

observados en el paciente debido a que los órganos diana de las mutaciones mitocondriales son aquellos con una mayor demanda de energía, como son ojos, cerebro, músculo, etc. Esta nueva mutación se añade a la corta lista de mutaciones en el gen MT-CO2 que codifica para las subunidades mitocondriales del complejo IV de la citocromo oxidasa.

Un grupo Multinacional dirigido por el Dr. Cremers de la Universidad de Nijmegen en Holanda, ha identificado un nuevo gen como la causa de DRAR que puede asociarse a coloboma. Se basaron en un grupo de 7 pacientes de 4 familias no relacionadas de los que 3 pacientes presentaban pseudocoloboma macular bilateral de inicio precoz (Pierrache y cols, 2017). En estos pacientes se realizó un estudio de búsqueda de homocigosidad y secuenciación masiva de Exoma en 5 probandos y dos miembros no afectados para dilucidar la causa genética subyacente, y análisis oftalmológico exhaustivo en todos los miembros de la familia, incluyendo ERG, OCT, autofluorescencia, agudeza y campo visual y fotografía de fondo de ojo. Se encontraron 7 mutaciones responsables de la patología de los pacientes en el gen IDH3A, que se describe por tanto como nuevo gen responsable de DRAR, asociado a coloboma en algunos casos. De hecho, en dos hermanos con el mismo par de mutaciones uno presentaba coloboma y otro no, por lo que todavía hay que ser cautos a la hora de asignar una correlación genotipo-fenotipo en estos pacientes.

### REFERENCIAS

- Baranov y cols. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017 Jun;33(5):412-422.
- Fernández-Sánchez y cols. *PLoS One.* 2017 May 25;12(5):e0177998.
- Flamery y Konieczka. *EPMA J.* 2017 May 22;8(2):75-97.
- Jones y cols. *Mol Vis.* 2017 Jul 20;23:470-481.
- Kytövuori y cols. *BMC Neurol.* 2017 May 18;17(1):96.
- Maya-Vetencourt y cols. *Nat Mater.* 2017 Jun;16(6):681-689.
- Mowat y cols. *Front Neurosci.* 2017 Jun 20;11:342.
- Osada y cols. *PLoS One.* 2017 Jun 1;12(6):e0178627.
- Pierrache y cols. *Ophthalmology.* 2017 Jul;124(7):992-1003.
- Platon-Corchado y cols. *Cell Death Dis.* 2017 Jul 13;8(7):e2922.
- Sachetti y cols. *Curr Eye Res.* 2017 Jul;42(7):1064-1068.
- Soleimannejad y cols, 2017. *Med Hypotheses.* 2017 Apr;101:75-77.
- Tatour y cols. *J Med Genet.* 2017 Aug 9. pii:jmedgenet-2017-104632. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104632.
- Vargas y cols. *PLOS One.* 2017 Aug 2;12(8):e0182389.
- Xu y cols. *J Pineal Res.* 2017 Jun 5. doi:10.1111/jpi.12428.
- Yu y cols. *Nat Commun.* 2017 Mar 14;8:14716.
- Zhang y cols. *Exp Eye Res.* 2017 Sep;162:86-96.

### La Fundación Lucha contra la Ceguera de Estados Unidos reúne expertos para discutir las opciones terapéuticas para la enfermedad de Stargardt

La **enfermedad de Stargardt** es la principal causa mundial de degeneración macular hereditaria. Solo en los Estados Unidos afecta a 30.000 personas, y constituye un reto comprenderla y encontrar un tratamiento. Mientras que esta enfermedad causa a menudo una pérdida grave de la visión central, su efecto sobre la vista y la retina puede variar en gran medida de un paciente a otro. El Stargardt normalmente afecta en la infancia o la adolescencia, pero hay formas que causan una pérdida significativa de la visión mucho más tarde en la vida. Asimismo, la visión de un paciente puede permanecer estable durante muchos años, antes de que se produzca una caída relativamente repentina y pronunciada.

El pasado 17 Feb. 2017 el Instituto de Investigación Clínica (CRI) de la Fundación Lucha contra la Ceguera (FFB) de Estados Unidos convocó a 70 de los mayores expertos mundiales en investigación sobre la enfermedad de Stargardt en Cleveland, Ohio, para discutir estos desafíos y el estado actual del desarrollo de terapias. Gran parte de la información y los datos compartidos durante la reunión surgieron de **ProgSTAR**, un estudio de historia natural financiado por la FFB-CRI realizado sobre 365 pacientes de Stargardt.

"La industria farmacéutica, incluyendo tanto compañías emergentes como consolidadas, está muy interesada en nuestra convención sobre la enfermedad de Stargardt, dado que hemos reunido a todos los actores. Somos una fuente transparente de valiosa información", dijo la Dra. Patricia Zilliox, jefa de desarrollo de fármacos del FFB-CRI. "Planeamos publicar una visión general de la reunión, de forma que la información y los resultados estén disponibles para todos los sectores académicos de la industria y la investigación. Nuestro objetivo es hacer avanzar todo este campo".

