

VISIÓN

LUCHA CONTRA LA CEGUERA

Nº 35 2º Semestre 2009



De izda. a derecha, M^o Eugenia Zabarte, Secretaria General del IMSERSO, S. A. R. Dña. Margarita de Borbón, Infanta de España y su marido, y D. José María Casado Casado, Presidente de FARPE Y FUNDALUCE.

“LA INFORMACIÓN ACTUALIZADA ES LA BASE PARA MANTENER UNA ESPERANZA REAL EN LA INVESTIGACIÓN”

- Avances en el diagnóstico molecular y la terapia de las distrofias de Retina.
- De la retina de pollo a una posible terapia para las degeneraciones retinianas
- Fabricando fotorreceptores
- La Atención encubierta aumenta la detección de estímulos visuales
- La Proteína Sortilina y su implicación en Retinosis Pigmentaria

PREMIO
JOSÉ GARCÍA
SICILIA A LA
DIFUSIÓN DE
LA CIENCIA

EDITA: FARPE, FEDERACIÓN DE ASOCIACIONES DE RETINOSIS PIGMENTARIA DE ESPAÑA.

Montera 24 4º J - 28013 Madrid

Tel/fax: 915320707

e-mail: farpe@retinosis.org

DIRIGE

José María Casado Aguilera.

REDACCIÓN

Andrés Mayor Lorenzo, José María Casado Aguilera.

COLABORAN EN ESTE NÚMERO

José Martín Nieto, Isabel Pinilla, Roser Glez.-Duarte, Gemma Marfany, Esther Pomares, Marisa Domínguez, José Mª Frade, Enrique J. de la Rosa, José Manuel Rodríguez.

CORRESPONSALES

Andalucía: A. Reyes, Aragón: M. Melero, Asturias: Salomé, Canarias: G. López, Castilla-La Mancha: C. Gómez, Castilla-León: F. Barcenilla, Catalunya: A. Espanyol, Extremadura: P. Zambrano, Galicia: R. Barral, Guipúzcoa: I. González, Madrid: I. Romero, Murcia: J. A. Carreño, Navarra: I. Zabalza, Valencia: P. Rodríguez

DISEÑO

Alejandro Díaz

IMPRIME

Gráficas Apel

Tirada: 5.000 ejemplares.

Distribución gratuita.

Coste: 1,5 € por ejemplar.

EDITORIAL 03

GENTE COMPROMETIDA 04

AVANCES: EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y LA TERAPIA DE LA RETINOSIS 05

LA CEGUERA PUEDE VENCERSE XI JORNADAS FUNDALUCE 2009 12

LA PROTEINA SORTILINA Y SU PAPEL EN LA SEÑALIZACIÓN 17

DE LA RETINA DE POLLO A LA POSIBLE TERAPIA (1ª PARTE) 21

FABRICANDO FOTORRECEPTORES 24

LA ATENCIÓN ENCUBIERTA EN PERSONAS CON RETINOSIS 30

ASOCIACIONES 32

LAS TESIS DOCTORALES 41

DIRECTORIO 42

Todos los artículos se publican bajo la responsabilidad de sus autores. La revista VISION no comparte necesariamente las opiniones y comentarios vertidos en los mismos. Se autoriza la reproducción total o parcial de esta publicación citando su procedencia y previa notificación al autor.

Boletín informativo subvencionado por la Dirección General de Coordinación de Políticas Sectoriales sobre la Discapacidad.

D. L. M. 6-1992 ISBN 84-604-1293-B



Como ya conocéis seguramente todos, los pasados 21 y 22 de Octubre celebramos en Madrid las Décimo Primeras Jornadas de la Fundación Lucha contra la Ceguera, nuestra querida FUNDALUCE, de las que damos una amplia información en la presente edición de VISIÓN.

Aparte del éxito de asistencia y del magnífico nivel de los ponentes, la principal conclusión es que la esperanza que tenemos puesta en la investigación y en los avances científicos para lograr detener o superar la evolución degenerativa de las enfermedades de retina tiene ya bases reales conocidas y que podemos afirmar, sin duda, que la ceguera causada por estas patologías puede vencerse.

Sí, la ceguera puede vencerse. Pero, sin un compromiso real, concreto y continuado será una realidad que, quizá, nunca conozcamos. Nosotros no estamos dispuestos a permitir que esto ocurra. Anímate a combatir contra la ceguera a nuestro lado y sentirás la satisfacción de los vencedores. ¿No te parece un reto atractivo?

Sabemos que se puede ganar esta lucha. Ahora nos falta poner los medios para que esta victoria sea una realidad a largo, a medio o a corto plazo. Mucho depende del nivel en el compromiso que tengamos todos y cada uno en esta batalla.

No importa la motivación egoísta o solidaria que garantice este compromiso. No importa que estemos pensando en nuestra propia curación o en la de nuestros hijos o que lo hagamos con pensamientos de carácter humanitario buscando el bien y la calidad de vida de modo universal. Lo que de verdad importa es que este compromiso sea continuado y no se deje desfallecer por las dificultades e imprevistos.

Nuestras acciones deben conseguir que los equipos de investigadores tengan los suficientes recursos para que se vaya conquistando el terreno a la ceguera y para intentar que la velocidad de este avance sea apropiada a las expectativas de la ciencia. Y esto, básicamente, necesita de fondos económicos.

Tendremos que exigirle a la Administración que invierta en estos proyectos, llegando a los porcentajes europeos en relación al PIB; tendremos que convencer a las empresas del sector tecnológico y farmacéutico de la visión para que aporten fondos en estas investigaciones; tendremos que reconocer el esfuerzo y dedicación que, por encima de sus funciones, ponen las personas integrantes de los equipos investigadores; pero, sobre todo, tendremos que implicarnos personalmente en la recaudación del dinero que haga de catalizador y facilitador de los elementos que nos darán el triunfo ante las enfermedades degenerativas de retina.

Formemos en nuestras Asociaciones el grupo de Compromisarios del Club de Investigación, en el que podamos desarrollar nuestro compromiso, cada uno dentro de sus posibilidades, aportando ideas, realizando o colaborando en proyectos, buscando inversores o, por ejemplo, entregando parte de nuestro dinero personal.

José María Casado
DIRECTOR DE VISION

Gente Comprometida

Durante el período comprendido entre los días 1 de Abril de 2009 a 31 de Octubre de 2009, Fundaluce ha recibido donativos particulares y algunas de las Asociaciones miembros pertenecientes a FARPE, ascendiendo a un total de 13.210,00 euros.

Los donativos privados ascienden a un total de 3.240,00 euros:

En cuanto a las Asociaciones pertenecientes a FARPE, los donativos ascendieron a 7.500,00 euros, detallando a continuación los importes donados cada una de ellas:

ASOCIACIÓN CANARIA DE RETINOSIS
ASOCIACIÓN DE CATALUÑA DE RETINOSIS

1.500 EUROS
6.000 EUROS

Desde aquí animamos al resto de las Asociaciones miembros para que colaboren con Fundaluce con sus donativos.

Por último, las aportaciones de publicidad de entidades públicas y privadas en el último número de la Revista Visión, ascendieron a 2.470 euros, con el siguiente desglose:

NOVOVISIÓN
AVS

420 EUROS
2.050 EUROS

DONANTE	CANTIDAD	DONANTE	CANTIDAD
ALFREDO FARPON - ASTURIAS	50,00 €	JULIA MARISTANY	30,00 €
ANTONIO MORENO MARTIN	40,00 €	JULIAN SARDINA MONGE (BURGOS)	100,00 €
ASCENSIÓN PEREZ	20,00 €	LUIS IGNACIO MEDINA (ZARAGOZA)	50,00 €
CARMEN DURO (LA CORUÑA)	20,00 €	LUIS VILLARROYA MOYA (ZARAGOZA)	500,00 €
CASIMIRO POZO ROSA (CORDOBA)	20,00 €	Mª CRUZ ESCUDERO (ALMERIA)	100,00 €
DANIEL ESQUIVA (BARCELONA)	200,00 €	Mª SOLEDAD VELLERINO (BADAJOZ)	90,00 €
ELISEO MARTIN RODRIGUEZ	100,00 €	MANUEL A. GARCIA (CORUÑA)	50,00 €
EMILIO VENDRELL (BARCELONA)	100,00 €	MANUEL MENENDEZ (ASTURIAS)	100,00 €
ENIQUE J. DE LA ROSA (MADRID)	200,00 €	MANUELA FERNANDEZ (MURCIA)	30,00 €
FELIX MARTINEZ GALLEG0 (MADRID)	75,00 €	MERCEDES OYALZABAL (BARCELONA)	100,00 €
FON CULERTA GARCIA	50,00 €	MIGUEL A. RIOS	30,00 €
FRANCISCA MARQUES	60,00 €	O. SANIDUX, S.L.	300,00 €
FRANCISCO FRAGA	50,00 €	SALVADOR MENDOZA (TENERIFE)	30,00 €
FRANCISCO GRIMA GIRONA)	45,00 €	VICOTRIA PONCE	10,00 €
JOAN HURTADO SOTO (BARCELONA)	100,00 €	VICTORIA BLAZQUEZ (GUIPUZCOA)	20,00 €
JOAN MIGUEL VIÑOLO (GRANADA)	50,00 €	VDA. DE JULIAN NUÑEZ (ALBACETE)	100,00 €
JOSE ALFREDO PEREZ (ASTURIAS)	100,00 €	YOLANDA OLIVA CASTILLO (CADIZ)	20,00 €
JOSE CRUZ PRIETO (ZAMORA)	200,00 €		
JOSE M. ONTAÑON (TENERIFE)	100,00 €		
		TOTAL	3.240,00 €

Gracias a todos y todas por vuestro esfuerzo en la lucha contra la ceguera.

Avances en el diagnóstico molecular y la terapia de las distrofias de Retina

Resumen del simposio que tuvo lugar en el Aula Magna de la Facultat de Biología de la Universitat de Barcelona, el 10 Septiembre de 2009.

El principal objetivo de esta reunión científica era reunir a los mejores científicos de las áreas de investigación básica, diagnóstico y terapia de las distrofias de retina para presentar y discutir sus últimos resultados. El progreso en estas disciplinas ha sido espectacular en la última década, gracias al desarrollo de metodologías pioneras e innovadoras, como las plataformas de genotipado de alto rendimiento (highthroughput), la nanotecnología aplicada a la biomedicina, y la capacidad regenerativa de las células madre.

Las presentaciones se realizaron en un marco distendido, que propició el intercambio de ideas, la presentación de nuevas hipótesis y generando múltiples discusiones sobre la trascendencia de estos nuevos conocimientos en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Es de destacar que la audiencia reunía a genéticos, biólogos moleculares, oftalmólogos clínicos, asociaciones de afectados y estudiantes universitarios que, lejos de jugar un papel de espectador pasivo, participaron activamente en las discusiones dentro y fuera de la sala de conferencias.

Bases moleculares de las distrofias retinianas y la definición de nuevas dianas terapéuticas

En la primera sesión disertaron los Prof. R.E. Anderson (Director de Investigación del Dean A. McGee Eye Institute, University of Oklahoma) y J. G. Hollyfield (Director of research of the Cleveland Clinic Foundation, Cleveland). Ambos son líderes en la bioquímica de los lípidos de la retina y en el estudio de modelos animales de degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Su extensa y distinguida trayectoria científica les ha hecho merecedores de premios y distinciones internacionales por sus trascendentales contribuciones en el campo de la visión.



Dr. R. Anderson.

El Dr. Anderson presentó los últimos datos de su equipo sobre la enfermedad de Stargardt

autosómica dominante. Uno de los genes principales responsables de esta enfermedad es ELOVL4, que codifica una elongasa capaz de alargar los ácidos grasos poliinsaturados, componentes esenciales de las membranas celulares. Estos ácidos grasos elongados son muy importantes para la fluidez y la plasticidad de la membrana, así como para actuar de barrera protectora frente a agentes oxidativos. El equipo del Dr. Anderson ha generado un modelo de ratón knockout en el que se ha demostrado que la deficiencia de ELOVL4 es letal en homocigosis. En cambio, en combinación heterocigótica sólo afectaría a la retina, indicando que este órgano es el más vulnerable frente a la insuficiencia de ese tipo de lípidos. Por ello, el Dr. Anderson y su grupo se plantean una posible terapia para este tipo de Stargardt con una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados muy largos que, por otra parte, son extremadamente escasos en los alimentos.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) cursa con lesiones locales de tipo inflamatorio. Actualmente es una patología muy prevalente, ya que la esperanza de vida en la población del primer mundo se ha duplicado en un siglo (aproximadamente de 40 a 80 años). Recientemente, se han descrito variantes genéticas en genes del sis-

tema del complemento que incrementan la susceptibilidad a la enfermedad. Se sabe que las proteínas codificadas por estos genes participan en la respuesta inmune e inflamatoria. Además, se ha descrito que los radicales oxidativos producidos en la retina por una elevada exposición lumínica (así como por otras causas como tabaquismo o la ingestión de alcohol) se acumulan con la edad y causan lesiones que conducen a la DMAE. Un éxito reciente

The poster features a central image of a human eye with a grid overlay. At the top left is the 'er ciberer' logo, with 'er' in a green circle and 'ciberer' in green text, followed by 'CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES RARAS'. To the right are logos for the 'GOBIERNO DE ESPAÑA' and 'MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN'. The main title 'Advances on the molecular diagnosis and therapy of retinal dystrophies' is in large, bold, dark blue letters. Below the title, the date '10 September 2009' and location 'Barcelona (Spain)' are listed. The venue is 'Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona' at 'Avda. Diagonal 645, 08028-Barcelona'. At the bottom, there are logos for 'UNIVERSITAT DE BARCELONA', 'IMO instituto de microcirugia ocular', and 'Bidous Egara SL'.

del equipo del Dr. Hollyfield ha sido diseñar y utilizar un modelo animal para integrar las vertientes genética y ambiental de esta patología.

La DMAE se presenta en humanos en edades avanzadas y por ello es difícil de reproducir en el ratón (con esperanza de vida de 2 años). Su estrategia para construir el modelo ha consistido en inyectar los ratones con uno de los productos "tóxicos" que se acumulan en la retina en respuesta a un estrés lumínico u oxidativo, con el fin de activar su sistema inmune, y producir una respuesta más agresiva y temprana. Han observado que los animales así tratados desarrollan DMAE precoz con lesiones muy parecidas a las humanas.

Estos resultados demuestran que existe una relación causa-efecto entre las variantes genéticas que propiciarían el desarrollo de la enfermedad, el incremento de respuesta inflamatoria y la aparición de las lesiones maculares características de la DMAE. Una de sus propuestas para el futuro es estudiar el efecto protector sobre la retina que tendría la suplementación dietética con antioxidantes, aún cuando quedaría por determinar qué tipo de antioxidantes sería el óptimo.

Bases genéticas y diagnóstico molecular de alto rendimiento en las distrofias de retina

Muchos grupos europeos centran sus esfuerzos en caracterizar las bases genéticas de las distrofias de retina (casi 200 genes descritos pero se calcula que aún queda un 50% de genes por identificar), así como en diseñar y ofrecer estrategias de diagnóstico efectivas.

