Amaurosis Congénita de Léber.

Así mismo, informó sobre el estado de las líneas de investigación abiertas y posibilidades de tratamiento futuras de las citadas patologías. Posteriormente, la Sra. Ana González González, trabajadora Social de la ONCE Cataluña, nos habló sobre: “Recursos derivados del reconocimiento de la discapacidad”. Ana nos ilus-

tró sobre los derechos y ventajas a las que tienen acceso las personas con un grado de discapacidad reconocido.

Se trataron temas tan importantes como la obtención de la tarjeta de aparcamiento para personas con movilidad reducida, las reducciones en cuanto a la obtención de títulos de transporte público para el discapacitado y sus acompañantes, entre otros temas. Al finalizar, como siempre, se abrió un turno de preguntas que fueron amablemente atendidas por nuestros conferenciantes. Muchas gracias a todos por hacer de estas conferencias uno de los eventos más importantes de nuestra Asociación.

Creemos importante comentar también que nuestro asociado Marcos Bajo, junto con Minerva González, son deportistas con discapacidad visual y también son los artífices del proyecto “Muévete por los que no pueden”. El proyecto consiste en dar una Vuelta Solidaria



Foto  
Marcos Bajo  
y Minerva  
González

a España para dar a conocer las enfermedades raras (ER), animar a las personas con discapacidad a practicar deporte saludable, eliminar las barreras sociales y acercar a la población la realidad de los pacientes y familiares de ER. También pretende recaudar fondos para la continuidad de las investigaciones. El reto será realizar un recorrido por España en modalidad duatlón, en los que unirá las 15 Comunidades Autónomas Españolas de la península

ibérica, pasando por varias de sus capitales, en una ruta de cerca de 3.400 km. La ruta se iniciará en Madrid el 21 de abril y acabará en Barcelona el 18 de junio 2016. La vuelta puede ser seguida por Facebook y a través de su blog:  
<http://mueveteporlosquenopueden.blogspot.com.es/>  
<https://www.facebook.com/mMaueveteporlosquenopueden/>

## Noticias de Retina Comunidad Valenciana

**E**n el tiempo transcurrido desde nuestra última comunicación, aparte de haber retomado nuestra habitual comida navideña, que en los últimos años había sido sustituida por una convivencia otoñal, podemos decir que lo más relevante ha sido que nos haya tocado la lotería.

La terminación del gordo y la pedrea, en uno de los dos números que juega nuestra asociación, hicieron que pudiéramos repartir 6 euros por euro, un premio lo suficientemente jugoso

para que los socios hayan desfilado por nuestra sede a canjear sus papeletas, lo que nos ha dado la oportunidad de ver a muchos de ellos tras largo tiempo y, por qué no decirlo, actualizar los datos que de ellos teníamos.

Sin embargo también ha obligado a un gran esfuerzo a las trabajadoras de nuestra sede en Valencia, Guayar y Paquita, atendiendo a todos los que se han acercado y llevando el control de tanto dinero. Que todo haya salido bien es algo que les debemos a ellas.

Y de paso, gracias al premio, nos resarcimos en cierta medida del disgusto que nos proporcionó recibir la visita de los amigos de lo ajeno en nuestra sede de Valencia, aunque lo que no se nos va a quitar es el susto, afortunadamente fue cuando no había nadie.

Por supuesto, también queremos agradecer a aquellos que, pese a ser un dinerito, han decidido donarlo a la asociación y también a todos los que nos han ayudado a distribuir tanta lotería.

Queremos contaros que, en la sede de Valencia, se reúne cada dos semanas, un grupo de personas bajo la guía de Cynthia Pascual, pedagoga, animadora sociocultural y terapeuta ocupacional, que se dedica a hablar sobre aquello que rodea a la vivencia con la enfermedad en unas ocasiones, sobre las relaciones humanas en general en otras y sobre todo aquello que en un momento dado pueda preocupar a alguno de sus participantes. No se trata de un grupo de ayuda mutua, aunque en ocasiones pueda funcionar de igual manera, y si bien a veces se ponen muy serios, no faltan los momentos de esparcimiento. Así han sido varias las ocasiones que han ido de comida o merienda, han visitado algún museo e incluso tienen en perspectiva hacer alguna salida de senderismo.

Desde aquí queremos animar a nuestros socios, que estén interesados, a preguntar y ver si pueden incorporarse, sin duda les merecerá la pena.

El Patronato de la Fundación del Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe ha nombrado a José María Millán Salvador como nuevo director general del IIS La Fe.

Retina Comunidad Valenciana, que siempre ha tenido a "Chema" como incondicional colaborador y, sobre todo, como amigo, quiere felicitarle de corazón en nombre de todos los que hemos pasado por sus manos y hemos recibido sus explicaciones. Esperamos que este nuevo paso en su carrera sea venturoso y confiamos en seguir encontrando momentos, en la que va a ser una agenda repleta, para disfrutar de su persona.

## Nutracéuticos

La retinosis pigmentaria comprende un conjunto de degeneraciones retinianas hereditarias

caracterizadas principalmente por la pérdida de los fotorreceptores (bastones y conos) de la retina.

