

Terapias para las distrofias retinianas

Victoria Maneu.

Universidad de Alicante. España.

Las distrofias de la retina comprenden un conjunto de enfermedades degenerativas que producen una pérdida progresiva de visión y ceguera. Entre ellas se encuentran la retinosis pigmentaria, la amaurosis congénita de Léber o la enfermedad de Stargardt entre otras. En conjunto, la prevalencia de las distrofias retinianas es de un caso cada 3000 individuos, lo que las clasifica como enfermedades raras, aunque si consideramos cada una de ellas por separado, la mayoría son extremadamente raras. Clínicamente, la afectación de los pacientes es variable, con formas de desarrollo temprano o tardío y progresión rápida o lenta. De momento, el origen de esta variabilidad clínica todavía se desconoce. Se puede dar el caso de que de dos miembros de una misma familia con una misma mutación génica, uno presente síntomas tempranos y evolucione a ceguera y el otro tarde años en desarrollar la enfermedad.

Todas las distrofias retinianas tienen un origen genético y hasta la fecha se conocen centenas de mutaciones implicadas. Siendo la causa genética, evidentemente las esperanzas terapéuticas están puestas en la terapia génica para reemplazar la mutación que origina cada enfermedad. En los casos en los que la enfermedad esté avanzada, la solución pasaría por recurrir a la terapia celular, trasplantando al paciente células que reemplacen la función visual perdida. Actualmente la única distrofia para la que existe un tratamiento génico aprobado por las agencias reguladoras de distintos países es la amaurosis congénita de Leber debida a variantes bialélicas en el gen RPE65. Las terapias basadas en edición génica o reemplazo celular tienen que superar todavía muchos retos para llegar con éxito a la clínica. Las herramientas de edición génica, como CRISPR/Cas utilizadas para corregir errores genéticos

necesitan, por ejemplo, evitar la respuesta inmune del paciente. En el caso de tratamientos que impliquen el uso de células madre, se debe garantizar la funcionalidad de las células trasplantadas en el receptor, incluyendo el establecimiento preciso de la conectividad sináptica y los contactos celulares, que consigan un procesamiento preciso de las imágenes. Otra aproximación terapéutica es la optogenética, que intenta transformar algunas de las células no fotosensibles que todavía mantenga la retina del paciente, en células sensibles que puedan captar la señal luminosa. Para ello, se necesita encontrar vectores apropiados para la administración y expresión de pigmentos fotosensibles en los tipos de células adecuados, evitando el rechazo inmunológico de los sistemas de vectores. El futuro es alentador, pero no parece que vayamos a encontrar una solución inmediata. Mientras estas técnicas se desarrollan, la farmacoterapia dirigida proteger las neuronas puede aportar una solución que al menos retrase el inicio o frene el desarrollo de la enfermedad.

Todas las distrofias de la retina, al igual que el resto de las enfermedades neurodegenerativas, tanto de la retina (como la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética o el glaucoma) como del resto del sistema nervioso central (la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, o la esclerosis lateral amiotrófica entre otras), tienen en común los mecanismos moleculares que están implicados en el desarrollo de la enfermedad y la muerte celular. El estrés oxidativo y la neuroinflamación tienen un papel fundamental y se asocian a la progresión de la degeneración. La retina es un tejido sometido a un alto grado de estrés oxidativo. Los fotorreceptores tienen una alta actividad metabólica y un gran consumo de oxígeno, que conlleva una alta producción de especies

reactivas del oxígeno, que terminan desbordando la capacidad antioxidante del tejido del paciente y dañando las células. La microglía, las células de Müller y los astrocitos, cuando se activan en las fases iniciales de la enfermedad, secretan citoquinas proinflamatorias que terminan incrementando el estado inflamatorio y empeorando la progresión de la enfermedad. Actuar sobre alguno o algunos de las decenas de mediadores implicados en el proceso degenerativo puede proteger a las neuronas y retrasar el avance de la enfermedad y la pérdida de funcionalidad. De momento no conocemos la contribución de cada factor al progreso de la enfermedad, ni si hay algún mediador clave o un conjunto de ellos que, en caso de alcanzar un nivel crítico, supongan un punto de inflexión o un factor decisivo para el inicio de la degeneración o para su empeoramiento. Más bien parece que sea el equilibrio del conjunto de factores el que va a decidir el destino de la progresión de la enfermedad. El uso de factores neurotróficos, agentes antioxidantes, antiinflamatorios y antiapoptóticos, aparece actualmente como la mejor opción terapéutica para frenar la progresión hacia la ceguera. Teniendo en cuenta que las terapias dirigidas a una única diana no han resultado muy eficaces hasta ahora para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas en general, es posible que una terapia multidiana resulte también más eficaz en estos casos, como ocurre en enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, el cáncer o el SIDA.