En concreto, para los genes causales de patologías retinianas existen distintas estrategias basadas en nuevas tecnologías y plataformas de alto rendimiento. En diversos centros de referencia se usan actualmente de forma rutinaria microchips específicos para detectar

mutaciones concretas (Asper Ophthalmics), resecuenciar genes (B Weber, University of Regensburg) y analizar SNPs por cosegregación (OrigoGen, Universitat de Barcelona). En este simposio se reunió a 3 de los científicos europeos líderes, por una parte en la investigación básica sobre nuevos genes y por otra, el diagnóstico genético. El Dr. S. Banfi (Telethon Institute of Genetics and Medicine, Nápoles) es un genetista que investiga el papel de los microRNAs en el desarrollo del ojo y en las enfermedades genéticas de la visión. Los microRNAs son unas pequeñas y enigmáticas moléculas de RNA, descubiertas hace muy poco y cuyo papel es regular la expresión de



Dr. F. Cremmers.

genes diana que codifican para proteínas. Se calcula que en el genoma humano hay miles de genes que dictan la síntesis de estos microRNAs. Es todavía un misterio y un reto conocer la función concreta de cada microRNA, pero se han descrito mutaciones en estos genes que causan enfermedades genéticas.

El grupo del Dr. Banfi es pionero en la caracterización sistemática de los microRNAs de expresión específica en ojo. Sus estudios en un modelo animal han demostrado que si se bloquea la función de estos microRNAs, el ojo no se desarrolla y la retina es anormal. Se vislum-

bra un futuro prometedor para los microRNAs como guardianes de muchas funciones retinianas, cruciales no sólo en el mantenimiento sino en el desarrollo y morfogénesis de la retina. Sin menoscabo de la importancia de las mutaciones en genes codificantes para proteínas, los genes de microRNA abren “nuevos” escenarios en el estudio de las distrofias retinianas.

Utilizando un chip de resecuenciación, el equipo del Dr. B. Weber (Institute of Human Genetics, University of Regensburg) se ha constituido como centro de referencia alemán, con contactos en 17 grandes ciudades germanas para el diagnóstico molecular de retinosis, la Amaurosis Congénita de Leber y otras distrofias de retina hereditarias. Este chip, diseñado y validado por su equipo, contiene las regiones codificantes de 40 genes relevantes para la visión. De momento, el genotipado de los pacientes mediante el chip de resecuenciación tiene un coste muy elevado, pero está siendo sufragado por la seguridad social alemana, siempre y cuando el oftalmólogo considere que este genotipado es necesario para el paciente. Aún cuando su eficiencia no es del 100% (de hecho, ninguno de los métodos actuales de diagnóstico molecular de distrofias de retina tiene una eficiencia más alta del 70%) este chip puede detectar tanto mutaciones conocidas como otras no descritas y ya se ha aplicado para el genotipado de numerosos pacientes.

En Holanda, el equipo del Dr. F. Cremers hace ya muchos años que se dedica a la identificación de nuevos genes de retinosis pigmentaria. A partir del análisis genético de familias, su grupo ha descubierto un número considerable de genes causativos de la Amaurosis Congénita de Leber y de retinosis pigmentaria, tanto con herencia autosómica dominante como recesiva, Crumbs 1 y Lebercilina entre otros. En su conferencia, el profesor Cremers hizo énfasis en que, históricamente y durante muchos siglos en Europa, muchas regiones quedaban aisladas desde

el punto de genético, ya que la población no viajaba ni emigraba, de forma que la gente se casaba y tenía hijos dentro del mismo pueblo.

A lo largo de varias generaciones las consecuencias de este comportamiento sedentario y endogámico incrementaba el grado de parentesco genético (consanguinidad). Todo ello justifica que cuando se estudian familias que presentan enfermedades genéticas recesivas -tanto si las familias son conscientes de su relación de consanguinidad como si no- se espera que el análisis de cosegregación que se realiza para identificar el gen causativo detecte regiones de homocigosidad por descendencia.

Estas regiones son muy buenas candidatas para identificar el gen causativo de la enfermedad. Así, esta estrategia ha facilitado enormemente la identificación de genes RP en familias holandesas.

Avances en terapia génica y celular

El Prof. R. Allikmets (Department of Ophthalmology, Columbia University) inició su carrera científica investigando sobre la genética del cáncer y descubrió que los genes transportadores ABCA también estaban implicados en otras patologías genéticas. Siendo así como identificó que el gen ABCA4 es el responsable mayoritario de las formas autosómicas recesivas de la enfermedad de Stargardt. A partir de estos primeros resultados, se interesó en averiguar la función de ABCA4 y su relación con esta patología macular, así como diseñar un microchip de mutaciones para su análisis mutacional directo (ya se han descrito más de 500) en pacientes de Stargardt. El Prof. Allikmets destacó que la investigación sobre el comportamiento molecular y las reacciones bioquímicas en las que está implicada esta proteína son cruciales para aconsejar a los pacientes una actitud preventiva específica, que en este tipo de Stargardt consiste en evitar el exceso de radiación lumínica para

no sobrecargar los fotorreceptores. Además, enfatizó que, aún cuando en otras distrofias de retina se recomienda la ingesta de vitamina A, en los pacientes de Stargardt con mutaciones en ABCA4, su uso es perjudicial, poniendo de relieve la importancia del diagnóstico genético para la prevención y aplicación de terapias efectivas. Actualmente, el Prof. Allikmets centra su interés en la terapia génica de estos pacientes utilizando lentivirus modificados como agentes transportadores del gen ABCA4. Los resultados en un ratón knockout para este gen demuestran la eficacia, estabilidad y alto nivel de expresión del gen terapéutico.

Factores que promueven la supervivencia de los fotorreceptores y su rescate funcional, tanto a nivel clínico como del comportamiento visual. Experimentos parecidos realizados en macacos han corroborado los resultados obtenidos en ratones, preparando el terreno para una próxima fase clínica de terapia génica.

Finalizó su intervención, destacando que no sólo no se había arrepentido de haber escogido los genes de la visión como objetivo de su investigación, sino que veía mucho más cercana la aplicación de terapias efectivas en estas patologías que en las enfermedades cancerosas.



Doctora G. Marfany.

La conferencia de la Dra. Muna Naash (University of Oklahoma) abordó tanto la investigación básica llevada a cabo en su grupo, como la aplicación de estos conocimientos para la terapia génica. El interés de la Dra. Naash se centra en el gen *rds* (periferina). Este gen codifica para una proteína estructural de membrana, absolutamente esencial para el mantenimiento de los discos membranosos de los fotorreceptores, estructuras responsables de la captación de los fotones y la fototransducción.

El gen *rds* es un paradigma dentro de las distrofias de retina, entre otras razones por: 1) el enorme número de mutaciones que presenta, distribuidas a lo largo de todo el gen; 2) su implicación en múltiples distrofias de retina, tanto de formas dominantes como recesivas y que cursan con distinta afectación clínica y severidad, como por ejemplo la retinosis pigmentaria, distrofia de conos, distrofia macular, distrofias en patrón... En particular, hay mutaciones en una misma posición que, según el cambio de aminoácido que originan, afectan sólo a bastones, o sólo a conos. De hecho, los trabajos del equipo de la Dra. Naash han demostrado que la función de la periferina es distinta en conos y bastones. Así, en estos últimos, la periferina se localiza en los extremos de los discos membranosos, "sellándolos", de forma que las mutaciones específicas de bastones causan la pérdida de toda la región más externa responsable de la fototransducción. En cambio, en los conos, la periferina interviene en la formación de invaginaciones de la membrana.

Algunas mutaciones provocan que se forme un único disco tubular de gran tamaño, que aún siendo anómalo, mantiene una función residual. A partir de estos conocimientos y mediante la aplicación de técnicas derivadas de la nanotecnología, la Dra. Naash y su equipo han diseñado una terapia génica para tratar ratones knockout para el gen *rds*, reintroduciendo la versión normal (wild-type) de este gen en nanopartículas que se microinyectan en el espacio subretiniano.

Estas nanopartículas permiten la condensación y empaquetamiento del ADN y son captadas fácilmente por los fotorreceptores, comportándose como “pastillas concentradas de ADN”. Cuando estas nanopartículas llegan al núcleo, el gen *rds* se expresa y la proteína periferina se localiza en los discos de forma correcta. Los ratones así tratados conservaron los fotorreceptores funcionales a edades avanzadas, cuando en el ratón sin tratar ya se había producido la pérdida total de visión. En estos momentos, se está valorando el siguiente paso, que sería el inicio de la fase clínica.

El tema de la terapia celular fue presentado por un líder que goza de un gran reconocimiento internacional, el Prof Raymond Lund (Casey Eye Institute, University of Oregon). La terapia celular que desarrolla su equipo se basa en utilizar células madre que una vez implantadas en la retina sintetizan y excretan al medio factores de crecimiento y supervivencia celular, ejerciendo un efecto protector frente a la degeneración y apoptosis de los fotorreceptores. Uno de sus primeros objetivos fue evaluar la eficacia, seguridad, facilidad de obtención y manipulación de distintos tipos de células madre, tanto de adultos como embriones.

Después de múltiples ensayos, han concluido que las células madre humanas progenitoras del cerebro anterior embrionario son las que cumplen de forma estricta los requisitos mencionados.

Han transplantado estas células al espacio subretiniano de ratones y macacos modelo, que mimetizan la degeneración de la retina. Los ensayos de la capacidad visual de estos modelos animales han demostrado un rescate considerable del comportamiento visual, próximo al de los animales con visión normal.

El Prof. Lund insistió que una intervención precoz, antes de que se haya producido una muerte masiva de fotorreceptores, es esencial para asegurar el éxito del trasplante. Esta terapia podría ser la vía terapéutica ideal en los

pacientes que padecen patologías de retina de progresión lenta y también en los casos que el tamaño del gen terapéutico imposibilita el diseño de una terapia génica eficaz.

Las luces y las sombras de los genes modificadores

Andreas Gal (Institute of Human Genetics, University of Hamburg-Eppendorf) clausuró el seminario con una lección magistral. Mediante ejemplos concretos ilustró que la relación entre gen y fenotipo (enfermedad) es compleja porque a lo largo del camino gen-enfermedad tanto el resto de genes del genoma como el ambiente intervienen y modifican la progresión y severidad de la patología.

Todas las familias de afectos saben que el grado de afectación varía en cada hermano, a pesar de que hayan heredado la misma mutación, y esta variación es más evidente si se comparan afectos de distintas familias, lo que en genética se denomina expresividad variable. Sorprende, además, que en las formas dominantes de algunas distrofias de retina no todos los portadores de una mutación la manifiestan, lo que en términos genéticos se define como penetrancia incompleta. La explicación para ambos fenómenos es la interacción del gen “principal” mutado con otros genes que modifican, suavizan o agravan los síntomas de la patología.

El profesor Gal propuso estudiar estos genes modificadores a pesar de las dificultades porque el conocimiento adquirido repercutirá muy positivamente en el diagnóstico y pronóstico de los afectos. Además, puntualizó la importancia de que algunas variantes de estos genes modificadores actúen como “protectores” de la supervivencia celular. De ahí, el interés por identificarlos y potenciarlos como dianas terapéuticas de acción positiva. Su visión profunda e integradora sobre la genética de la visión nos instruyó e inspiró sobre nuevas vías de investigación para el futuro.

Conclusiones

Las enfermedades hereditarias de la retina continúan centrando la atención, interés y esfuerzo de numerosos investigadores. Los resultados que presentaron los ponentes, todos ellos científicos reconocidos internacionalmente como líderes en el campo de las distrofias de retina, permiten esbozar un futuro esperanzador para los pacientes y sus familiares.

En conjunto, el panorama ha cambiado drásticamente en los últimos años porque las metodologías automatizadas de análisis genético han abierto enormes posibilidades de identificación de nuevos genes, caracterización de mutaciones, estudios celulares y obtención de animales modelo.

En relación al diagnóstico, los avances son espectaculares. Los nuevos métodos de diagnóstico genético-molecular aplicados a las distrofias de retina, y entre ellas la retinosis pigmentaria, están basados en metodologías de alto rendimiento (high-throughput) y superan con éxito el reto del análisis de un elevado número de genes, son fiables y, además, económicamente viables. Este objetivo era inalcanzable hasta hace muy poco tiempo por las limitaciones técnicas del análisis manual. Se confirma además que el diagnóstico genético

es muy importante para apoyar el diagnóstico clínico de patologías tan complejas como las distrofias de retina, evaluar el pronóstico de la enfermedad, identificar los miembros de la familia que son portadores asintomáticos y, muy importante, seleccionar la terapia génica, celular o medicamentosa, adecuada para el paciente.

Obviamente, el aspecto terapéutico del diagnóstico genético recibió especial atención y fue tratado con especial énfasis, ya que se están desarrollando ensayos en fase clínica en humanos para algunos genes de distrofias retinianas con éxitos reconocidos y se han descrito nuevas técnicas de terapia génica y celular en modelos animales que avanzan con éxito y rapidez y, por tanto, abren nuevas perspectivas de aplicación en humanos. En todos los casos el objetivo terapéutico que se propone en estos momentos es incrementar la supervivencia de los fotorreceptores y retrasar la pérdida de la visión.

Agradecimientos:

Este simposio ha sido subvencionado por CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), IMO (Instituto de Microcirugía Ocular, Barcelona), Bidons Egara y Universitat de Barcelona.



Doctor A. Gal.

S.A.R. DOÑA MARGARITA PRESIDE LAS XI JORNADAS FUNDALUCE 2009

“La información actualizada es la base para mantener una esperanza real en la investigación.”

M^a Eugenia Zabarte, Secretaria General del IMSERSO dio la bienvenida a estas XI Bajo el título de “La ceguera puede vencerse: alternativas terapéuticas”, se celebraron los días 21 y 22 de octubre del presente año las Décimo Primeras jornadas de FUNDALUCE, la Fundación de Lucha contra la ceguera que promueve esta actividad con el patronazgo de la Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de

España (FARPE). Las Jornadas, que presentaron una gran afluencia de asistentes, estuvieron organizadas en tres partes: la institucional, la asociativa y la científica, aún cuando todas ellas pretendían dejar patente que el conocimiento de los avances científicos y la puesta en común de experiencias eran factores claves para que, tanto las familias y personas afectadas como los investigadores, aumentaran su confianza en



De izda. a derecha, Ignacio Robles, director técnico del Real Patronato sobre Discapacidad, Julio Murciano, Jefe de Protocolo de la Dir. Gral. IMSERSO, M^a Eugenia Zabarte, Secretaria General del IMSERSO, S. A. R. Dña. Margarita de Borbón, Infanta de España y su marido, D. José María Casado Casado, Presidente de FARPE Y FUNDALUCE y Dña Inés Romero Villalobos.

que sólo a través de la investigación se logrará disponer de terapias válidas en la lucha contra las enfermedades degenerativas de retina.

La Infanta Doña Margarita preside los actos institucionales

En el salón de actos del IMSERSO, en la mañana del 22 de octubre, acogidos por María Eugenia Zabarte, su Directora Técnica, se desarrollaron los actos institucionales, con la presencia de Doña Margarita de Borbón, Presidenta de Honor de FARPE y FUNDALUCE. En su intervención hizo un breve recorrido por los años de historia de FARPE, desde la decisión de formarse en el año 1.990 hasta nuestros días, haciendo referencia a la creación de la Fundación de Lucha contra la ceguera en el año 1.998, como uno de los hitos importantes. Destacó los motivos por los que se realizan estas Jornadas, dando un gran valor a la actualización de los conocimientos en los avances científicos y a la relación entre familias afectadas e investigadores, como algo que refuerza el papel de cada parte en la lucha contra la ceguera. Por ello, felicitó a nuestra Federación y, concluyó dándonos ánimos a seguir trabajando con la ilusión con que lo hacemos.