Los estudios en modelos animales y pacientes sugieren que los cambios metabólicos provocados por la degeneración de los bastones generan sustancias tóxicas como radicales libres de oxígeno (estrés oxidativo) que participarían en la progresión de la retinosis pigmentaria. Para hacer frente al estrés oxidativo las células disponen de una serie de moléculas que constituyen la maquinaria antioxidante endógena. El grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica del IIS-La Fe ha mostrado que los pacientes con retinosis pigmentaria tienen una disminución en la maquinaria antioxidante y marcadores elevados de estrés oxidativo, lo que sugiere que tienen menor capacidad para hacer frente al daño oxidativo. Asimismo han observado que los pacientes con mejor estado ocular antioxidante muestran mejor campo visual.

En vista de estos resultados se planteó un proyecto de investigación dirigido por la Dra. Regina Rodrigo del grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica. En dicho estudio se plantea el efecto de un cocktail de nutracéuticos antioxidantes sobre la función visual y la respuesta antioxidante. El cocktail de nutracéuticos ha sido diseñado por el Dr. José Miguel Soriano del Castillo de la Facultad de Farmacia (Universidad de Valencia) y miembro de la Unidad Mixta de Nutrición, Endocrinología y Dietética Clínica del IIS-La Fe. El estudio, que comenzó el año pasado y en el que participan hasta el momento 30 pacientes adultos afectados de retinosis pigmentaria, cuenta con la colaboración de los Dres. David Salom y Emilio González de los Servicios de Oftalmología y Electrofisiología del Hospital de Manises, de los farmacéuticos Eduardo López y Nieves Vila del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, la Dra. Cristina Martínez y Lorena Olivares del grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, Bianca Tabita Nutricionista y de la Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria Comunidad Valenciana (Retina CV). El proyecto ha contado con el apoyo económico del IIS-La Fe y la Universidad de Valencia para la fabricación inicial de las cápsulas (Programa VLC-Biomed-I). Actualmente está financiado por el Instituto de



Salud Carlos III y fondos FEDER. Queremos agradecer especialmente la colaboración y aceptación que está teniendo dicho estudio

no solo en los pacientes de la Asociación Retinológica CV sino de otras Asociaciones de pacientes de otras comunidades autónomas.

## Jornadas de "Retinosis Pigmentaria 2016."

**E**l 9 de Abril, la Asociación de Retinosis Pigmentaria Extremeña (ARPEX), celebró las Jornadas de "Retinosis Pigmentaria 2016" en el Hotel Ilunion Las Lomas de Mérida.

Queremos agradecer a D. José M<sup>a</sup> Valadés, Director del Hotel, y a la cadena hotelera del grupo empresarial ONCE: ILUNION Hotels, por habernos preparado y cedido gratuitamente uno de sus salones para poder llevar a cabo este acto tan importante.

Comenzamos haciendo un pequeño homenaje a nuestro Vicepresidente, Pedro Emilio Isidoro Pascual (Fallecido), trabajador incansable con esta Asociación desde 1992. Entregamos una placa conmemorativa a su mujer e hijo. Resultó un momento muy emotivo.

También recordamos a dos de nuestros socios fallecidos en este año (Alberto y Juliana)

A continuación celebramos la Asamblea de socios anual.

Hemos tenido una Charla/Coloquio, donde han participado:

D. Miguel Fernández Burriel, Genetista del Hospital de Mérida y gran colaborador nuestro: "Actualizaciones en distrofias de la retina"

Dr Maximo Guillén, que es Neurofisiólogo del Hospital Infanta Cristina de Badajoz, y nuevo colaborador de nuestro grupo, "Utilidad de la electrofisiología en las distrofias retinianas. ERG multifocal"

El Dr. Fernando Moras, Oftalmólogo del Hospital de Mérida, estuvo respondiendo a las preguntas de los presentes, en su calidad de Oftalmólogo.

Gracias a estos profesionales que han estado con nosotros.

Al final de las ponencias hemos tenido la gran oportunidad de que los profesionales nos resolvieran muchas de nuestras dudas e inquietudes.

La asistencia ha sido masiva, cerca de un centenar de personas, a pesar de lo dispersa que es Extremadura y los problemas que tenemos para desplazarnos por la lejanía, poca movilidad y escasos transportes públicos.

Se han desarrollado estas Jornadas en un clima muy acogedor y nos han resultado cortas, ya que necesitábamos más tiempo para contar nuestras experiencias, saber que no nos encontramos solos, sentirnos unidos y apoyados por profesionales, familia, amigos...

Hemos cerrado el acto con una Comida/Convivencia en la que hemos podido conocernos y apoyarnos mucho mejor.

No sólo formamos una Asociación, sino que nos hemos convertido en una gran familia a la que estamos muy orgullosos de pertenecer.

Tenemos que seguir luchando y conseguir que todas las personas que padezcan Retinosis Pigmentaria se unan a nosotros.