Mantener la retina sana el mayor tiempo posible tendrá también otras ventajas, ya que puede determinar el éxito posterior de la terapia génica o los trasplantes de células. Proporcionar un entorno sano puede aumentar la probabilidad de éxito de un trasplante celular si llega la oportunidad. Además, la administración de factores neuroprotectores puede ayudar al mantenimiento de funciones no visuales de la retina, como el control de los ritmos circadianos, lo que también repercute en mejorar la calidad de vida del paciente.

Por otra parte, también hay que tener en cuenta la implicación que pueden tener en el éxito de la terapia farmacológica de las distrofias retinianas los avances en tecnología farmacéutica, en campos como la encapsulación de fármacos en nanopartículas, los hidrogeles o la síntesis de nuevos materiales. Todos estos recursos pueden mejorar enormemente las posibilidades de éxito terapéutico. En este sentido, sirva como ejemplo la administración de implantes encapsulados de factores neurotróficos como el factor neurotrófico ciliar que se está ensayando para otras enfermedades neurodegenerativas de la retina.

Los ensayos clínicos nos informarán sobre la eficacia de la terapia farmacológica. En este sentido, hay que tener en cuenta que las distrofias hereditarias de la retina se enfrentan a diversos problemas en los ensayos, como son el número limitado de pacientes afectados, la variabilidad fenotípica, la larga duración de los ensayos en el caso de enfermedades de progresión lenta, la necesidad de limitar las pruebas para evitar el abandono por parte del paciente o la variabilidad de los datos obtenidos a partir de pacientes que tienen una función visual limitada y variable.

El hecho de que muchas de estas enfermedades comienzan en la infancia, con las consideraciones éticas que conlleva la inclusión de pacientes pediátricos en los ensayos clínicos, dificulta también los estudios. Otra cuestión relevante es el hecho de que las métricas de uso común utilizadas en los ensayos clínicos, como la agudeza visual corregida o los cambios del campo visual y que son útiles para otras enfermedades como el glaucoma o la degeneración macular asociada a la edad, no resultan útiles para pacientes con distrofias retinianas, que tienen usualmente valores demasiado bajos. En estos pacientes hay que buscar otros parámetros que resulten más útiles, como la capacidad de adaptarse a un entorno determinado. Sería deseable pues avanzar en el diseño de ensayos específicos para estas enfermedades.

Las distrofias retinianas son enfermedades enormemente incapacitantes, que producen un efecto dramático en los pacientes y en sus familias y encontrar una terapia eficaz es un reto que tenemos que afrontar para mejorar la calidad de vida. De momento, a la espera de futuras terapias que están en desarrollo, la neuroprotección parece ser nuestra mejor opción para retrasar la progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leroy BP, Daly A, Héon E, Sahel JA, Dollfus H; IRD Study Group. Therapies for Inherited Retinal Dystrophies: What is Enough? *Drug Discov Today*. 2024 Sep;29(9):104095. doi: 10.1016/j.drudis.2024.104095. Epub 2024 Jul 9. PMID: 38992419.
2. Maneu V, Lax P, Cuenca N. Current and future therapeutic strategies for the treatment of retinal neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2022 Jan;17(1):103-104. doi: 10.4103/1673-5374.314305. PMID: 34100441; PMCID: PMC8451557.
3. Maneu V, Lax P, De Diego AMG, Cuenca N, García AG. Combined drug triads for synergic neuroprotection in retinal degeneration. *Biomed Pharmacother*. 2022 May;149:112911. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112911. Epub 2022 Apr 4. PMID: 36068774.