Pudimos contar, también, con la participación de Yolanda Martín, Vicepresidenta de ONCE, de Ignacio Robles, Director Técnico del Real Patronato sobre Discapacidad y de Cristina Fasser, Presidenta de Retina Internacional.

Yolanda Martín, a quien se le trasladó el agradecimiento por el apoyo que la ONCE presta tanto a FARPE, a nivel de Federación, como a las asociaciones autonómicas, en sus respectivas sedes sociales y por el papel de ONCE como gran paraguas protector de las personas y entidades que trabajamos en el mundo de la discapacidad visual, expuso los compromisos de ONCE en el trabajo por la prevención de la ceguera en el mundo, haciéndose eco de los objetivos que la Organización Mundial de la Salud plantea en el proyecto “2020, el derecho a ver”, concretándolo en los esfuerzos

que están haciendo a través de la fundación ONCE para América Latina, así como la buena acogida que está teniendo el servicio de diagnóstico genético que la ONCE ofrece a todas las personas afiliadas, como parte integrante, por un lado, de los objetivos de prevención y, por otro, del interés que se está prestando a la investigación. Precisamente, en este campo de la investigación, hizo referencia a la financiación de proyectos que buscan soluciones a la problemática visual. Finalizó deseando que los resultados de estas Jornadas fueran interesantes y respondieran a lo esperado.

Cristina Fasser, que recibió el reconocimiento como la persona que ha hecho de Retina Internacional una entidad fuerte, capaz de aglutinar los intereses internacionales de las asociaciones de afectados de enfermedades degenerativas de retina y de ser la voz en la Unión Europea de estos colectivos, nos dejó mensajes de esperanza en los avances científicos, de la necesidad de un buen diagnóstico genético para acceder a las futuras terapias, del trabajo de muchas personas en lugares diferentes del mundo, de la importancia de la rela-



Christine Fasser y Gustavo Aguirre.

ción entre los investigadores y del compromiso que debemos tener las personas afectadas en la promoción de las investigaciones y en que no falten los recursos para ello. Deseando un buen futuro a FARPE, concluyó su intervención. Ignacio Robles, a quien se le dio las gracias por el soporte técnico y de financiación que el Real Patronato sobre Discapacidad ha tenido con FARPE durante estos últimos años, recordó la apuesta del Real Patronato sobre Discapacidad por la prevención de las situaciones de discapacidad y sus consecuencias y, haciendo gala de su formación como profesor, nos señaló una ruta de objetivos reales y alcanzables que nos



S. A. R. Doña. Margarita de Borbón entrega el premio FUNDALUCE 2009 al doctor José María Frade, del CSIC.

lleven a atender las necesidades del colectivo al que representamos. Mostrándonos la disponibilidad del Real Patronato en seguir la relación con FARPE, accedió a llevar nuestro mensaje a Doña Trinidad Jiménez, Ministra de Sanidad y Política Social, de que “lo que se invierte ahora en investigación se ahorrará más tarde en asistencia”, y deseando un buen desarrollo de las Jornadas, tanto en los aspectos científicos como en los sociales y de relación entre los asistentes, dio por terminada su exposición.

En este acto, como Presidente de FARPE y FUNDALUCE, también intervino José María Casado quien, una vez agradecida la presencia de S.A.R. y de su distinguido esposo, así como la de las personalidades científicas y sociales que nos acompañaban, nos habló de las dos maneras que tenemos de enfrentarnos al futuro ante la perspectiva de la degeneración visual: desde el sentimiento del miedo ante el posible futuro de ceguera o desde la esperanza en los avances científicos que hacen real y razonable esta situación de un futuro visual mejor.

Recordó, en esta segunda opción, el aniversario del nacimiento de Louis Braille y su contribución a un futuro donde el acceso a la comunicación escrita ha hecho de las personas ciegas unas personas con más posibilidades en la sociedad. Nos animó a que nos creyéramos que, como dice el lema de las Jornadas, la ceguera puede vencerse y, concluyó su intervención, expresando el compromiso colectivo y personal de FARPE y FUNDALUCE en poner todos los medios para lograr que las enfermedades degenerativas de retina tengan sus terapias lo antes posible.

José María Frade recibe el Premio FUNDALUCE 2009

En el transcurso de las Jornadas, S.A.R. Doña Margarita entregó el Premio FUNDALUCE de investigación de este año al Dr. José María Frade, investigador del Instituto Cajal del Centro Superior de Investigaciones Científicas,

por el proyecto "Participación de la ruta de Apoptosis iniciada por p75NTR y Sortilina en un modelo de distrofias hereditarias de la retina". A esta investigación se hace referencia en los artículos de ciencia de la presente revista.

Reconocimiento al Comité Nacional de Expertos

También, de mano de Doña Margarita, Carmen Ayuso, Elvira Martín, Rosa Coco, Nicolás Cuenca y Vicente Rodríguez, como miembros del Comité Nacional de Expertos de FARPE y FUNDALUCE, recibieron un Diploma mediante el que se reconocía su colaboración solidaria y su esfuerzo a favor de las personas y familias afectadas de enfermedades degenerativas de retina, durante los últimos cuatro años. Esperamos seguir contando con su valiosa cooperación.

"Nuestra implicación personal hará posible un avance más rápido de las investigaciones"

Ésta puede ser la conclusión de las intervenciones que se produjeron tanto en la Mesa de Expertos sobre el trabajo en FUNDALUCE como en la Recepción de invitados que tuvo lugar el día 21 en el hotel Confortel Pío XII. En las aportaciones de Audifacio reyes, Albert Español, Fausto Torío y Germán López, ponentes de la Mesa de expertos que, coordinada por Andrés Mayor, se desarrolló para exponer las diferentes ideas de presente y futuro para que la Fundación Lucha contra la ceguera pueda realizar sus objetivos, se destacó, también, la importancia de que FUNDALUCE sea una entidad visible socialmente y que éste debería ser un punto estratégico en los próximos años.

Además, tenemos la seguridad de que la capacidad de búsqueda de soluciones terapéuticas que se vayan encontrando para las enfermedades degenerativas de retina depende de nosotros y de los recursos que podamos recaudar. Nuestro compromiso e

implicación deben ser fuertes y continuados, si queremos conocer el éxito en esta lucha.

"Nuestra esperanza en unas terapias a corto y medio plazo son reales"

Las ponencias científicas de las XI Jornadas FUNDALUCE 2009 se desarrollaron en torno a tres Mesas de expertos. Los ponentes de la Mesa de expertos dedicada a las enfermedades relacionadas con la retina fueron Susana Marcos, doctora en óptica, que habló sobre miopía magna, y Elena Vecino, doctora en biología genética, que habló sobre la problemática del glaucoma. Ambas ponencias estuvieron presentadas por Julián García Sánchez, doctor en oftalmología, quien, a su vez, coordinó el posterior coloquio.

La Dra. Marcos expuso que casi el 100 por ciento de las miopías magnas (más de 12 dioptrías de corrección en agudeza) son de origen orgánico, es decir, su causa es la excesiva longitud del ojo. Sus investigaciones quieren demostrar que la relación entre el aumento de la miopía y el desarrollo de las estructuras internas del ojo es recíproca, es decir, ambas se interrelacionan en su progresión. Es un buen punto de partida para llevar a terapias de prevención, si logramos controlar una de estas variables.

La Dra. Vecino, aclarados los conceptos de glaucoma y sus diferentes tipos, centró su explicación en la búsqueda de las causas genéticas de esta enfermedad y en las terapias de acción genética para hacer más eficaces los tratamientos farmacológicos, iniciando una serie de terapias no invasivas.

El diálogo posterior, conducido por el Dr. García Sánchez, estuvo dirigido, casi en su totalidad, a la comprensión de los conceptos y en la aplicación de los tratamientos farmacológicos y cirugías refractivas y relacionadas con el glaucoma. La siguiente Mesa de Expertos, dedicada al diagnóstico de las enfermedades degenerativas de retina, estuvo coordinada por la Dra. Carmen Ayuso, doctora

en biología genética,. Fue dando la palabra a Rosa Coco, doctora en oftalmología, a Rosa Riveiro, doctora en biología genética, y a María García, también doctora en biología genética.

La idea central de esta Mesa fue la de que es necesario una colaboración multidisciplinar para lograr hacer un buen diagnóstico en las enfermedades degenerativas de retina. Y es-to es así porque todas se expresan visualmente con pérdida de campo visual, sea periféri-co o central, y/o pérdida de agudeza visual. Muchas de estas enfermedades necesitan de exploraciones y pruebas tanto de oftalmología como de electrofisiología y de genética pa-rra llegar a conclusiones diagnósticas confirmadas.

Del mismo modo, es importante todo este conocimiento y análisis de estas exploraciones para la aplicación de terapias farmacológicas de control, prevención o recuperación de la función visual, así como para un buen asesoramiento, tanto a nivel genético como a nivel de hábitos de alimentación, por ejemplo.

En el coloquio, la Dra. Ayuso llevó la conversación hacia los problemas que se presentan en la casuística general de las consultas.

La Cuarta Mesa de Expertos estaba dirigida hacia las alternativas terapéuticas que existen hoy día para tratar las enfermedades degenerativas de retina y para conocer las diferentes soluciones que se están experimentando en este sentido. Fue presentada y coordinada por Nicolás Cuenca, biólogo celular. Intervinieron el Dr. Gustavo Aguirre, el Dr. Enrique de la Rosa, el dr. José María Frade y la Dra. Elvira Martín.

La intervención de los cuatro primeros investigadores fue dando una explicación del abanico de terapias existentes, unas en aplicación ya en diversos animales, con resultados positivos, y otras en experimentación con personas, en diferentes fases de investigación. Estas experiencias en humanos están en el campo de la cirugía de trasplantes de epitelio pigmentario o de células fotorreceptoras; en

el campo de las células madre, regeneradoras de células sin función visual determinada; en el campo de la visión artificial, con microchips insertos en la retina o implantados en la corteza cerebral visual; en la generación de factores neurotróficos que fortalezcan y reparen las funciones de las diversas células de la retina, introducidos en el ojo mediante la tecnología de las microcápsulas; y también, en la experimentación combinando productos antiapoptóticos, antioxidantes y vitaminas, con la finalidad de observar sus beneficios en conjunto, una vez que se ha confirmado su beneficio por separado.

La intervención de la Dra. Elvira Martín fue algo especial, puesto que sus alternativas se dirigieron hacia la rehabilitación de la función visual mediante ayudas técnicas de óptica, de aplicación de tecnología y electrónica y de recursos para el desarrollo de habilidades de la vida diaria, completando así el gran panel de estas alternativas.

En el coloquio, el dr. Nicolás Cuenca posibilitó la concreción de algunas de las propuestas terapéuticas, exponiéndose que no todas las terapias de futuro podrían ser aplicadas a todas las distrofias de retina, sino que lo serían en base a la capacidad funcional que aún se mantuviera.

Como conclusión, podemos decir claramente que ya sabemos el camino para vencer la ceguera y que estamos caminando por él. Y que hoy estamos más cerca que ayer, y esperamos que las terapias estén pronto a disposición de los pacientes, al menos aquellas que evitan la evolución degenerativa de la retina.

Sortilina y su papel en la señalización del receptor de neurotrofinas p75^{ntr.}

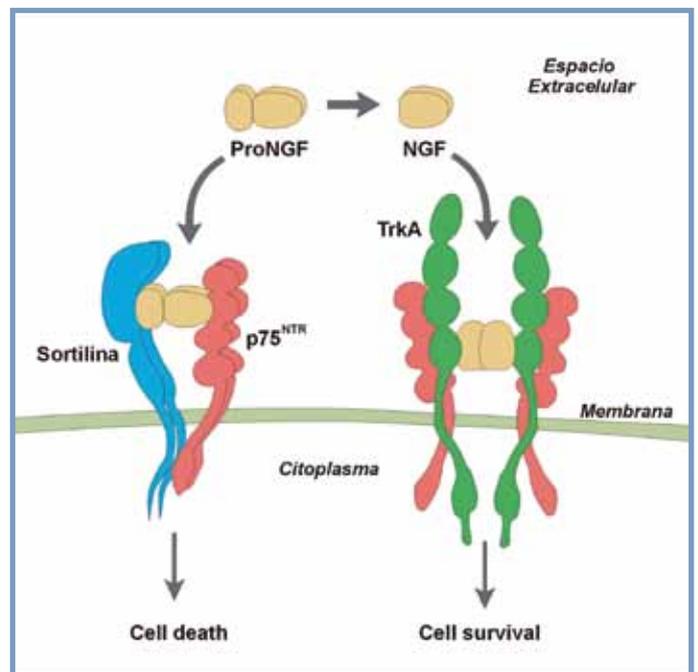
Implicaciones en retinosis pigmentaria.

Esquema de las interacciones de ProNGF y NGF con los receptores Sortilina, p75^{NTR} y TrkA. Modificado de Nykjaer et al. (2004).

Sortilina es una proteína de membrana de la familia de receptores con dominio de tipo vacuolar protein sorting 10 (VPS10) que posee importantes funciones en las neuronas y en otros tipos celulares de los vertebrados. Al igual que las demás proteínas de su familia, Sortilina se localiza primariamente en el aparato de Golgi, una estructura membranosa del interior de las células encargada de la distribución de las proteínas de nueva síntesis a lo largo de diversos compartimentos celulares.

El aparato de Golgi dirige, por ejemplo, la ruta de secreción de las proteínas que han de ser liberadas al exterior de la célula, y también participa en el transporte de vesículas a lo largo de los axones. La alteración funcional de las proteínas de la familia VPS10 puede dar lugar a procesos neurodegenerativos. En este sentido, dos proteínas de esta familia, SORLA y SORCS1, han sido involucradas en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y en otras demencias seniles (Rogaeva et al., 2007), mientras que la proteína SORCS2 podría participar en el desarrollo del trastorno bipolar (Baum et al., 2008). Además de intervenir en estas funciones intracelulares, Sortilina puede localizarse en la membrana celular participando en la señalización de las neurotro-

finas. De hecho, el papel de Sortilina parece ser clave en los procesos de muerte neuronal asociados a la señalización de estas proteínas.



Las neurotrofinas son factores de crecimiento que regulan importantes aspectos de la fisiología neuronal, tales como la supervivencia de las neuronas, el crecimiento de sus axones y dendritas, la inervación de sus tejidos diana y la formación y mantenimiento de las sinapsis que establecen entre ellas. En nuestros tejidos existen dos formas predominantes de estas moléculas: una forma madura que ha perdido un fragmento de la molécula y otra forma no procesada que recibe el nombre de proneurotrofina. Como veremos más adelante, ambas formas tienen importancia funcional. En los mamíferos, la familia de las neurotrofinas incluye al factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés nerve growth factor), el factor neurotrófico derivado

de cerebro (BDNF, del inglés brain-derived neurotrophic factor), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina-4/5 (NT-4/5), así como sus respectivas formas “pro”. Las neurotrofinas ejercen sus acciones tróficas mediante su interacción con los receptores de la familia Trk, que pueden ser moduladas por un segundo receptor, p75^{NTR}. Este receptor potencia la señalización de los receptores Trk al formar complejos heterodiméricos con ellos. p75^{NTR} puede actuar también de manera independiente de los receptores Trk para modular la actividad sináptica o para inducir, dependiendo de las circunstancias de la célula, muerte por apoptosis o supervivencia neuronal. El mecanismo molecular empleado por p75^{NTR} para estimular sus efectos en la célula depende en muchos casos del corte y liberación de su dominio intracelular (p75^{ICD}) que puede migrar al compartimento nuclear y allí ejercer funciones como regulador de diversos factores de transcripción. El corte de p75^{NTR} tiene lugar por parte de la enzima gamma-secretasa (Frade, 2005), la cual participa en múltiples procesos normales y patológicos del sistema nervioso de los vertebrados.