Extremadura ha demostrado una vez más que tenemos inquietudes y que decimos a gritos: "NECESITAMOS INVESTIGACIÓN Y UN CENTRO MULTIDISCIPLINAR DE REFERENCIA". Tenemos los recursos humanos, que son estos profesionales que nos apoyan y están con nosotros.



## Imparable RETIMUR

**E**l éxito de la XVII Jornada FARPE-FUNDA-LUCE el pasado octubre, con nuestra Asociación de Afectados de la Retina de Murcia (RETIMUR) como anfitriona, podía hacer pensar que 2016 iba a ser un año más tranquilo. Quien lo creyera así no conoce nuestra asociación.

La participación de RETIMUR en el Mercadillo Solidario de la Universidad de Murcia y la asistencia a la presentación del nuevo proyecto de Ley de Accesibilidad de la Región de Murcia, pusieron un magnífico broche a 2015,

el año de nuestras bodas de plata. Nuestro presidente ha colaborado en la elaboración de la Ley y acudió al acto en representación de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y como miembro de la Comisión de Accesibilidad del CERMI RM.

La agenda de RETIMUR, en especial la del presidente y la de nuestra trabajadora social, Carmen Gómez, ha sido frenética en este inicio de año. Ya en enero, David Sánchez, acompañó al presidente de FEDER, Juan Carrión, a la reunión con la directora general de Disca-

pacidad, Ana Guijarro, para reclamar la inmediata implantación de la tarjeta de estacionamiento en Murcia. Pocos días después, se celebró la inauguración de la nueva sede de FEDER en Murcia. La asociación volvió a montar su Librería Solidaria en la Feria de Voluntariado de la Universidad Católica San Antonio (UCAM). Este año contó con la colaboración del escritor Sergio Llanes y su editorial Dokusou, que donaron a RETIMUR parte de la recaudación de las ventas de la saga 'Las lágrimas de Gea'. El viernes 26 de febrero fue muy movido: por la mañana, nuestro presidente participó en la I Edición de los Diálogos de Investigación en Enfermedades Raras, organizados por la consejería de Sanidad.; al culminar el evento, David Sánchez se reunió con el concejal de Salud y Deporte de Murcia, Felipe Coello, al que le presentó la asociación; y por la tarde, asistió a la presentación del libro "FEDER, la fuerza del movimiento asociativo" en Totana.

La asociación comenzó marzo con el compromiso de la concejala de Tráfico de Murcia, María Dolores Sánchez Alarcón, de agilizar la aprobación de la tarjeta de estacionamiento. Y RETIMUR también estuvo presente en el acto central del Día Mundial de las Enfermedades Raras en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en Madrid, presidido por la Reina Doña Letizia. Unos días antes, se conmemoró este evento en Murcia. Nuestro presidente participó incluso en una tertulia en la emisora on-line ROM Murcia.

Tras el paréntesis vacacional, la apretada agenda de la asociación incluye, entre otras citas, la inauguración de nuestra nueva sede en pleno centro de Murcia y la celebración de la V Jornada Retina Murcia.

RETIMUR está imparable.

Andrés Torres García – Comunicación RETIMUR



"© Casa de S.M. el Rey".

# Revisión bibliografica

## Nuevos genes

Un equipo liderado por el Dr. Sheffield, en el Hospital for Sick Children de Toronto, ha publicado recientemente el caso de una niña de 17 años afecta de Síndrome de Bardet-Biedl, en el que el responsable es una mutación patogénica en homocigosis (p.Lys102ter) en el gen *C8orf37*, y que a pesar de ser una proteína ciliar, hasta ahora solo se había descrito como responsable de patologías autosómicas recesivas no sindrómicas, pero severas como la Retinosis pigmentaria 64 y distrofia de conos bastones16, y que se viene a unir a la lista de genes responsable de Bardet-Biedl, en este caso asignada como tipo 21 (1).

También, en la revista Plos One, un equipo de la UCLA en Estados Unidos, describe tras búsqueda mediante secuenciación exómica, una variante potencialmente patogénica, en una familia con pedigree sugerente de herencia AD (adRP). Los tres miembros afectados de la familia poseen una variante patogénica (p.Tyr90Cys) en el gen *ARL3*(2), no descrito anteriormente, pero que interactúa con RP2, un gen conocido causante de Retinosis ligada al cromosoma X. Parece, de todas maneras, que mutaciones en este gen no van a ser causa frecuente de RP, ya que un posterior cribado de otras 94 familias adRP resultó negativo. Para avalar la posible patogenicidad de *ARL3*, un equipo del Eye Research Institute de Rochester (EE UU), publica un artículo en el que mediante ensayos *in vitro* muestra que alteraciones en este gen alteran el tráfico de sustancias en el segmento exterior de los bastones, de la misma manera que ocurre con las mutaciones en *RP2*(3).