El Dr. Artur Cideciyan, investigador de la Universidad de Pensilvania y de ProgSTAR, ofreció un amplio resumen inaugural sobre la enfermedad de Stargardt, la cual se encuentra con mayor frecuencia causada por mutaciones en el gen ABCA4. En términos simples, la

enfermedad de Stargardt es un problema de gestión de residuos. El Dr. Cideciyan explicó que su marca distintiva es la acumulación de depósitos tóxicos de la sustancia llamada lipofuscina en una capa de células de soporte llamada epitelio pigmentario de la retina (EPR). Este proporciona nutrientes esenciales y lleva a cabo el manejo de los residuos de los fotorreceptores, que son las células que hacen posible la visión. Cuando el EPR degenera debido a la acumulación de lipofuscina, los fotorreceptores y la visión se pierden.

El Dr. Cideciyan resaltó que la enfermedad comienza en, o cerca de, el mismo centro de la retina, en la región conocida como la fóvea. Con el tiempo, la región de degeneración se expande hacia afuera, es decir, el punto ciego del paciente se hace mayor. La variabilidad en el inicio de la enfermedad hace que el desarrollo de una terapia sea un desafío, especialmente el diseño de estudios en seres humanos y la selección de participantes para demostrar que un tratamiento emergente está retrasando o deteniendo el progreso de la enfermedad. La investigación del Dr. Cideciyan ha revelado que para muchos pacientes la visión permanece estable durante muchos años, antes de que tenga lugar una caída brusca y súbita cuando la degeneración se acelera, y la pérdida de la visión aumenta rápidamente.

El Dr. Philip Rosenfeld, de Bascom Palmer, Universidad de Miami, presentó un fármaco llamado **Emixustat**, de la compañía Acucela, que está diseñado para reducir la acumulación de lipofuscina y preservar la visión ralentizando el ciclo visual, es decir, el procesamiento de la vitamina A en la retina que hace posible la visión. Aquella representa el combustible para el proceso, y la lipofuscina es el subproducto no deseado. En un ensayo clínico para personas con la forma seca de degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el fármaco de Acucela no consiguió ralentizar el proceso de la enfermedad. Aunque la DMAE está causada en parte por la acumulación de residuos en la retina, numerosos factores genéticos y de estilo de vida están involucrados en esta compleja enfermedad. Los investigadores postulan, por tanto, que ralentizar el ciclo visual puede no ser suficiente para salvar la visión en pacientes con DMAE seca. Sin embargo, Acucela cree que la enfermedad de Stargardt puede ser una diana mejor para este tratamiento, y está reclutando participantes actualmente en Estados Unidos para un ensayo clínico en fase II.

No obstante, la buena noticia del ensayo clínico del Emixustat sobre la DMAE seca fue que las pruebas llevadas a cabo en los pacientes revelaron que el fárma-

co administrado de forma oral estaba probablemente llegando a la retina, donde era necesario. Desafortunadamente, no tuvo un efecto observable en la enfermedad. "¿Un estudio fallido? No existe tal cosa", dijo el Dr. Rosenfeld. "Siempre aprendemos algo".

El Dr. Ilyas Washington, de la Universidad de Columbia y fundador científico de la compañía Alkeus, presentó su estrategia prometedora para reducir la acumulación de lipofuscina, es decir, abordar el problema del manejo de desechos. La terapia emergente de Alkeus, el ALK-001, es una forma modificada de la vitamina A que, cuando se metaboliza en la retina, origina muchos menos residuos. Los científicos desarrollaron el **ALK-001** sustituyendo átomos de hidrógeno en la molécula de vitamina A por deuterio. Conocida como vitamina A deuterada, "se quema de una forma más limpia" que su forma natural. El deuterio es una forma segura, natural y no radioactiva del hidrógeno que está presente en el cuerpo humano. El ALK-001 se encuentra ahora en fase clínica II sobre la enfermedad de Stargardt

Otros ponentes discutieron en la convención una serie de tratamientos potenciales que contemplan terapia génica y con células madre, así como variados enfoques farmacológicos. Sin embargo, dado que no todo va a funcionar, y que incluso los tratamientos que lo hagan no serán de ayuda todos los afectados, el reto consiste en que se precisará abordar múltiples estrategias para salvar la visión de todos los pacientes.

"Confío en que nuestra reunión haya alcanzado el objetivo de compartir conocimiento, de forma que los investigadores y desarrolladores de fármacos estén mejor equipados para atender las necesidades de los pacientes con enfermedad de Stargardt", dijo el médico Hendrik Scholl, investigador principal de ProgSTAR en la Universidades de Basilea y Johns Hopkins. "Este es un foco de atención importante para la Fundación y la comunidad científica. Seguiremos reuniendo a actores clave para que colaboremos en trasladar terapias que preserven la visión de la manera más rápida y efectiva a las personas que las necesitan".

Artículo original publicado por **Ben Shaberman** en la página web de la Foundation Fighting Blindness (FFB, Estados Unidos) el 28 Feb. 2017, titulado: **FFB convenes experts to discuss therapeutic opportunities for Stargardt disease.**

(<http://www.blindness.org/blog/index.php/ffb-convenes-experts-to-discuss-therapeutic-opportunities-for-stargardt-disease>)

Traducido por **José Martín Nieto**, Universidad de Alicante.