Las neurotrofinas, por tanto, pueden ejercer un efecto dual sobre las neuronas al promover la supervivencia de éstas o favorecer su muerte por apoptosis. La explicación de esta paradoja se fundamenta en la diversidad de moléculas señalizadoras capaces de participar en ambos procesos. Hoy sabemos que las señales de supervivencia están mediadas por las formas maduras de las neurotrofinas mientras que la inducción de la muerte celular depende principalmente de sus formas no procesadas; en concreto, de proNGF y de proBDNF. Los efectos biológicos de las neurotrofinas maduras estarían mediados por los receptores Trk y p75^{NTR}, mientras que los efectos neurotóxicos de las proneurotrofinas estarían mediados por p75^{NTR} y por la proteína protagonista de este artículo: Sortilina (Nykjaer et al., 2004). El mecanismo molecular empleado por proNGF (o proBDNF) para interactuar con el com-

plejo receptor Sortilina/p75^{NTR} depende de la alta afinidad que posee el dominio “pro” por el receptor Sortilina, mientras que la región madura de la proneurotrofina interacciona con p75^{NTR} con alta afinidad (ver Figura). La presencia de proNGF promueve por tanto la interacción de Sortilina con p75^{NTR}, lo que facilita la inducción de muerte por apoptosis; siendo el efecto apoptótico de proNGF tan poderoso que la activación simultánea del receptor neurotrófico TrkA con la forma madura de NGF no es capaz de frenar la muerte iniciada por dicha proneurotrofina (Volosin et al., 2006).

En muchas situaciones patológicas del sistema nervioso tales como la enfermedad de Alzheimer, la encefalomielopatía espongiiforme, la epilepsia y la lesión medular, se han observado elevados niveles de proNGF en el tejido afectado; lo cual sugiere su participación en el proceso neurodegenerativo. En este sentido, se ha demostrado que el uso de anticuerpos bloqueantes de proNGF en animales de experimentación atenúa significativamente la muerte neuronal que caracteriza a estas enfermedades (Harrington et al., 2004). Por su parte, también se ha observado que la co-expresión de Sortilina con p75^{NTR} se ve incrementada en situaciones patológicas del sistema nervioso tales como las crisis epilépticas (Volosin et al., 2006), el daño medular (Harrington et al., 2004), y la encefalomielopatía espongiiforme (Stoica et al., 2008). Como prueba del papel inductor de apoptosis de Sortilina, se ha demostrado que los ratones mutantes con receptores Sortilina no funcionales están protegidos frente a la degeneración de las neuronas simpáticas asociada al envejecimiento y de las neuronas motoras corticales sometidas a axotomía.

En el caso concreto de la retina se ha observado también que Sortilina participa en procesos degenerativos, tanto durante el desarrollo embrionario como en situaciones patológicas del tejido adulto. Durante el desarrollo de la retina existe una fase de apoptosis aso-

ciada al nacimiento de las células ganglionares. Durante esta fase de muerte neuronal se observa la presencia de proNGF, el cual forma un complejo con Sortilina y p75^{NTR} (Nakamura et al., 2007). Tales complejos participan en la inducción de apoptosis puesto que los ratones mutantes nulos para Sortilina, p75^{NTR} o proNGF poseen niveles reducidos de muerte celular en dicho tejido durante esta fase de apoptosis (Frade y Barde, 1999; Jansen et al., 2007). Otro dato que apunta a un papel neurotóxico de Sortilina en la retina adulta de los mamíferos es que en dicho tejido se detectan niveles elevados de Sortilina y p75^{NTR} en respuesta a isquemia retiniana (Wei et al., 2007).

La participación de Sortilina en los procesos neurodegenerativos retinianos descritos anteriormente sugiere que este receptor podría participar también en el desarrollo de la retinosis pigmentaria (RP). Esta patología representa un grupo heterogéneo de distrofias hereditarias de la retina que afectan principalmente a la zona periférica de este tejido, lo cual se traduce en ceguera nocturna y en pérdida progresiva del campo visual, que conduce frecuentemente a la ceguera total. La base etiológica de la RP supone la presencia de mutaciones genéticas que afectan a proteínas implicadas en funciones básicas de los fotorreceptores (Hims et al., 2003), lo cual causa la muerte apoptótica de estas células (Portera-Cailliau et al., 1994).

Gracias al apoyo económico que venimos recibiendo de FUNDALUCE, hemos iniciado una serie de estudios sobre la participación de Sortilina así como de proNGF y p75^{NTR} en distintos modelos experimentales de RP. En nuestro laboratorio hemos podido detectar la presencia de proNGF en la capa de fotorreceptores de ratones albinos sometidos a iluminación intensa, un modelo experimental reconocido de RP en el que se induce la degeneración de los fotorreceptores al cabo de 24-48 horas del tratamiento lumínico. Estos datos sugieren la posible participación de proNGF en la etiolo-

gía de la RP, siendo consistentes con los datos obtenidos *in vitro* por el grupo del Doctor Rouel S. Roque, del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad del Norte de Texas, que demuestran que una línea celular de fotorreceptores muere por apoptosis al ser tratada con esta proneurotrofina (Srinivasan et al., 2004).

En los ratones albinos sometidos a luz intensa hemos podido detectar también la presencia de p75^{NTR} en la capa de fotorreceptores, antes y durante el período de muerte de éstos. Por tanto, p75^{NTR} es un claro candidato para mediar la degeneración de los fotorreceptores en dicho modelo experimental y quizá también en los pacientes afectados de RP, cuyos fotorreceptores están sometidos a estrés celular debido a las diversas mutaciones causantes de la enfermedad. En este sentido, existen evidencias de que p75^{NTR} se expresa también en la retina humana (Dimaras et al., 2006). En apoyo de la posible participación de p75^{NTR} en RP es importante destacar que los ratones albinos mutantes para el receptor p75^{NTR} muestran una reducción significativa de apoptosis en la capa de fotorreceptores cuando son sometidos a luz intensa (Rohrer et al., 2003).

En la actualidad estamos buscando evidencias de la presencia de Sortilina en los sistemas modelo que empleamos. Si se demuestra su participación en la degeneración de fotorreceptores, pensamos que dicha molécula podría ser una nueva diana terapéutica para bloquear la señalización proapoptótica endógena de p75^{NTR} con la ventaja de que dicha terapia no alteraría las otras funciones fisiológicas beneficiosas de dicho receptor de neurotrofinas.

Por último, otro objetivo de nuestra investigación es el entendimiento de los mecanismos empleados por p75^{NTR}/Sortilina para inducir apoptosis. Nuestro grupo de investigación fue pionero al demostrar que la activación de α -secretasa en respuesta a ligando provoca el corte de p75^{NTR} en su dominio transmembrana (Frade, 2005). Este proceso, que fue demos-

trado en células de origen neural, se traduce en la migración del fragmento intracelular de p75^{NTR} al núcleo celular. Este proceso es susceptible de inducir apoptosis en diferentes tipos neuronales (Podlesniy et al., 2006; Kenchappa et al., 2006). El estudio de esta ruta de transducción de la señal será muy importante para diseñar estrategias terapéuticas en distrofias retinianas humanas si finalmente se demuestra el papel de Sortilina/p75^{NTR} en la etiología de dichos procesos degenerativos retinianos.

Destacar:

Llegados a este punto, no quisiera dejar de agradecer desde estas páginas a FUNDALUCE por su apuesta continua por la investigación científica y por su apoyo a nuestra investigación. El conocimiento de los mecanismos implicados en la degeneración de los fotorreceptores representa un camino crucial para el desarrollo de medidas terapéuticas frente a la RP. Esperamos que nuestros esfuerzos redunden en la mejora de la calidad de vida de los afectados por esta patología retiniana.

Referencias

- Baum et al. (2008) *Mol. Psychiatry* 13: 197-207.
- Dimaras et al. (2006) *Mol. Carcinogen.* 45: 333-343.
- Frade (2005) *J. Neurosci.* 25: 1407-1411.
- Frade y Barde (1999) *Development* 126: 683-690.
- Harrington et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 101: 6226-6230.
- Hims et al. (2003) *Dev. Ophthalmol.* 37: 109-125.
- Jansen et al. (2007) *Nature Neurosci.* 10: 1449-1457.
- Kenchappa et al. (2006) *Neuron* 50: 219-232.
- Nakamura et al. (2007) *Cell Death Differ.* 14: 1552-1554.
- Nykjaer et al. (2004) *Nature* 427: 843-848.
- Podlesniy et al. (2006) *Am. J. Pathol.* 169: 119-131.
- Portera-Cailliau et al. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 91: 974-978.
- Rogaeva et al. (2007) *Nature Genet.* 39: 168-177.
- Rohrer et al. (2003) *Exp. Eye Res* 76: 125-129.
- Srinivasan et al. (2004) *J. Biol. Chem.* 279: 41839-41845.
- Stoica et al. (2008) *Brain Res.* 1208 : 204-216.
- Volosin et al. (2006) *J. Neurosci.* 26: 7756-7766.
- Wei et al. (2007) *Neurosci. Lett.* 429: 169-174.

De la retina de pollo a una posible terapia para las degeneraciones retinianas de la mano de las asociaciones de afectados (1ª parte)

En el año 2000, en un curso de verano de la Fundación Duques de Soria, coincidí con dos personas que padecían un proceso de pérdida progresiva de la visión. Luis Palacios y Félix Azeña asistían a dicho curso, titulado “Degeneraciones retinianas: de los genes a la terapéutica”, interesados en los posibles avances. Desde entonces he participado, frecuentemente acompañado por otros investigadores de nuestro grupo, en múltiples actos científicos, divulgativos y de convivencia de las diversas asociaciones de afectados.

Estos contactos me han permitido aprender mucho de los aspectos humanos y clínicos de la enfermedad. Con este artículo quisiera que los afectados y sus familias aprendieran sobre el proceso de observación y creación científica. Mi intención es reforzar su confianza, que me consta ya tienen, en la investigación científica. Pero también hacerles conscientes de la necesidad de una cierta dosis de paciencia, acorde con los ritmos de esta actividad, mientras esperan un tratamiento para su enfermedad. En esta primera parte me gustaría ilustrar que no es fácilmente predecible la aplicabilidad de los resultados de la investigación. Se puede perseguir un tratamiento para una enfermedad y no obtener nada. Pero también se puede perseguir simplemente el conocimiento y vislumbrar una posible terapia o, al menos, las bases para desarrollarla.

El gusano que ha hecho mucho por nuestra salud.

A mediados de los años 60 del pasado siglo, Sydney Brenner eligió un gusano, el nematodo

Caenorhabditis elegans, como sistema modelo para estudios de Genética. Ya se había estudiado la relación entre los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y las proteínas en bacterias y bacteriófagos (los virus que infectan bacterias). El siguiente paso era caracterizar cómo el conjunto de genes de un organismo determinan su forma y apariencia. Para ello se necesitaba un sistema modelo sencillo, manejable en el laboratorio y accesible a las relativamente rudimentarias técnicas por entonces disponibles. *Caenorhabditis elegans* es un gusano microscópico, de apenas 1 mm de longitud.

En la yema de un dedo cabrían varios cientos de gusanos. Se mantiene fácilmente en el laboratorio, en una placa en la que se alimenta de bacterias. Se reproduce a los 3 días de edad, generando cada individuo, dado que son hermafroditas (macho y hembra a la vez), unos 300 gusanos. Con tantas “facilidades” y excelentes colaboradores, en poco más de 10 años ya se había descubierto que cada gusano adulto estaba formado por 959 células. Dicho número provenía de que durante el desarrollo morían indefectiblemente 131 células de las 1.090 originalmente formadas.

En paralelo, se generaron mutantes con diferente número final de células, debido a que en ellos morían más o menos células que en los individuos no mutantes. Estas observaciones constituyeron la demostración definitiva de que hay un programa de muerte celular codificado en los genes. Pero, lo que es más importante, hicieron posible iniciar el estudio de la regulación del proceso de muerte celular programada,

que hasta entonces había sido descriptivo.

En el año 2002, Sydney Brenner, Robert Horvitz y John E. Sulston recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina. Sus estudios habían abierto un inmenso campo al conocimiento básico en Genética, Biología Celular y Biología del Desarrollo, lo que con total seguridad fue la principal, si no única, motivación de Sydney Brenner para iniciarlos. Pero, además, trabajos posteriores habían revelado que en numerosas enfermedades se producían procesos patológicos de muerte celular programada. Genes y proteínas, descubiertos gracias a los estudios de Sydney Brenner, sus colaboradores y sus seguidores, son hoy en día dianas potenciales de fármacos anticancerígenos, neuroprotectores, etc... Así que, como el propio Sydney Brenner bromeó en su discurso de recepción del Premio Nobel, *Caenorhabditis elegans* fue un merecido ganador de dicho premio.

La insulina no deja ver el bosque...

Seguro que la mayoría de las personas saben lo que es la hormona insulina, aunque sea en su definición más coloquial: "lo que se inyectan los diabéticos". Este gran avance terapéutico, que ha mejorado la calidad y la duración de la vida de los pacientes, fue posible gracias a los trabajos de Frederick G. Banting, John J. R. MacLeod y Charles H. Best. Aunque se sospechaba ya desde finales del siglo XIX, no fue hasta el año 1921 cuando lograron aislar y tratar perros con una sustancia del páncreas cuya falta causaba la Diabetes. Los dos primeros recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1923. La insulina, secretada por el páncreas, controla los niveles de glucosa en sangre y es una pieza clave de la regulación del metabolismo energético. Además ha sido un modelo para numerosos estudios científicos. Fue la primera proteína secuenciada por Frederick Sanger, lo que le valió el Premio Nobel, de Química en este caso, en 1958. También Rosalyn Yalow la utilizó para

desarrollar un método sensible de detección, adecuado a los bajos niveles hormonales que se encuentran en el cuerpo humano, lo que le valió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1977. Así que, con millones de personas tratadas con insulina y 3 Premios Nobel en su haber, muchos investigadores piensan que el campo de la insulina está muy trillado.

Afortunadamente, Jesse Roth, en los años 80 investigador jefe de la División de Diabetes de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., no era de esa opinión. Allí recaló Flora de Pablo para realizar una estancia post-doctoral. Flora de Pablo había estudiado Medicina y, mientras se especializaba en Endocrinología y Medicina Interna, realizó una Tesis Doctoral que no colmó su espíritu investigador. Así que se dio un par de años antes de seguir ejerciendo la medicina para investigar sobre la insulina, y así mejorar la atención de sus futuros pacientes.

Para su sorpresa, el tema propuesto por su supervisor, Jesse Roth, no tenía nada que ver con los pacientes de Diabetes, ni con el páncreas. Sí tenía que ver con la insulina, pero con la que se produjera fuera del páncreas, en sitios tan inesperados como huevos de gallina, cabezas de mosca o testículos de cobaya. La intuición de Jesse Roth de que quedaba mucho por saber de la insulina, se vio confirmada en los proyectos de secuenciación de genomas y en los trabajos de sus seguidores, nuestro grupo entre ellos. La insulina, tanto en la escala evolutiva como en el desarrollo de los invertebrados y los vertebrados, ha sido otras muchas cosas antes que hormona pancreática. Ahora empezamos a vislumbrar el panorama completo de las acciones de la insulina y las proteínas relacionadas, un bosque que la hormona insulina no nos dejaba ver.