Un equipo internacional liderado por el Dr. Chan, del Baylor College of Medicine en Houston, han descubierto mutaciones en el gen *POMGNT1* en tres familias con RP autosómica recesiva (arRP)(4). Lo curioso del caso es que este gen tiene una actividad enzimática encargada de modificar ciertas proteínas, y que estaba descrito como causante de patología muscular y nerviosa. En este caso, las alteraciones encontradas pa-

recen actuar únicamente a nivel de la retina, sin alteraciones extraoculares. Este mismo grupo ha descrito, asimismo, otro gen *ADIPOR1* implicado en el transporte de ácidos grasos en la retina, en el que han descubierto una mutación patogénica en homocigosis (p.Gln11Argfs24ter) en un paciente con RP sindrómica. También han mostrado que ratones con alteraciones en el gen correspondiente, muestran un fenotipo similar al del paciente(5).

Un nuevo gen, *EXOSC2*, se ha asociado a RP sindrómica, caracterizada por RP, sordera, baja estatura, envejecimiento precoz, ligero retraso y apariencia característica. El equipo dirigido por el Dr. Rumo del Institut for Clinical Genetics de Dresde en Alemania, realizó análisis de exoma en tres pacientes con las características sindrómicas descritas, descubriendo en los tres casos mutaciones en el citado gen (6). La proteína codificada por *EXOSC2*, forma parte de un complejo (Exosoma RNA) encargado de procesar ARN y degradarlo, y curiosamente las características clínicas de los pacientes descritos no presentan semejanza con los que tienen mutaciones en otros componentes del complejo.

Asimismo, investigadores liderados por el Dr. Hamel, del Centro Nacional Francés de Investigación Genética de Enfermedades Sensoriales en Montpellier (Francia), han descubierto el gen causante de una distrofia retiniana característica de los habitantes de Martinica, que comienza sobre los 30 años y se manifiesta, entre otros síntomas, por rugosidades en el epitelio retiniano y la membrana de Bruch y que termina en Retinosis Pigmentaria. En una familia con tres generaciones y 18 miembros afectados, descubrieron la mutación p.Leu173Pro que segrega con la enfermedad(7) en el gen *MAPKAPK3*, que está implicado en respuestas al estrés celular y se expresa de manera muy relevante en el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Además, han demostrado que modelos de ratones mutados en el gen correspondiente, presentan alteraciones simi-

lares a las descritas en humanos en la membrana de Bruch.

Nuevamente por secuenciación de exoma, un grupo de investigadores liderados por el Dr. Epplen del Servicio de Genética Humana de la Universidad de Ruhr en Bochum (Alemania), acaban de describir en una familia de etnia turca una mutación responsable de su arRP que es un cambio en homocigosis (p.Asp295Asn) en el gen *AGBL5*. Mediante estudios de proteína y ARN se ha visto que *AGBL5* se expresa en retina humana y de ratón además de en otros órganos. Ésto lo convierte en candidato a gen causante de RP en estos pacientes, aunque recomiendan más estudios para confirmar su patogenicidad(8).

De nuestra lista tendremos que dar de baja a *OR2W3*, que había sido descrito por Li y colaboradores (del que hablamos en el número anterior de la revista), ya que un trabajo reciente hace hincapié en la precaución que hay que tener al informar mutaciones obtenidas de estudios genómicos como causantes de enfermedades sin tener en cuenta las frecuencias de la enfermedad y las frecuencias asociadas a las distintas variantes. Según Sharon, Kimchi y Rivolta, autores del estudio: "La variante descrita no fue comparada frente a las bases públicas de secuenciación exómica, que indicaban que la mutación p.R142W está presente en aproximadamente 1 en 6500 individuos control, por lo que si fuese patogénica, ella sola sería responsable del doble de todas la adRP del mundo y de unos 2/3 del total de las RP (incluidas AR, AD y XL)". Los autores sugieren un cuidadoso examen de las variantes obtenidas antes de clasificarlas como patogénicas tanto en RP como en otras enfermedades (9).

### Actualización en Tratamiento

#### ARGUS II

Dedicamos un epígrafe completo al ARGUS II porque hay bastante literatura publicada sobre la evolución, eficacia, y aspectos de la vida en pacientes con el implante, así que merece mencionar:

- Trabajos que valoran la utilidad del uso de la autofluorescencia para detectar y

posicionar tanto el implante como el cableado y seguir así su evolución en el tiempo, colocación del cable y el implante, desplazamientos, etc.

- La posibilidad de obtener imágenes de Resonancia Magnética, tanto estructural como funcional, en los pacientes con implantes y su utilidad en la evaluación de la funcionalidad del implante.

- La posibilidad de aumentar la resolución espacial en los implantes epiretinianos, como el ARGUS II, mediante el aumento de la duración de los pulsos de estímulo, lo que se llevaría a cabo como mejora en los siguientes modelos de implantes.

- El uso de terapia farmacológica combinada con el uso de las prótesis para mantener la vitalidad de las células de la retina que puedan responder al estímulo del implante.

- Se ha realizado un estudio funcional de 26 pacientes después de llevar el implante puesto una media de 3 años, se valoró mediante un test completo de 35 tareas en las que se evaluaba la orientación visual, la movilidad visual, los aspectos de la vida diaria, y la interacción con las otras personas. De las 35 tareas, 24 les fue más fácil de realizar con el aparato encendido (69%) y en general, en los cuatro dominios visuales estudiados, todas eran realizadas significativamente mejor con el aparato encendido (10).

- Se han realizado electroretinogramas y estudio de la respuesta pupilar en tres pacientes con el implante, obteniéndose respuestas variables y con artefactos debidos al implante, que en algunos casos han podido ser resueltos mediante algunas técnicas. Como la amplitud de la respuesta en el ERG se correlaciona bien con la intensidad del estímulo y la respuesta de la pupila, ello nos permite pensar en el uso futuro tanto de la ERG como la pupilografía como tests diagnósticos de la funcionalidad del implante (11).

Los éxitos en los pacientes implantados ha animado a un grupo de investigadores australianos a proponer el uso de implantes

periféricos, no centrales como el ARGUSII, en pacientes con restos visuales centrales, de manera que aumenten el campo de visión en estos pacientes. En un estudio simulado con realidad virtual realizado por los autores, se asoció el uso del posible implante periférico con una reducción del 42,1% en el balanceo de la cabeza para comprobar los obstáculos, del 30% en el balanceo del cuerpo, y un 40% en las paradas para rodear obstáculos. Ellos sugieren más investigaciones en vista de los posibles beneficios del uso de los implantes, no solo en pacientes absolutamente ciegos, sino también en aquellos con restricción importante del campo visual, con lo que se aumentaría el número de pacientes a los que se les podría aplicar esta técnica(12).

### Terapias emergentes

- Hay dos propuestas de hospitales chinos: El potencial uso del hidrógeno como nueva estrategia terapéutica frente a la degeneración de los fotorreceptores, producida por radicales libres, por su conocida capacidad de neutralizar su citotoxicidad de una manera selectiva. Igualmente se propone el uso de antocianinas (pigmentos de las plantas que le dan los colores vivos rojos y azulados a hojas, flores y frutos) por su capacidad antioxidante. También hay propuestas para tratamiento mediante acupuntura (Sin comentarios).
- Fotobiomodulación, que es una terapia basada en láseres de bajo nivel, con un coste bajo y algunos resultados, aunque ha de evaluarse todavía con más estudios ya que promete resultados en muchos campos y muchas enfermedades a la vez, lo que realmente es algo que hace pensar en las terapias milagro. El tiempo y los acontecimientos nos irán diciendo (13).

### Terapia Farmacológica

Cabe destacar los siguientes estudios en curso:

- Tratamiento con Ácido Carnósico para disminuir el deterioro de fotorreceptores en modelo de ratón rd10.

- Uso de la estimulación del receptor 5 metabotrópico del Glutamato, mediante DHPG, se ha demostrado promueve la proliferación de células progenitoras de la retina en ratas.
- Ensayo en fase clínica 1 del factor de crecimiento neural NGF, mediante la administración en gotas oculares en 8 pacientes con RP avanzada, para valorar la seguridad, en la Policlínica Gemelli de Roma. Como efecto secundario sólo se observó irritación local transitoria en la cornea.
- Ensayo en fase clínica 1 del tratamiento con QLT091001 para RP debida a mutaciones en RP65, multicéntrico en EEUU y Canadá.
- Ensayo preclínico de Zeaxantina y Luteína.

### Terapia Génica

- Fase I de ensayo clínico de tratamiento de RP producida por mutaciones en MERTK mediante inyección subretiniana de vector en adenovirus. Estudio de seguridad en 6 pacientes de 16 a 54 años de edad, con un seguimiento de dos años, con aceptable perfil de seguridad.
- Tratamiento mediante inyección intravítrea de un vector que sobre expresa melanesia en modelo de ratas RCS. Muestra una mejora significativa a la respuesta a la luz en test de estímulo de flash y ERG, por lo que se demuestra que dicho tratamiento sirve para retrasar la pérdida de la función visual.
- Corrección de mutaciones mediante el complejo CRISPR/Cas9, un novedoso y eficiente método de edición y corrección del genoma. El uso de dicha tecnología ha permitido corregir en un ensayo realizado con células madre inducidas (iPSC) derivadas de fibroblastos de un paciente con RP, la corrección de la mutación en un 13% de las copias del gen en un ensayo realizado por Basuk y cols. en la Universidad de Iowa (EE UU) (14). En otro ensayo realizado por el equipo del Dr. Wang en un modelo de adRP en ratas, en la Universidad de Harvard, una simple inyección subretiniana bastó para eliminar el alelo mutado en un 33-38% de los alelos,