...y la muerte de neuronas tampoco.

En el año 1901, Santiago Ramón y Cajal publicó la estructura de la retina, una parte

del sistema nervioso central. Sus trabajos sobre la estructura celular del sistema nervioso le valieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1906. Más de un siglo después los neurocientíficos aún no tenemos caracterizado cómo se controla la generación de este tejido altamente diverso y estructurado.

La mayoría del sistema nervioso procede de una lámina de células, llamada neuroepitelio, que prolifera, creciendo gradualmente como todo el embrión. Según avanza el desarrollo, produce secuencialmente los diferentes tipos de células diferenciadas que constituyen el sistema nervioso: neuronas y células de la glía. Los científicos hemos estudiado durante mucho tiempo cómo se regulan la proliferación de las células neuroepiteliales y su progresiva diferenciación. También se ha estudiado la muerte de neuronas de proyección, que ocurre más adelante en el desarrollo.

La Teoría Neurotrófica postula que las neuronas son producidas en exceso para, posteriormente, ajustar su número al de células del tejido u órgano que inervan. Ello se produce mediante competición por cantidades muy pequeñas y limitantes de un factor de supervivencia o factor neurotrófico: las células que consiguen factor sobreviven; las que no, mueren. El soporte experimental de la Teoría Neurotrófica, que en sus primeras fases se realizó durante años de fructífera colaboración entre Rita Levi-Montalcini y Viktor Hamburger, le valió a la primera el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1986.

La práctica totalidad de los neurobiólogos del desarrollo, incluyéndonos nosotros mismos, sólo consideraba este proceso, tardío en el desarrollo, de muerte neuronal. Cuando me incorporé en 1992 al grupo de Flora de Pablo, en el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC, empezamos a estudiar los efectos de la insulina en el desarrollo de la retina. Pronto descubrimos que la insulina estimulaba la proliferación y la diferenciación a neuronas de las células de la retina, una observación nada sorpren-

dente, según un evaluador de nuestros trabajos. Su argumento para rechazar nuestro trabajo fue que se llevaba dos décadas echando insulina a los cultivos celulares para mantenerlos en buenas condiciones. Sin embargo, sí era sorprendente, pues proliferación y diferenciación son mutuamente excluyentes en el sistema nervioso.

En poco tiempo, unos 3 años, pudimos demostrar que un tercer proceso celular, hasta entonces poco caracterizado, subyacía a nuestras observaciones. La insulina estaba inhibiendo una fase de muerte neural temprana que afectaba tanto a las células proliferativas como a las neuronas recién diferenciadas. Por eso, en presencia de insulina, observábamos más células proliferativas y más neuronas, ya que se morían menos de ambas. Además, fuimos capaces de caracterizar que el efecto de la insulina era fisiológico. La retina embrionaria producía insulina; más exactamente, su precursor proinsulina que, al contrario que en el páncreas, permanecía sin procesar.

El estudio del proceso de muerte neural temprana y de su regulación por proinsulina nos permitió redefinir el escenario del desarrollo temprano de la retina: había que caracterizar no sólo la regulación de la proliferación y la diferenciación, sino también la de la muerte celular programada, si nos queríamos hacer una idea más precisa del desarrollo de la retina.

Este es un proyecto básico en el que seguimos trabajando con el fin de caracterizar la magnitud del proceso temprano de muerte celular, así como de entender su significado funcional. Nos ha permitido caracterizar el papel de la proinsulina como factor atenuador del proceso de muerte celular programada durante el desarrollo de la retina, lo que ha sido la base del proyecto aplicado al desarrollo de una posible terapia, que abordaré en la segunda parte de este artículo, que se publicará en la Revista VISION 36.

Fabricando fotorreceptores a partir de células de la piel

Un grupo de científicos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Wisconsin en Madison (Estados Unidos), dirigido por el Profesor David Gamm, ha logrado con éxito obtener en cultivo células de la retina a partir de las llamadas “células madre pluripotentes inducidas” humanas. Para ello, han reproducido en parte el desarrollo normal de la retina humana en el laboratorio. Ello permite vislumbrar un futuro en el cual retinas dañadas por una enfermedad degenerativa podrían repararse por células obtenidas a partir de la piel del propio paciente, previamente reprogramadas para convertirlas en células madre.

Un grupo de investigación del Centro Waisman de la Universidad de Wisconsin en Madison dirigido por el Dr. David Gamm, profesor de oftalmología y ciencias de la visión, e integrado por el Dr. Jason Meyer y otros investigadores, anunció su descubrimiento el pasado 24 de Agosto en la prestigiosa revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* de los Estados Unidos. Los resultados obtenidos constituyen un importante paso adelante en el campo de la terapia celular de las enfermedades neurodegenerativas de la retina.

En primer lugar, confirman que pueden obtenerse distintos tipos de células retinianas humanas a partir de las llamadas células madre pluripotentes inducidas (o células iPS, de sus siglas en inglés *induced pluripotent stem cells*), utilizando para ello las técnicas de laboratorio puestas a punto en Wisconsin. Se trata de células de la piel que han sido “reprogramadas” genéticamente para convertirlas en células pluripotentes, es decir, con el potencial de desarrollarse en cualquier tipo de tejido del organismo humano. En

segundo lugar, muestra que el proceso que ocurre en el laboratorio es similar (es decir, mimetiza) al desarrollo normal de la retina humana, de forma que la maduración de las distintas neuronas de la retina *in vitro* sigue una secuencia de eventos en el tiempo que obedece al mismo programa establecido por la naturaleza. Ello es muy destacable, dado que la célula de partida es muy distinta a una célula de la retina y que todo el proceso tiene lugar en una placa de Petri de plástico.

El equipo lo consiguió cultivando las células iPS en presencia de un cocktail de factores añadidos al medio de cultivo y siguiendo un protocolo muy bien diseñado, con lo cual las células iPS se transformaron en células de la retina parcialmente desarrolladas, entre ellas fotorreceptores. Éstos son las neuronas de la retina que absorben la luz y transforman los impulsos luminosos en señales eléctricas nerviosas, las cuales son transmitidas al cerebro para que éste las interprete en forma de imagen, proporcionando la sensación de la visión. David Gamm también piensa que ésta puede ser la forma de dar un salto desde lo que sabemos sobre cómo se construye una retina en ratones, ranas y moscas a aplicarlo a la retina humana.

El trabajo ha sido posible gracias a la gran tradición en investigación sobre células madre existente en la Universidad de Wisconsin-Madison. Pocos años antes, en Noviembre de 2007, el Dr. James Thomson, profesor de la Facultad de Medicina y director de medicina regenerativa del Instituto de Investigación Morgridge en el campus de dicha universidad, anunció que había conseguido obtener (“derivar”) células iPS humanas a partir de la piel.

Las células madre pluripotentes inducidas (iPS) constituyen uno de los mayores logros de la biología reciente. Fueron obtenidas por primera vez en 2006 en el ratón por el Dr. Shinya Yamanaka, en el Instituto de Ciencia Médica de la Universidad de Tokyo. Son muy similares a las células madre embrionarias humanas (hES) en su morfología, pluripotencia y otras propiedades, como que pueden cultivarse en el laboratorio durante períodos de tiempo muy largos. Sin embargo, una notable diferencia es que las células iPS no proceden de embriones humanos ni requieren donación de óvulos, con lo cual se elimina el debate moral y los problemas bioéticos suscitados por las células hES. Además, evitan el problema del rechazo inmunológico que ocurre al transplantar células derivadas de un embrión a otra persona. Al año siguiente, Yamanaka consiguió obtener por primera vez células iPS humanas en Japón a la vez que Thomson en Wisconsin.

Se demostró, así, que las células completamente diferenciadas de un adulto pueden revertirse a un estadio cuasiembrionario, dándose “marcha atrás al reloj celular”. Ello se consigue introduciendo mediante retrovirus en las células adultas 4 genes (llamados OCT4, SOX2, NANOG y LIN28) que son responsables de mantener la pluripotencia en las células madre, es decir, de que éstas se conserven en un estado indiferenciado (“primitivo”), pero con el potencial de convertirse en determinadas condiciones en cualquier tipo celular. A partir de entonces, numerosos investigadores en todo el mundo se centraron en dirigir la diferenciación de células iPS hacia tipos concretos de células con las que realizar trasplantes para sustituir tejidos dañados o enfermos, con vistas a desarrollar tratamientos revolucionarios (por ejemplo, neuronas dopaminérgicas para la terapia de la enfermedad de Parkinson). Hoy día ya se han derivado células iPS a partir de la piel, hígado, páncreas, estómago y cerebro, y se ha conseguido convertirlas en células del músculo, intestino, cartílago,

corazón y neuronas del cerebro. El equipo de Wisconsin tuvo previamente un éxito similar a la hora de generar múltiples tipos de células especializadas de la retina utilizando células hES. A continuación, aplicó los mismos métodos de cultivo a células iPS, que se comportaron de forma similar y con los resultados publicados este año. Ello subraya las similitudes entre células hES e iPS. Sin embargo, David Gamm enfatiza que también existen diferencias entre ellas, y que es preciso seguir investigando para comprender su potencial y sus limitaciones. Una ventaja de las células hES es que no necesitan ser inducidas a un estadio primitivo, dado que ya son células madre. Sin embargo, las células iPS pueden derivarse de forma directa, técnicamente simple y segura a partir de la persona con la enfermedad en la retina que las necesita.

El equipo de Wisconsin utilizó células de la piel (fibroblastos) y las revirtió a células iPS. Una de las líneas celulares obtenidas (denominada IMR90-4) resultó ser especialmente buena a la hora de generar tipos celulares de la retina. En concreto, a lo largo del programa de cultivo obtuvieron a partir de ellas células que presentaban la morfología y propiedades de células progenitoras retinianas, precursores de fotorreceptores, fotorreceptores, y células del epitelio pigmentario de la retina. Según Jason Meyer, ya son capaces de producir un buen número de fotorreceptores y otros tipos de células de la retina que mueren en diversas enfermedades neurodegenerativas. Aunque el trabajo está aún en un estadio muy temprano, abre el camino a tratamientos que se espera permitirán regenerar la retina utilizando células cultivadas a partir de la piel del paciente.

Otra aplicación de este descubrimiento en un futuro más inmediato sería utilizar estas células en cultivo con fines investigadores, como son:

Estudiar la base molecular de enfermedades genéticas oculares. Por ejemplo, células de la piel de un paciente con retinosis pigmen-

taria podrían reprogramarse para convertirlas en células iPS, y éstas en células retinianas. A continuación, se estudiarían en el laboratorio los mecanismos moleculares y genéticos mediante los cuales éstas sufren degeneración.

Realizar escrutinios de nuevos fármacos para tratar dichas enfermedades. Las células anteriores podrían utilizarse para ensayar un gran número de potenciales medicamentos orientados a tratar o curar la enfermedad, evaluando su seguridad, efectividad y ausencia de efectos secundarios. Dado que es muy raro que dos enfermos con ceguera genética tengan la misma mutación en el mismo gen, esta estrategia podría permitir el desarrollo de terapias personalizadas.

Comprender el desarrollo del ojo humano. Estas células constituirían un modelo *in vitro* para estudiar todos los sucesos clave que tienen lugar durante la generación de células neurales especializadas en general, y de las células de la retina humana en particular.

Con respecto a su utilización con fines terapéuticos, se deben superar dos grandes escollos antes de poder aplicar esta tecnología a nivel clínico. El primero reside en el hecho de utilizar retrovirus como vehículo a la hora de introducir los genes en las células para inducir la pluripotencia. En efecto, la utilización de estos virus produce alteraciones permanentes y no controladas en el genoma de la célula, que pueden resultar perjudiciales.

Otro obstáculo a la aplicación clínica de las células iPS es que uno de los genes utilizados en la reprogramación de la células (concretamente, OCT4) puede producir tumores. No obstante, varios grupos de investigadores en todo el mundo están tratando de desarrollar técnicas alternativas al uso de retrovirus para la reprogramación de las células, así como de identificar otros genes que permitan este fenómeno sin el riesgo de tumorigénesis.

Así, en el futuro y si esta tecnología se ha perfeccionado y solucionado los problemas mencionados, los oftalmólogos podrían ser capaces de sustituir células o reparar daños en la retina transplantando células “terapéuticas” cultivadas en el laboratorio obtenidas a partir de la piel del propio paciente. La clave para perfeccionarla es comprender mejor cómo se desarrollan las células de la retina humana, con el objeto de poder reproducir este proceso en el laboratorio de la forma más controlada posible y sin que aparezcan otros tipos de células que no pertenecen a la retina. Esta estrategia terapéutica podría aplicarse, por ejemplo, a la degeneración macular, la cual es la causa principal de pérdida de la visión en personas mayores.

También podría utilizarse para tratar la retinosis pigmentaria, que causa visión en túnel y ceguera. En este contexto, ya a principios de este año investigadores de la Universidad de Washington en Seattle demostraron que células retinianas derivadas a partir de células hES tenían potencial para reparar la retina en ratones ciegos modelo de amaurosis congénita de Leber, restaurando parcialmente la visión. El Dr. Gamm estima que los ensayos clínicos utilizando células hES o iPS humanas para sustituir tejido de la retina dañado podrían comenzar dentro de unos 5 años.

Le agradecemos a Julián Esteve Rudd sus aportaciones a este artículo. Las investigaciones del equipo del Dr. David Gamm han sido financiadas por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), la Fundación Lucha contra la Ceguera (FFB) y otras instituciones de los Estados Unidos.

Para mayor información:

MEYER JS, SHEARER RL, CAPOWSKI EE, WRIGHT LS, WALLACE KA, MCMILLAN EL, ZHANG S-C AND GAMM DM (2009)

Modeling early retinal development with human embryonic and induced pluripotent stem cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106: 16698-16703.

UNIVERSITY OF WISCONSIN-MADISON (2009)

Retina cells created from skin-derived stem cells. ScienceDaily. <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/08/090824151258.htm>

HORNYAK T (2009)

Marcha atrás del reloj celular. Investigación y Ciencia 389: 34-35.

FOUNDATION FIGHTING BLINDNESS (2009)

Saving vision with stem cells. FFB Written Articles. http://www.blindness.org/index.php?option=com_content&view=article&id=1884:saving-vision-with-skin-cells&catid=64:macular-degeneration&Itemid=120

YU J, VODYANIK MA, SMUGA-OTTO K, ANTOSIEWICZ-BOURGET J, FRANE JL, TIAN S, NIE J, JONSDOTTIR GA, RUOTTI V, STEWART R, SLUKVIN II AND THOMSON JA (2007)

Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science 318: 1917-1920.

PINILLA I, MARTÍN NIETO J Y CUENCA N (2007)

Utilización potencial de células madre en enfermedades degenerativas retinianas. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 82: 127-128.



La atención encubierta aumenta la detección de estímulos visuales en pacientes con retinosis pigmentaria

Manteniendo la mirada fija en un punto del campo visual, somos capaces de prestar atención a objetos situados en zonas periféricas al punto de fijación. Esto se conoce como atención encubierta. Diversos estudios han evidenciado que la atención encubierta a estímulos visuales mejora su detección, aumentando la percepción del contraste de luminancia (Carrasco y cols. 2004, Ling & Carrasco 2006) y de color (Morrone y cols. 2004). Hemos investigado si, como en sujetos con visión normal, pacientes con retinosis pigmentaria (RP) pueden aumentar su capacidad perceptiva mediante un modelo experimental, desarrollado por nosotros, que permite dirigir la atención visual espacial de manera encubierta a zonas concretas del campo visual.