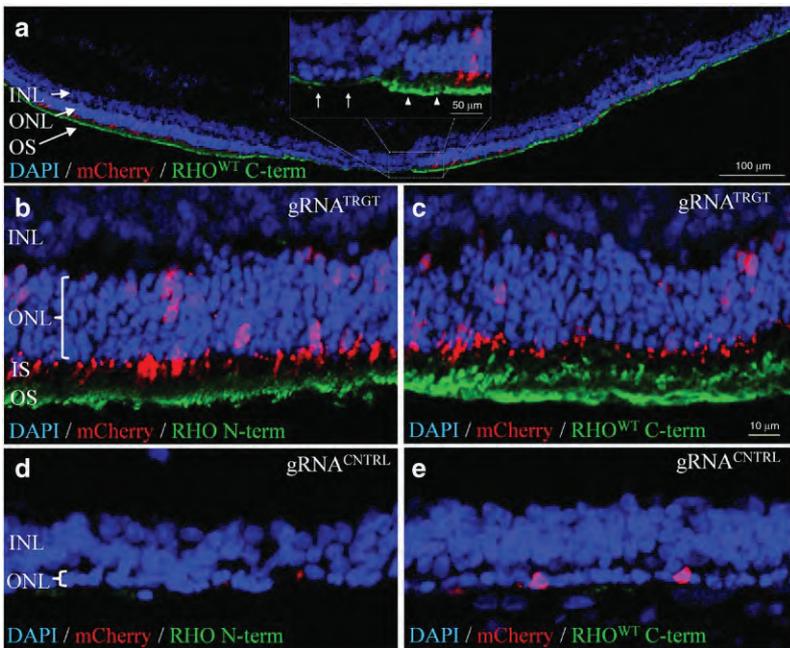
dejando sin alterar el normal, lo que previno en esas zonas la degeneración retiniana, y mejoro la función visual (15) (Figuras 1 y 2).

• Un nuevo método de transporte de genes con nanopartículas se ha ensayado con éxito en el tratamiento de una rata modelo de RP en la universidad de Carolina del Norte. Se ha visto que la inyección da lugar a niveles adecuados de la proteína codificada por el ADN transportado, pero que disminuyen con el tiempo, siendo inferiores al 10% al cabo de 8 meses de la inyección. La disminución es debida a la actuación de mecanismos epigenéticos que producen el silenciamiento de los genes introducidos y que se sabe ocurre también en los genes introducidos en vectores, pero que no ocurren si se introduce el ADN con su estructura natural, es decir, con intrones, lo que abre nuevas vías a explorar en las que los ADNs introducidos como tratamiento puedan mantenerse activos durante largos periodos de tiempo(16).

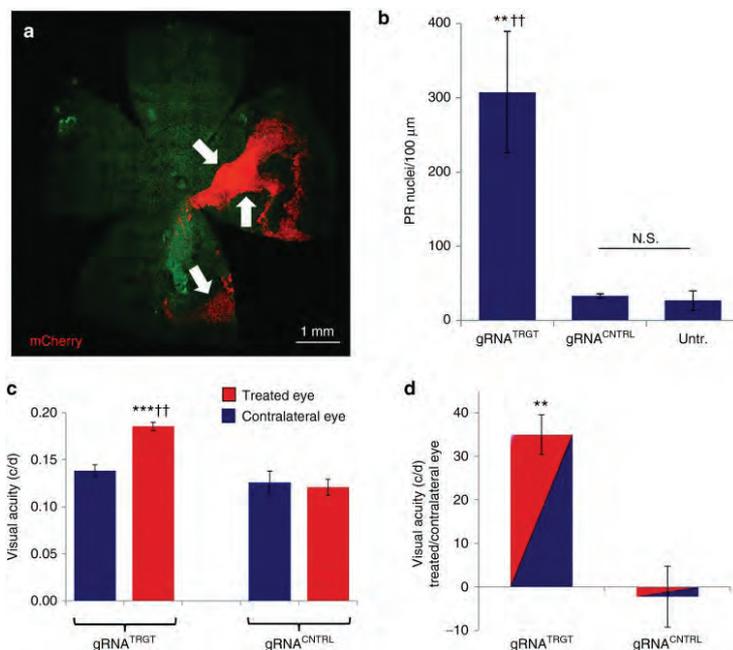
### Terapia celular

• El Tratamiento de ratas RCS modelo de RP con una inyección subretiniana de células de cordón umbilical humanas ha mostrado que preserva su función visual, aunque el mecanismo no estaba claro. Un trabajo realizado en colaboración de las universidades de Miami y San Diego (EEUU), ha demostrado que el efecto es debido al estímulo de la función fagocítica de los células del EPR, debido a factores neurotróficos y de opsonización liberados por las células del cordón umbilical(17).

• Y como guinda del pastel, tenemos el nuevo trabajo de Y. Sasai, sí, el mismo que cultivó retinas con su cúpula completa en 3 dimensiones en el laboratorio. Pues ha ido a más y después de trasplantar con éxito las retinas cultivadas en el laboratorio, en ratas, en un nuevo artículo que se publica en enero de este año en PNAS, muestra un ensayo con modelos de primates de degeneración retiniana en los que trasplanta retinas cultivadas, mostrando como esta retina trasplantada crea conexiones sinápticas con la retina del huésped y empieza a



**Imagen de retina donde se ha eliminado el alelo mutado mediante el uso del complejo CRISP/Cas9. B y c: retina tratada. D y e: retina sin tratar (Ref. 15).**



**Rescate de fotorreceptores con el tratamiento. a: Distribución del vector. b: Sección de zonas tratadas y sin tratar. c: Agudeza visual. d: Porcentaje de incremento de agudeza visual (Ref. 15).**

generar nuevas células que se diferencian en los distintos tipos celulares, incluyendo conos y bastones, que a su vez desarrollan capas externas perfectamente organizadas(18). Este señor lleva un buen camino para el Nobel de Medicina... que siga por ese camino.

### Bibliografía seleccionada

1. Hum Mol Genet. 2016 Mar 22. pii: ddw096. Mutations in C8ORF37 cause Bardet Biedl syndrome (BBS21).

2. PLoS One. 2016 Mar 10;11(3):e0150944. doi: 10.1371/journal.pone.0150944. eCollection 2016. De Novo Occurrence of a Variant in ARL3 and Apparent Autosomal Dominant Transmission of Retinitis Pigmentosa.

3. Hum Mol Genet. 2016 Mar 2. pii: ddw077. ARL3 regulates trafficking of prenylated phototransduction proteins to the rod outer segment.

4. Hum Mol Genet. 2016 Apr 15;25(8):1479-88. doi: 10.1093/hmg/ddw022. Mutations in POMGNT1 cause non-syndromic retinitis pigmentosa.

5. Hum Mutat. 2016 Mar;37(3):246-9. doi: 10.1002/humu.22940. ADIPOR1 Is Mutated in Syndromic Retinitis Pigmentosa.

6. J Med Genet. 2016 Feb 3. pii: jmedgenet-2015-103511. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103511. Mutations in EXOSC2 are associated with a novel syndrome characterised by retinitis pigmentosa, progressive hearing loss, premature ageing, short stature, mild intellectual disability and distinctive gestalt.

7. Hum Mol Genet. 2016 Mar 1;25(5):916-26. doi: 10.1093/hmg/ddv624. A dominant mutation in MAPKAPK3, an actor of p38 signaling pathway, causes a new retinal dystrophy involving Bruch's membrane and retinal pigment epithelium.

8. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Dec 1;56(13):8045-53. doi: 10.1167/iovs.15-17473. Exome Sequencing Reveals AGL5 as Novel Candidate Gene and Additional Variants for Retinitis Pigmentosa in Five Turkish Families.

9. Ophthalmic Genet. 2016 Feb 18:1-3. OR2W3 sequence variants are unlikely to cause inherited retinal diseases.

10. Clin Exp Optom. 2016 Jan 24. doi: 10.1111/cxo.12359. An analysis of observer-rated functional vision in patients implanted with the Argus II Retinal Prosthesis System at three years.

11. Doc Ophthalmol. 2016 Feb;132(1):1-15. doi: 10.1007/s10633-015-9522-x. Electrically evoked electroretinograms and pupil responses in Argus II retinal implant wearers.

12. J Neural Eng. 2016 Apr;13(2):026022. doi: 10.1088/1741-2560/13/2/026022. Assistive peripheral phosphene arrays deliver advantages in obstacle avoidance in simulated end-stage retinitis pigmentosa: a virtual-reality study.

13. Photomed Laser Surg. 2016 Mar;34(3):93-101. doi:10.1089/pho.2015.4015.

"Quantum Leap" in Photobiomodulation Therapy Ushers in a New Generation of Light-Based Treatments for Cancer and Other Complex Diseases: Perspective and Mini-Review.

14. Sci Rep. 2016 Jan 27;6:19969. doi: 10.1038/srep19969. Precision Medicine: Genetic Repair of Retinitis Pigmentosa in Patient-Derived Stem Cells.

15. Mol Ther. 2016 Mar;24(3):556-63. doi: 10.1038/mt.2015.220. In Vivo CRISPR/Cas9 Gene Editing Corrects Retinal Dystrophy in the S334ter-3 Rat Model of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa.

16. FASEB J. 2016 Mar;30(3):1076-86. doi: 10.1096/fj.15-280511. Nanoparticle-mediated rhodopsin cDNA but not intron-containing DNA delivery causes transgene silencing in a rhodopsin knockout model.

17. Stem Cells. 2016 Feb;34(2):367-79. doi: 10.1002/stem.2239. Human umbilical tissue-derived cells rescue retinal pigment epithelium dysfunction in retinal degeneration.

18. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jan 5;113(1):E81-90. doi: 10.1073/pnas.1512590113. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal tissue in two primate models of retinal degeneration.