El estudio se ha realizado en un grupo de 15 pacientes con RP formado por 4 hombres y 11 mujeres (edad media de 41.07 ± 3.11 años). En un monitor situado a una distancia de 114.5 cm. se presentó en el centro de la pantalla una cruz roja de 0.5° de tamaño que fue utilizada como punto de fijación de la mirada (Mancebo y cols. 2009). Los estímulos consistieron en círculos grises de 0.5° de diámetro presentados de forma aleatoria en 24 posiciones alrededor del punto de fijación, distribuidas en 8 coordenadas polares (0, 45, 90, 135, 180, 225, 315 y 360°) y 3 excentricidades

Textos: José Manuel Rodríguez-Ferrer. Laboratorio de Neurociencia Visual y Cognitiva. Instituto de Neurociencias y Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Rafael Mancebo-Azor. Laboratorio de Neurociencia Visual y Cognitiva. Instituto de Neurociencias y Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Concepción Inmaculada Domínguez-Hidalgo. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

José Antonio Sáez-Moreno. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

(2.15, 3.83 y 5.53°). En cada posición, el estímulo se presentó durante 100 ms, con 3 niveles de contraste (6, 16 y 78%). En una primera prueba, los pacientes debían apretar un botón ante la presencia de cada uno de los 72 estímulos presentados. Se realizaron tres sesiones experimentales (216 estímulos en total). En una segunda prueba, y con el objeto de estudiar los efectos de la atención encubierta, antes de la presentación de los estímulos se presentó una flecha durante 100 ms indicando la coordenada polar donde posteriormente aparecerían los estímulos. Los pacientes debían responder apretando un botón a la presentación de los estímulos, manteniendo la mirada fija en la cruz central pero prestando atención encubierta a la zona indicada por la flecha (Figura 1).

En la prueba sin atención encubierta, de los 216 estímulos presentados, los pacientes con RP detectaron una media de 115,13 ±11.28 estímulos, lo que representa el 53.3 % del total de los estímulos. Cuando los afectados de RP realizaron la prueba bajo el paradigma de atención encubierta, la media de estímulos detectados aumentó significativamente a 129.13±11.87 ($p < 0.05$). Como se ha comentado anteriormente, los estímulos se presentaron con tres niveles de contraste y en tres excentricidades diferentes. Los efectos beneficiosos de la atención variaron en función de estos parámetros y de los diferentes sujetos. Así, en algunos pacientes la atención mejoró sustancialmente (más del 100%) la detección de los estímulos de bajo contraste (6%) presentados en la menor excentricidad de 2.15° (Figura 2A), mientras que en otros mejoró la detección de los estímulos situados a mayor excentricidad (5.53°). En unos casos con estímulos de bajo contraste del 6% (Figura 2B) y en otros con los de alto contraste del 78% (Figura 2C). Los resultados presentados en este estudio muestran en primer lugar la diversidad de las disfunciones

visuales de los pacientes de RP incluidos en este trabajo. Así, unos presentan problemas en la detección de estímulos de bajo contraste (caso de la Figura 2A), independientemente de su excentricidad. Otros en los estímulos presentados a mayor excentricidad (caso de la Figura 2B), independientemente del contraste y otros una mezcla de ambos (caso de la Figura 2C). Esto está en consonancia con la evidencia de que la RP engloba un conjunto de alteraciones distróficas retinianas con diferentes genotipos y fenotipos (Granse y cols. 2004). En segundo lugar, y más importante, que la atención encubierta dirigida a zonas concretas del campo visual aumenta la detección de los estímulos presentados en dichas zonas. Esta mejoría, en consonancia con evidencias previas en sujetos normales (Buracas & Boynton 2007), es mayor en aquellos estímulos que son peor detectados en condiciones experimentales control sin atención. En tercer lugar, los beneficios de la atención encubierta se observan en pacientes de RP con resto visual, independientemente de su grado de afectación.

En conclusión, Los resultados presentados en este trabajo muestran que se puede mejorar la detección aguda de estímulos en pacientes con RP. Nuestros resultados pueden ser la base para diseñar y establecer patrones de entrenamiento con el objeto de lograr mejoras permanentes en la percepción visual de dichos pacientes. Dado la gran variedad de las alteraciones funcionales perceptivas de los pacientes con RP, como se ha manifestado en nuestros resultados, creemos de vital importancia el estudio detallado de las capacidades perceptivas de cada paciente con RP. Cuando, en un futuro, se propongan tratamientos para la RP, aquellos pacientes mejor estudiados serán los que con más garantía puedan obtener beneficios de los mismos.

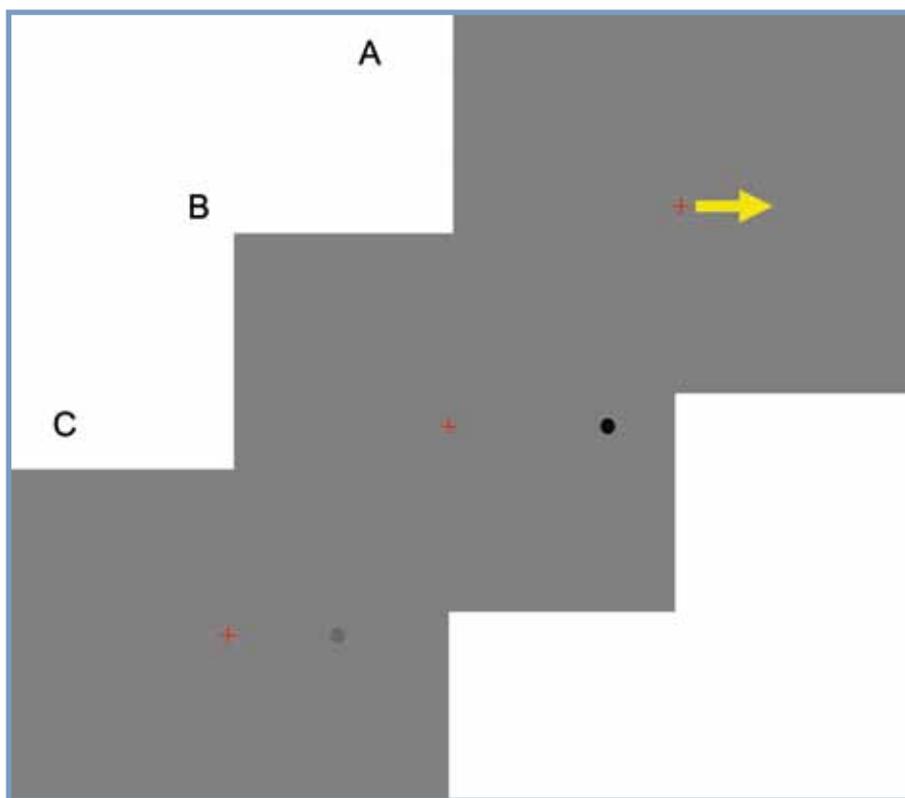


Figura 1.

Ejemplo del paradigma de atención encubierta utilizado. En A se muestra la pantalla con la flecha que indica en qué coordenada del espacio (90° en este caso) aparecerán posteriormente los estímulos a detectar y donde los sujetos deben focalizar su atención. B y C muestran dos de los estímulos presentados en la coordenada objeto de atención.

REFERENCIAS

Buracas GT, Boynton GM. The effects of spatial attention on contrast response functions in human visual cortex. *J Neurosci* 2007; 27: 93-97.

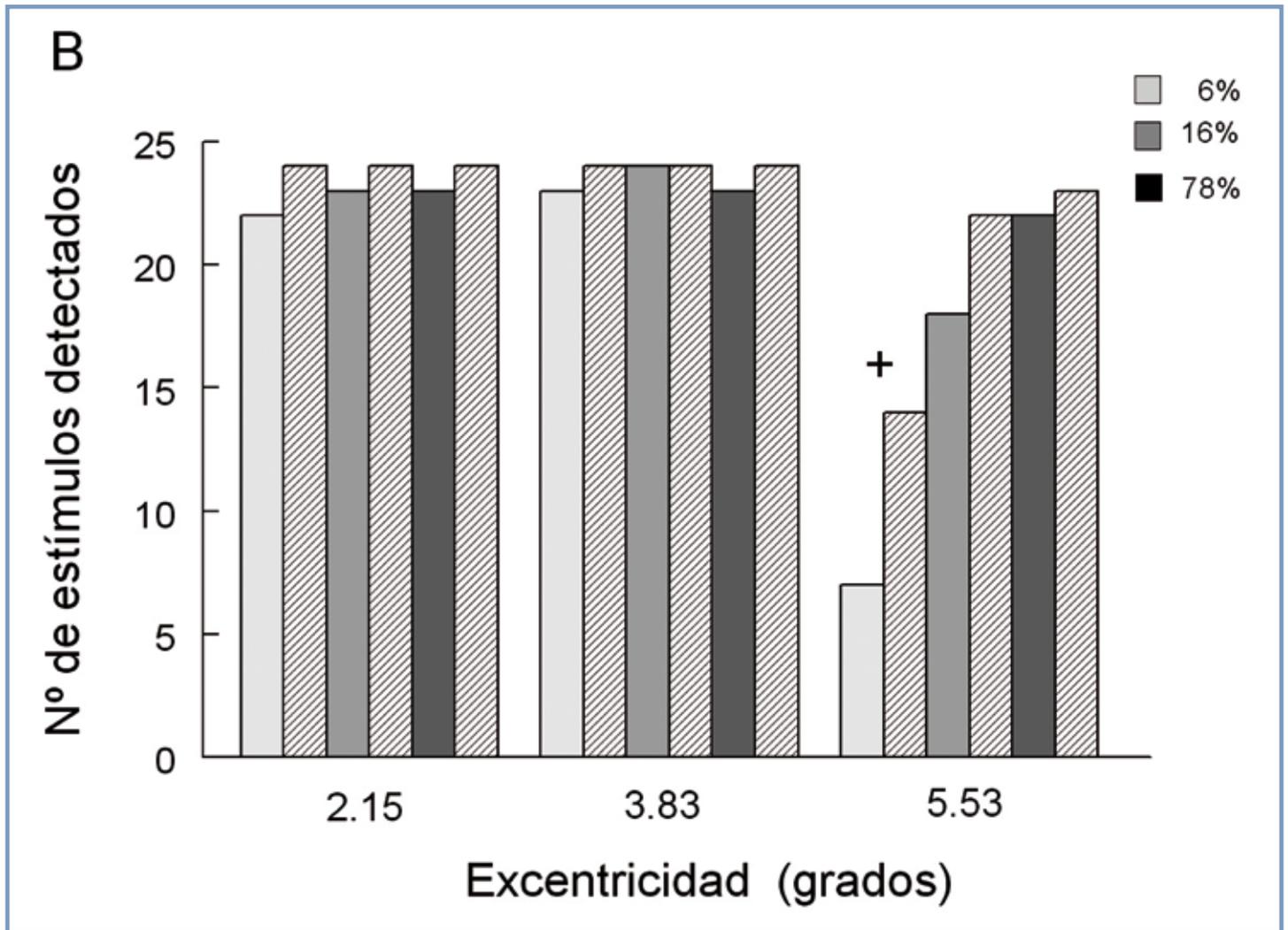
Carrasco M, Ling S, Read S. Attention alters appearance. *Nature Neurosci* 2004. 7: 308-313.

Gränse L, Ponjavic V, Andreasson S. Full-field ERG, multifocal ERG and multifocal VEP in patients with retinitis pigmentosa and residual central visual field. *Acta Ophthalmol Scand* 82: 701-706. 2004.

Ling S, Carrasco M. Sustained and transient covert attention enhance the signal via different contrast response functions. *Vision Res.* 2006. 46: 1210-1220.

Mancebo-Azor R, Sáez-Moreno, JA, Domínguez-Hidalgo I., Luna-Del Castillo, JD, Rodríguez-Ferrer JM. Efectos del contraste, excentricidad y posición en la detección de estímulos visuales en humanos. *Rev Neurol* 2009; 48. 129-133.

Morrone MC, Denti V, Spinelli D. Different attentional resources modulate the gain mechanisms for color and luminance contrast. *Vision Res.* 2004. 44: 1389-1401.



AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de los pacientes con RP. Sin su generosa colaboración e interés éste no habría tenido lugar. Agradecemos especialmente el apoyo recibido de D. Audifacio Reyes Falder, Presidente de la Asociación Andaluza de Retinosis Pigmentaria y de D. Calixto Sánchez Rubio, Coordinador en Granada, en el momento del estudio, de la misma. Igualmente, agradecemos a los Drs. José Luís Gómez Díaz y Miguel Angel Fernández García del equipo médico de la ONCE en Granada sus comentarios científicos en distintas fases del presente trabajo.

Figura 2.

A, B y C muestran ejemplos de la detección de estímulos de tres afectados de RP. En cada figura las barras representan los estímulos detectados organizados por contrastes y excentricidades. El máximo de detecciones para cada barra es de 24. Las barras sólidas muestran los estímulos detectados sin atención y las barras rayadas situadas a la derecha los detectados bajo atención encubierta. En A, señalado por una cruz, se resalta el aumento observado en la detección de estímulos de bajo contraste (6%), presentados a 2.15°. En B y C se resaltan con la cruz el aumento en la detección de estímulos de 5.53° de excentricidad con bajo (6%) y alto (78%) contraste, respectivamente.

Asturias: Caen las hojas



La Asociación Asturiana de Retinosis Pigmentaria afronta el fin de año.

Se acerca el mes de diciembre, las fiestas navideñas, la ilusión de la lotería, los encuentros con los seres queridos, el frío... Pero en la Asociación Asturiana nos tomamos en invierno con buen humor y entramos en calor recordando algunas actividades del último semestre.

La celebración del Día Mundial contra las retinopatías degenerativas de retina ocupó gran parte de las actividades en los meses de septiembre y octubre. Tuvimos en Asturias a Don Enrique de la Rosa y a Dña Begoña Coco Martín, que nos ofrecieron dos conferencias, en Oviedo y Gijón respectivamente. A estas actividades las acompañaron otras más lúdicas, dos comidas de socios y dos visitas guiadas al Casco Antiguo de Oviedo, y a las Termas Romanas de Gijón.

Las actividades formativas ocuparon también una importante parcela de trabajo. Realizamos un curso de "Técnicas de Acompañamiento y movilidad", un curso de "Iniciación al Braille", un curso de "Manejo básico del lector de

pantalla JAWS". En estas actividades participaron 33 personas, algunas de estas acciones formativas han sido cubiertas por la RTPA, podéis ver nuestras apariciones en medios televisivos en la siguiente dirección:

<http://blogs.retinosis.org>

El 25 de octubre se celebró en el Club de Tiro del Principado de Asturias, Oviedo, el Torneo de Tiro Avancarga (con armas antiguas), premio RETINOSIS PIGMENTARIA. En la Entrega de Premios contamos con la Presencia de Don Mario Bravo Valdaliso, Director de la Oficina Principal de Oviedo, en representación de la Obra Social Cajastur, que apoya nuestro programa de Atención socio sanitaria y rehabilitación psicosocial para personas con baja visión e intervención comunitaria.

Con motivo de la celebración del Día Mundial de la Visión y el Bicentenario del nacimiento de Louis Braille, organizamos unos talleres de iniciación a este sistema en 5 centros educativos de la Región, en ellos participaron 242 alum@s, y centros de Oviedo, Gijón, Cangas de Onís, Treviás, y Navelgas. También vamos cerrando las actividades de sensibilización en colegios La retinosis va a la Escuela, que en los que va de año ha llegado a 1680 alum@s y a 22 centros educativos.