### **FARPE: Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España**

C/ Montera, 24 - 4ºJ 28013 Madrid. Tel. 915 320 707- Fax: 915 222 118

E-mail: [farpe@retinosisfarpe.org](mailto:farpe@retinosisfarpe.org) Web: [www.retinosisfarpe.org](http://www.retinosisfarpe.org)

Presidente: Germán López Fuentes



### **Fundaluce: Fundación Lucha Contra la Ceguera**

C/ Montera, 24 - 4ºJ 28013 Madrid Tel. 915 320 707- Fax: 915 222 118

E-mail: [fundaluce@retinosisfarpe.org](mailto:fundaluce@retinosisfarpe.org) Web: [www.retinosisfarpe.org](http://www.retinosisfarpe.org)

Presidente: Germán López Fuentes



### **Retina International**

Ausstellungsstrasse 36, CH-8005 Zürich (Suiza)

Tel.: +41 (0)44 444 10 77 Fax: +41 (0)44 444 10 70

E-mail: [cfasser@e-link.ch](mailto:cfasser@e-link.ch) Web: [www.retina-international.org](http://www.retina-international.org)

Presidenta: Christina Fasser



### **Asociación Andaluza de Retinosis Pigmentaria (AARP)**

Resolana, 30 (Edif. ONCE) 41009 Sevilla

Tel.: 954 901 616 - Ext. 351 - Directo 954 370 042

E-mail: [asociación@retinaandalucia.org](mailto:asociación@retinaandalucia.org) Web: [www.retinaandalucia.org](http://www.retinaandalucia.org)

Presidente: Audifacio Reyes Fálder



### **Asociación Aragonesa de Retinosis Pigmentaria**

Paseo Echegaray y Caballero, nº 76 CP 5003 Zaragoza

Teléfono: 976282477

E-mail: [mtmelero@gmail.com](mailto:mtmelero@gmail.com)

Presidente: José LuíS Catalán Sanz



### **Asociación de afectados por Retinosis Pigmentaria de la Comunidad Canaria (AARPCC)**

Avda. Primero de Mayo, 10 (Edif. ONCE)

35002 Las Palmas de Gran Canaria

Tel.: 928 932 552/ Móvil: 650 883 390 - Fax: 928 364 918

E-mail: [asociacion@canariasretinosis.org](mailto:asociacion@canariasretinosis.org) y [german@canariasretinosis.org](mailto:german@canariasretinosis.org)

Web: [www.canariasretinosis.org](http://www.canariasretinosis.org)

Presidente: Germán López Fuentes



### **Asociación de Castilla-La Mancha de Retinosis Pigmentaria**

Centro Municipal de Asociaciones. C/ Doctor Fleming 12-2º

02004 Albacete Tel.: 967 221 540

E-mail: [manchega81@hotmail.com](mailto:manchega81@hotmail.com)

Presidenta: Concepción Gómez Sáez

## Asociación Castellano Leonesa de Afectados por Retinosis Pigmentaria (ACLARP)

C/ Dos de Mayo, 16, Pasaje de la Marquesina (Edif. ONCE)  
47004 Valladolid Tel.: 983 394 088 Ext 117/133 Fax. 983 218 947  
E-mail: [frbarcenilla@gmail.com](mailto:frbarcenilla@gmail.com)  
Presidente: Alfredo Toribio García



## Associació d'afectats per Retinosis Pigmentaria de Catalunya (AARPC)

C/ Sepúlveda, 1, 3ª Planta (Edif. ONCE) 08015 Barcelona  
Tel.: 932 381 111 E-mail: [aarpc88@virtualsd.net](mailto:aarpc88@virtualsd.net) Web: [www.retinosiscat.org](http://www.retinosiscat.org)  
Presidente: Jordi Pala Vendrell



## Asociación Extremeña de Retinosis Pigmentaria (AERP)

C/ Alhucemas, 44, 06360 Fuente del Maestre - Badajoz  
Tel.: 659 879 267  
Presidenta: Purificación Zambrano Gómez  
E-mail: [retinosis.extremadura@hotmail.com](mailto:retinosis.extremadura@hotmail.com)



## Asociación Gallega de Afectados por Retinosis Pigmentaria (AGARP)

Teléfono provisional 915 320 707  
Presidenta: Rocío Barral



## RETIMUR - Asociación de Afectados de Retina de la Región de Murcia

Centro Cultural de Churra. C/Mayor, 22  
30110 Churra. Murcia  
Tel. 672 347 282  
E-Mail: [info@retimur.org](mailto:info@retimur.org)  
Web: <http://www.retimur.org>  
Presidente: David Sánchez González



## Retina Comunidad Valenciana

Avda. Barón de Cárcer, 48 - 7º-J, 46001 Valencia  
Teléfono/Fax: 963 511 735 Móvil: 608 723 624  
E-mail: [info@retinacv.es](mailto:info@retinacv.es) Web: [www.retinacv.es](http://www.retinacv.es)  
Presidenta: María de la Almudena Amaya Rubio



## Asociaciones en Latinoamérica

### Fundación Argentina de Retinosis Pigmentaria

San Lorenzo 4082000 San Miguel de Tucumán, Tucumán-Argentina  
Tel./Móvil: 54 381 4353747 54 381 154642547 E-mail: [retinosisp@hotmail.com](mailto:retinosisp@hotmail.com)  
Presidente: Francisco Albarracín





**Fundaluce**

FUNDACIÓN LUCHA CONTRA LA CEGUERA



**“Haz lo imposible posible”,  
ayúdanos a investigar.**