Aún tenemos por delante la Comida de Navidad, para disfrutar y compartir estas fechas con soci@s, amig@s y voluntari@s, y coger fuerzas para el 2010.

Feliz Navidad y feliz 2010!

Andalucía: Broche final del 20 Aniversario de la Asociación



La proinsulina y la estimulación visual, generan grandes esperanzas entre nuestros socios afectados.

Nuestra 6ª Jornada de Comunicación sobre las enfermedades de la retina, celebrada el pasado 7 de Noviembre, ha sido muy especial al coincidir con el 20 Aniversario de la creación de la Asociación de Andalucía de Retinosis Pigmentaria.

Fue en 1.989 y desde entonces hemos crecido en el Asociacionismo en nuestra comunidad. Hoy son muchos los afectados de retinosis que conocen nuestra labor, así como los oftalmólogos de Andalucía, que nos derivan a los afectados como un medio para conocer de forma mas completa su enfermedad, las implicaciones que generan y la ayuda que podemos ofrecerle.

Esta vez nos hemos reunido afectados de toda nuestra Comunidad, llenando el salón de actos del Colegio Luis Braille de la ONCE de Sevilla, con capacidad para mas de 200 personas. Los asistentes siguieron con mucha atención las exposiciones de los doctores, formulando nume-

rosas preguntas a cada una de las conferencias y aplaudiendo fervorosamente al final de cada una.

El doctor D. Enrique de la Rosa, investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Expuso, con ayuda de diapositivas, su investigación sobre la proinsulina aplicada a la retinosis pigmentaria, exponiendo todo el proceso investigador, su experiencia con animales, las dificultades surgidas y los logros obtenidos. También expuso otras líneas de investigación que se están realizando sobre la retinosis en la comunidad investigadora en España. Al final de su exposición, contestó cumplidamente a todas las preguntas que se le formularon.

El doctor D. José Manuel Rodríguez Ferrer, Profesor de Fisiología de la Universidad de Granada, explicó detalladamente su investigación sobre la estimulación visual en afectados de retinosis pigmentaria, desde el punto de vista de la recepción de imágenes por el cerebro. Para ello trazó las líneas, conjuntamente con su equipo, de un programa informático realizado en dicha Universidad y subvencionado por la Dirección general de Salud Pública de la Junta de Andalucía, concedida a nuestra Asociación.

Explicó el proceso de experimentación con personas no afectadas y 23 pacientes de retinosis. Finalmente expuso los resultados obtenidos en la mejora de la percepción visual de las personas tratadas. Nuestra socia Justa de Dios dio fe de la mejora alcanzada con este entrenamiento, afirmando con entusiasmo que ahora ve objetos que antes no veía en su campo visual.

El acto fue moderado por el Presidente de la Asociación, Audifacio Reyes Falder, interviniendo en primer lugar la Vicepresidenta del Consejo Territorial de la ONCE de Andalucía, Doña Amparo Cruz, que explicó, entre otras cosas, la implicación de la ONCE en la investigación de las enfermedades oculares.

Finalmente disfrutamos de una comida de convivencia, con tarta de aniversario y cava para los brindis de 124 personas.

Amparo Cruz, que explicó, entre otras cosas, la implicación de la ONCE en la investigación de las enfermedades oculares.

Finalmente disfrutamos de una comida de convivencia, con tarta de aniversario y cava para los brindis de 124 personas.

Canarias: Fundaluce reconoce la labor en el Comité de Expertos al Dr. Vicente Rodríguez, director médico de Eurocanarias Oftalmología



El pasado día 4 de noviembre, el Dr. Vicente Rodríguez, director médico de la Clínica Eurocanarias Oftalmológica recibió de la mano de D. Germán López, presidente de la asociación de Retinosis Pigmentaria de Canarias, el diploma concedido por la entidad FARPE-FUNDALUCE al comité de expertos de esta fundación.

El acto que se eligió, para hacer entrega de los diplomas al comité de expertos, se enmarcó dentro de las XI Jornadas de Premios de

Investigación de Fundaluce, que tuvo lugar el pasado día 22 de Octubre y contó con la honorable presencia de la Infanta Margarita de Borbón y Borbón, quien hizo entrega de las distinciones.

La no presencia del Dr. Rodríguez al notable evento, debido a motivos personales, hizo que D. German López, como representante de Fundaluce, hiciera la entrega del diploma que reconoce al Dr. Rodríguez como miembro integrante del comité de expertos de la venerable fundación. D. Germán López quiso aprovechar la organización de la sesión clínica mensual de la Clínica Eurocanarias Oftalmológica, de la que el Dr. Rodríguez es director médico, para hacer entrega del diploma. El orden del día de la sesión clínica se vio sorprendida con la entrega de esta distinción, ya que no contaba con el conocimiento previo por parte del Dr. Vicente Rodríguez quien se sintió gratamente honrado y sorprendido.

En la presentación del Dr Reyes se detallaron los ensayos clínicos actuales en torno al tratamiento de la degeneración macular seca, bien con fármacos como el fenretinide, el glatiramer acetato o las gotas OT 551 antioxidantes, o con células encapsuladas modificadas genética



El pasado día 4 de noviembre, el Dr. Vicente Rodríguez, director médico de la Clínica Eurocanarias Oftalmológica recibió de la mano de D. Germán López, presidente de la asociación de Retinosis Pigmentaria de Canarias, el diploma concedido por la entidad FARPE-FUNDALUCE al comité de expertos de esta fundación.

El acto que se eligió, para hacer entrega de los diplomas al comité de expertos, se enmarcó dentro de las XI Jornadas de Premios de Investigación de Fundaluce, que tuvo lugar el pasado día 22 de Octubre y contó con la honorable presencia de la Infanta Margarita de Borbón y Borbón, quien hizo entrega de las distinciones. La no presencia del Dr. Rodríguez al notable evento, debido a motivos personales, hizo que D. German López, como representante de Fundaluce, hiciera la entrega del diploma que reconoce al Dr. Rodríguez como miembro integrante del comité de expertos de la venerable fundación. D. Germán López quiso aprovechar la organización de la sesión clínica mensual de la Clínica Eurocanarias Oftalmológica, de la que el Dr. Rodríguez es director médico, para hacer entrega del diploma. El orden del día de la sesión clínica se vio sorprendida con la entrega de esta distinción, ya que no contaba con el conocimiento previo por parte del Dr. Vicente Rodríguez quien se sintió gratamente honrado y sorprendido.

En la presentación del Dr Reyes se detallaron los ensayos clínicos actuales en torno al tratamiento de la degeneración macular seca, bien con fármacos como el fenretinide, el glatiramer acetato o las gotas OT 551 antioxidantes, o con células encapsuladas modificadas genéticamente que liberan factores neurotróficos.

El uso de los nuevos antiangiogénicos y de la braquiterapia epimacular con estroncio 90 para la degeneración macular húmeda fue otro de los temas tratados. En cuanto al tratamiento rehabilitador se planteó como una alternativa interesante el implante de dos lentes intraoculares que consigan un efecto de telescopio de Galileo.

Las nuevas andanzas de Castilla-La Mancha



En nuestro caminar, la Asociación de Castilla-La Mancha de Retinosis Pigmentaria, ya sin la presencia física de nuestro Fundador, no dejamos la línea marcada por ese adalid que tanta labia tenía y se sabía ganar a todo ser que encontrara, esta reseña viene al caso porque en los prolegómenos de nuestro Día Mundial, uno de los medios que tuvo la gentileza de entrevistarnos en directo, en concreto Radio Chinchilla de Albacete, tuvo a bien recordarnos ya en antena como nuestro Gómez ponía tanta pasión no sólo en comentar cómo iban a ser los Actos de la Retinosis sino también en mimar a los periodistas, verdaderos difusores de nuestras actividades y canalizadores de noticias que pueden dar esperanzas a este colectivo tan ávido de ilusiones y soluciones aunque sean a largo plazo.

Ese recordarnos por parte de la locutora, la importancia del vino nuevo en odres viejos nos dio confianza para llevar a buen término nuestro Día Mundial que se celebró, gracias al apoyo incondicional de la Consejería

de Salud y Bienestar Social de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha en el Colegio de Aparejadores y Arquitectos Técnicos de Albacete) COAAT que nos cedió sus excelentes instalaciones, el sábado día 26 de Septiembre, pudiendo contar no sólo con la inestimable presencia y apoyo de nuestro Secretario Nacional, Francisco Rodríguez y el vocal Jurídico Nacional, nuestro estimado Torio al igual que la investigadora, D^a Paola Bovolenta así como los dos especialistas de Baja Visión de Ulloa Óptico, Mario Fernández y Begoña Gacimartín que impartieron una conferencia de calidad. Asimismo pudimos contar con las inestimables presencias tanto de nuestra Delegada de Salud y Bienestar Social, D^a Angelines Martínez como del Concejal de Ciencia del Excmo Ayuntamiento de Albacete, D. Jorge Laborda que leyó nuestro manifiesto del Día Mundial finalizando con una comida de Hermandad entre Afectados y especialistas.

Región de Murcia: La Asociación de retinosis renueva sus cargos

Juan Antonio Carreño González es el nuevo presidente.

El pasado 14 de mayo en los locales de la ONCE de Murcia, tuvo lugar la renovación y presentación de los nuevos miembros de la junta directiva para la Asociación de Retinosis Pigmentaria de la Región de Murcia. Al acto asistieron un grupo de afectados y familiares de los mismos, así como el Delegado Territorial y el Presidente del Consejo entre otros.

D. Luis Berrocal Balanza, deja su cargo que tantos años ha desempeñado y se renueva esta Asociación con el nuevo Presidente a su cargo, D. Juan Antonio Carreño González, como Vicepresidente, D. Luis Berrocal Balanza, D^a M^a Asunción De la Oliva Morcillo como Secretaria y D^a Juana M^a Hernández García como Tesorero.

Como vocales: D. Francisco José Clemente solano, D^a Dolores Barajas González, D^a Natividad Pérez Gómez, D. Joaquín Riquelme Nicolás, D. Joaquín Tavira Miñano, D. Andrés Torres García y D. Ezequiel Parra Parra.

La nueva directiva pretende trabajar con fuerza e ilusión deseando llegar a cada rincón para dar información y ayuda a todos los socios que actualmente tenemos en esta Región de Murcia.

Hay que significar el cambio de nombre de la Asociación, conocida anteriormente como ARPIMUR, pasando a denominarse RETIMUR, con estas nuevas siglas se engloba todas las enfermedades de la Retina y sus afectados que deseen pertenecer a la renovada Asociación.

Retina Comunidad Valenciana: Información y Convivencia, dos puntos clave

Mediante las conferencias y las actividades recreativas, intentamos dar una respuesta a las demandas de nuestros socios. En lo referente al ciclo de charlas y conferencias, en

abril tuvimos la charla “Rehabilitación visual en Retinosis Pigmentaria”, ofrecida por D. Gregorio Rubio, T.R.B. (Técnico de Rehabilitación Básica) de la ONCE durante muchos años.

En junio aprovechamos para realizar la charla: “Información sobre Retinosis Pigmentaria. Unidad de Referencia”, ofrecida por la Dra. Pilar Ramírez, médica adjunta de oftalmología del Hospital General Universitario de Valencia, y que actualmente esta al frente de la Unidad de Referencia.

En octubre tuvimos dos eventos: en Valencia la charla “Actualidad de la legislación sobre Invalidez Total, Absoluta y Gran Invalidez”, ofrecida por D. Diego Pardo, abogado que viene colaborando con nuestra asociación desde hace varios años. Esta charla nos desbordó por completo ante el evidente interés de todos nuestros socios. Así mismo, en Alicante se celebró una Jornada con el siguiente cartel:

“La Intervención Psicológica: un recurso de adaptación a la enfermedad”, Dra. Inmaculada de la Mata. Prof. Psicología de la Univ. Católica de Valencia.

“Plasticidad Cerebral en sujetos ciegos”, Dra. Arantxa Alfaro. Servicio Neurología Hospital Vega Baja de Orihuela y Universidad Miguel Hernández de Elche.

“Nuevas posibilidades tecnológicas en la terapéutica de las enfermedades degenerativas de la retina”, Dr. Eduardo Fernández. Cátedra “Bidons Egara” de investigación en Retinosis Pigmentaria y Universidad Miguel Hernández de Elche.

Por lo que se refiere a otras actividades, en mayo realizamos un “cruce” por el río Júcar que cuenta con un entorno paisajístico incomparable. Incluyendo también una visita a una fábrica de bastones en Jarafuel y la visita y comida en el Balneario de Hervideros de Cofrentes.

En noviembre tuvo lugar una visita al Bioparc de Valencia donde los socios que lo desearon pudieron disfrutar de la visión de gran canti-

dad de animales salvajes en un entorno muy similar al que disfrutaban en plena naturaleza.

En otro orden de cosas, en el momento de escribir estas líneas, nuestra asociación está colaborando en una investigación internacional sobre Síndrome de Usher tipo I, contactando con los afectados por esta patología con una mutación determinada, coordinando a los guías intérpretes y cediendo su propio local.

De esta forma, si bien no siempre se pueden aportar medios económicos tal y como nos gustaría, ponemos todo aquello que está en nuestra mano con tal de que la investigación no se detenga.

Noticias de Navarra: Somos una gran familia

Hoy os tenemos que dar muy buenas noticias. Gracias al apoyo que recibimos de los socios, por su implicación y sus ganas de seguir luchando hemos conseguido abrir el abanico de actividades y mejorar en su organización, destacando la gran asistencia que hemos tenido a las que se han ofertado.

Esto se ha visto reflejado en el **café de cada mes**, una de las actividades que más éxito tiene. Interesante cita para salir, intercambiar experiencias, disfrutar de un rato de ocio compartiendo un café.

Para conmemorar el **Día Internacional de la Retina**, el 29 de septiembre tomamos este café acompañados de la consejera de salud y otras autoridades sanitarias, compartiéndolo también con los medios de comunica-

ción. Lo más interesante de este encuentro fue la presentación del manifiesto del día y poder plantear dudas y consultas. Para concluir este día, en la sede de la asociación se llevó a cabo un **taller de intercambio de experiencias de la vida diaria**, con el fin de adquirir nuevas técnicas para la realización de las actividades cotidianas.

Estamos contentos y tenemos más ganas que nunca de seguir trabajando para conseguir nuestros objetivos. Por esto, hemos querido acercarnos a los más jóvenes. El 21 de mayo acudimos al colegio de un barrio pamplonés.



Llevamos nuestros **juegos** de mesa adaptados para toda la familia y realizamos un circuito que los pequeños debían recorrer con un antífaz. También el día 5 de junio reunimos a distintos colegios en el Parque Uranga de la localidad de Burlada en una **jornada dedicada al medio ambiente**. No sólo nos acercamos a los más pequeños, también a los jóvenes con la actividad de **Solidarium** que tuvo lugar en la Universidad de Navarra el día 15 de octubre. Colaboramos con un stand informativo y un taller en el que los estudiantes debían realizar una serie de actividades en situación de simulación de ceguera o de dificultades visuales.

Para llegar al resto de la población realizamos una Charla de salud visual. Esta tuvo lugar en el CIVICAN de Pamplona el día 28 de octubre con el fin de sensibilizar sobre las enfermedades visuales y dar consejos para cuidar la vista. También hemos querido agradecer a esas personas que han luchado junto a nosotros por el mismo fin.

Como en años anteriores entregamos el **Premio ARP** y en esta ocasión la Junta Directiva decidió otorgarlo al departamento de Asuntos Sociales, Familia, Juventud y Deporte por su labor a favor de las personas con discapacidad visual. Contamos con la presencia del presidente del Gobierno de Navarra, Miguel Sanz y la Consejera de dicho departamento, M^a Isabel García Malo.

¡Y cómo no nombrar a las personas que investigan y dedican su vida a estudiar las enfermedades visuales!

El día 17 de octubre en las Jornadas Retina Navarra tuvimos esta importante cita, en la que pudimos reunir a grandes investigadores y doctores especialistas en enfermedades de retina y glaucoma. Estuvieron presentes el Dr. Aguirre, la Dra. Vecino, el Dr. Molinuevo, el Dr. Garralda, la Dra. Goldaracena y la Dra. Ramos. Después de estas conferencias y coloquios el nivel de ilusión y esperanza en las futuras terapias aumentó considerablemente.

El ocio forma parte importante de nuestra oferta. El 16 de junio hicimos una visita guiada a las zonas menos conocidas de la catedral de Pamplona. A través del tacto conocimos

la historia tallada en las sillerías y diferentes objetos y ornamentos. Fue una experiencia de gran calado, al ponernos en la piel de los personajes de hace más de 400 años.

Mediante diversas charlas, el profesor Iosu Moracho, acercó a los asistentes a “Los ritos tribales en los pueblos africanos”, a los “Saharauis: el pueblo del desierto” y al “Imperio Persa y las primeras civilizaciones de Mesopotamia”. Esta actividad se está abriendo a las personas interesadas del barrio donde tenemos la sede asociativa. Es otro de nuestros objetivos.

Con fecha 8 de octubre tuvo lugar una nueva iniciativa, donde más de una veintena de socios se divirtieron poniendo a prueba en la bolera su capacidad de intuición visual. Como podéis imaginaros, la risa estuvo garantizada. Una experiencia muy interesante fue conocer que se siente llevando un gigante o un cabezudo de los que salen en las fiestas populares de Pamplona. Fue uno de los aspectos de la última visita guiada que hemos realizado para conocer nuestro entorno vital.

Terminamos estas líneas haciéndoos partícipes de que nuestra familia de personas afectadas ha crecido más de un 30 por ciento. Trabajamos, pues, con ilusión y con la certeza de que juntos podremos conseguirlo. Esperamos que os vaya a todos tan bien como a nosotros. Un saludo.

El equipo de Gestión: Inma, Ainhoa, Virginia, Mari y José Mari.

Noticias de Cataluña

Acabadas las vacaciones estivales, la asociación de Retinosis Pigmentaria de Catalunya nos pusimos las pilas y a trabajar que el 2º semestre ha sido muy intenso en gestiones internas y externas. El día 9 de septiembre asistimos en la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona, organizada por la propia Universidad, el IMO y el Ciberer, a una interesante conferencia en la que intervinieron los ponentes considerados como los mejores investigadores del momento. Del contenido de la misma se informa en esta revista. De los días 23 al 26 del pasado mes de septiembre y en el marco de las fiestas patronales de Barcelona, se celebró la muestra de entidades asociativas y como ya viene siendo habitual compartimos un stand con la Federación de Enfermedades Raras de Cataluña. La exposición fue muy interesante ya que saludamos a socios, informamos a personas con degeneraciones en retina y entregamos trípticos y el libro de Preguntas y Respuestas de la R.P., las personas interesadas tuvieron la oportunidad de probarse las gafas simuladoras de nuestra enfermedad.

Los días 21 y 22 de Octubre, asistimos en Madrid a la entrega de los 11º premios Fundaluce. Como quiera que el acto ya se ha comentado en esta revista, solo nos resta felicitar a todas las personas que trabajaron para que el mismo fuera un éxito. Al cierre de esta revista informaros que para el próximo día 13 de Diciembre se celebrará la Marató de TV3, este año dedicada a las Enfermedades Raras y cuyo objetivo es recibir donativos y posteriormente premiar los proyectos de investigación mas interesantes. Para más información consultar la web www.fundacionmaratotv3.cat.

Asimismo el día 19 de Diciembre, organizaremos una conferencia en la D.T. de ONCE Catalunya en la que intervendrán el Dr. Pere Garriga catedrático de la Escuela de Óptica de la UPC y la Sra. Mª Angeles Matey, Técnica en Rehabilitación de ONCE Cataluña y de la que os daremos buena cuenta en la próxima revista.

OTRAS ASOCIACIONES

En BEGISARE no paramos

Desde el marco incomparable de Gipuzkoa aunando la ancestral tradición del vino y el Guggenheim, la joya del Cantábrico, sin olvidar por supuesto los logros obtenidos por nuestro proyecto en Retinosis Pigmentaria "BIODONOSTIA".



A finales de abril la Doctora Rosa María Cócó impartió una interesante y detallada conferencia sobre las enfermedades hereditarias y degenerativas de la retina.

A pesar del mal tiempo más de una cuarentena de personas, entre afectados, oftalmólogos e interesados, se acercaron hasta el Salón de Actos de la ONCE para asistir a la conferencia. Poco después, realizamos una excursión que mediante una barquita nos permitió visitar

tanto el Norte como el Sur de Euskadi, separados por la bahía de Txingudi. Así tuvimos la oportunidad de pasear por Hendaia antes de comer magníficamente en Hondarribia, donde volvimos a dar un paseo a la tarde.

El jueves 24 de septiembre pasamos un día en La Rioja sumergiéndonos en la vinicultura a través de la bodega y museo "Dinastía Vivanco". Desarrollamos nuestro olfato con esencias de diferentes olores contenidos en los vinos y nuestro paladar con una cata de sus mejores caldos.

El día 7 de noviembre realizamos una interesante visita guiada al museo Guggenheim-Bilbao con un nivel de participación de socios desconocido hasta ahora en este tipo de actividades. Pasamos un día fantástico disfrutando de esta ciudad tan bien renovada.

Para el último trimestre del 2009 hemos organizado un grupo de apoyo dirigido por una psicóloga especializada en tratar a afectados visuales, para lograr con la ayuda del grupo estrategias que hagan nuestra situación más llevadera.

No podemos olvidar los éxitos obtenidos gracias al proyecto de investigación en Retinosis Pigmentaria en el que colaboramos con el Instituto BIODONOSTIA.

Después de un año de trabajo se ha realizado el estudio clínico y la extracción de muestras de sangre a más de 100 familias de Gipuzkoa, logrando así tanto determinar la prevalencia de la Retinosis Pigmentaria en el Territorio Histórico como tratar las complicaciones derivadas de la enfermedad.

Todavía queda mucho trabajo por realizar pero estamos bien encaminados.

Doctoranda: Esther Pomares Quintana

Fecha: Barcelona, 3 de noviembre 2009

Directoras: Dra. Roser González Duarte y Dra. Gemma Marfany Nadal

Centro: Departamento de Genética de la Facultad de Biología de la Universitat de Barcelona

Análisis molecular de la retinosis pigmentaria: diagnóstico genético automatizado y estudios funcionales

La Retinosis Pigmentaria (RP) forma parte de un conjunto de distrofias de la retina que se caracterizan por una elevada heterogeneidad clínica y genética. Después de más de 20 años de estudios genéticos se conocen 40 genes que pueden causar RP, si bien cada uno de ellos es responsable de unos pocos casos. El elevado número de genes,

el gran tamaño de alguno de ellos, la ausencia de mutaciones prevalentes que señalen lugares preferentes de análisis, todo ello dificulta enormemente el diagnóstico genético manual.

Sin embargo, el diagnóstico genético de la RP no sólo beneficia al paciente y su familia, permite identificar los portadores asintomáticos, ratifica el diagnóstico clínico y define un pronóstico más fiable, sino que además constituye el gran reto de la presente década de cara a una posible terapia, que ya ofrece resultados prometedores para la amaurosis congénita de Leber.

El tema principal de mi tesis doctoral era diseñar una estrategia automatizada para el escrutinio simultáneo de todos los genes candidatos, es decir aquéllos que ya se habían descrito como responsables de la enfermedad. El chip que hemos diseñado analiza más de 200 marcadores genéticos (SNPs) próximos a cada uno de los 40 genes RP y, en una familia concreta, permite identificar los candidatos más probables, excluyendo el resto, reduciendo



así enormemente el esfuerzo manual y económico del diagnóstico genético convencional. Esta nueva estrategia la hemos validado en un panel de familias españolas y hemos valorado la eficiencia del análisis en función del tipo de familia. En las familias en las que no se conocía la causa genética el chip ha servido para identificar los candidatos concretos en



cada una de ellas. Así, hemos descrito nuevas variantes patogénicas y hemos realizado los ensayos funcionales para demostrar su patogenicidad. En otras familias, el estudio del chip ha permitido descartar

todos los genes RP conocidos. Estos casos son muy interesantes porque permiten iniciar un estudio genómico a gran escala para la búsqueda de nuevos genes. La identificación de nuevos genes RP es de gran relevancia para el estudio de la enfermedad.

Los genes son como nuevos caminos que abren nuevas perspectivas de estudio de la patología, enriquecen el diagnóstico y plantean mecanismos nuevos del funcionamiento de los fotorreceptores, datos todos ellos muy relevantes para descubrir nuevas dianas terapéuticas. El avance en el conocimiento de la RP en los últimos 20 años, ilustra de forma muy convincente que la disección del proceso de la visión, a través de los genes implicados, es una vía esencial para la futura terapia, tanto génica como celular.



FARPE: FEDERACIÓN DE ASOCIACIONES DE RETINOSIS PIGMENTARIA DE ESPAÑA

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

E-mail: farpe@retinosis.org

Presidente: José María Casado Aguilera



FUNDALUCE: FUNDACIÓN LUCHA CONTRA LA CEGUERA

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

Página web www.fundaluce.org E-mail: fundaluce@retinosis.org

Presidente: José María Casado Aguilera



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 Web: www.retina-international.org

Presidenta Christina Fasser



ASOCIACIÓN ANDALUZA DE RETINOSIS PIGMENTARIA (A.A.R.P.)

Resolana, 30 (Edif. ONCE) 41009 Sevilla

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

E-mail: andalucia@retinosis.org

Presidente: Audifacio Reyes Fálder



ASOCIACIÓN ARAGONESA DE RETINOSIS PIGMENTARIA (A.A.R.P.)

Paseo de Echegaray y Caballero, 76 (Edif. ONCE) 50003 Zaragoza

Tel.: 976 282 477 - Ext. 262 2 E-mail: mtmelero@able.es

Presidenta: José Luis Catalán Sanz



ASOCIACIÓN ASTURIANA DE RETINOSIS PIGMENTARIA (A.A.R.P.)

Hospital Central de Asturias C/ Julián Clavería, s/n

33006 Oviedo - Asturias Tel.: 985 106 100 - Ext. 36508

E-mail: asturias@retinosis.org

Presidente: Andrés Mayor Lorenzo



ASOCIACIÓN CANARIA DE RETINOSIS PIGMENTARIA

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

35002 Las Palmas de Gran Canaria

Tel.: 928 431 411 - Fax: 928 364 918

E-mail: rpcanarias@hotmail.com

Web www.canariasretinosis.org

Presidente: Germán López Fuentes



ASOCIACIÓN CÁNTABRA DE AFECTADOS POR RETINOSIS PIGMENTARIA (A.C.A.R.P.)

Mies de Millajo, 1

39002 Santander - Cantabria

Tel. / Fax: 942 320223

E-mail: retinacantabria@ono.com

Presidente: Inocencio González Demetrio



ASOCIACIÓN DE CASTILLA - LA MANCHA DE RETINOSIS PIGMENTARIA

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

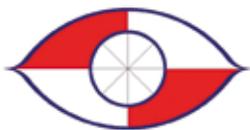
02004 Albacete

Tel.: 967 221 540

E-mail: lamancha@retinosis.org

Presidenta: Concepción Gómez Sáez

A.C.L.A.R.P.



ASOCIACIÓN CASTELLANO LEONESA DE AFECTADOS POR RETINOSIS PIGMENTARIA (A.C.L.A.R.P.)

C/ Dos de Mayo, 16 (Edif. ONCE)
47004 Valladolid Tel.: 983 394 088 - Ext. 3125 - Fax: 983 305 726
E-mail: rpasociacion@msn.com
Presidente: Félix Román Barcenilla



ASOCIACIÓN DE AFECTADOS POR RETINOSIS PIGMENTARIA DE CATALUNYA (A.A.R.P.C.)

C/ Sepúlveda, 1 (Edif. ONCE) 08015 Barcelona
Tel.: 932 381 111 E-mail: aarpc88@virtualsd.net Página web: www.retinosiscat.org
Presidente: Jordi Pala Vendrell



ASOCIACIÓN EXTREMEÑA DE RETINOSIS PIGMENTARIA (A.E.R.P.)

C/ Alhucemas, 44 06360 Fuente del Maestre - Badajoz
Tel.: 924 531 084 E-mail: extremadura@retinosis.org
Presidenta: Purificación Zambrano Gómez



ASOCIACIÓN GALLEGA DE AFECTADOS POR RETINOSIS PIGMENTARIA (A.G.A.R.P.)

C.M.A. "Domingo García Sabell" Pl. Esteban Lareo, bloque 17 - sótano 2ª fase Polígono de Elviña
15008 A Coruña
Tel.: 981 240 875 E-mail: galicia@retinosis.org Web www.agarp.org
Presidenta: Rocío Barral



ASOCIACIÓN DE MURCIA DE RETINOSIS PIGMENTARIA

Pl San Agustín 1-A (Edificio ONCE) 30005 Murcia
Tel.: 616067302 E-mail: murcia@retinosis.org
Presidente: Juan Antonio Carreño González



RETINA NAVARRA (A.R.P.N.)

Luis Morondo, 13 - Bajo 31006 Pamplona - Navarra
Tel.: 948 203 322 Fax: 948 206 312
Página web navarra.retinosis.org E-mail: navarra@retinosis.org
Presidente: José María Casado Aguilera



RETINA COMUNIDAD VALENCIANA Avda. Barón de Cárcer, 48 - 7º

46001 Valencia
Tel. / Fax: 963 511 735 E-mail: valenciarp@terra.es
Página web www.retinacv.com
Presidente: Almudena Amaya Rubio

Otras asociaciones



BEGISARE. ASOCIACIÓN DE AFECTADOS/AS DE RETINOSIS PIGMENTARIA DE GUIPUZCOA

Etxaide, 14 (Edificio de la ONCE) 20005 Donostia - San Sebastián
Tel. 943 42 01 01 Teléfono Móvil 676 89 41 57 E-mail: begisare@terra.es
Página web www.begisare.org
Presidenta: Itziar González Lorenzo



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
Presidente: Francisco Albarracín



Cómo me gustaría leerle un cuento

Quiero jugar con mis nietos, ver la televisión, salir de compras y recuperar mi vida, tal como era.

La Degeneración Macular limita mi capacidad y me impide realizar las actividades cotidianas.

Si mi mente y mis ganas de vivir siguen siendo las mismas, ¿por qué aceptar limitaciones?

**CUANDO LA CIRUGÍA NO PUEDE HACER NADA MÁS POR SUS OJOS,
AÚN ES POSIBLE UNA VIDA VISUALMENTE ACTIVA.**

No se conforme con su Baja Visión.
Podemos ayudarle.



913 992 256

Ponzano, 25 - 28003 Madrid
www.baja-vision.org