

VISIÓN

Nº 43 2º Semestre 2013

lucha contra la ceguera

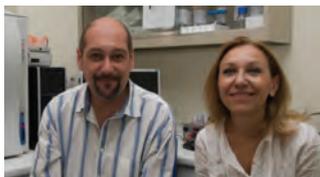
NOTICIAS

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

- RasGRFs y su función en la retina



- Cultivo ocular
- Secuenciación masiva



ARTÍCULO DIDÁCTICO

- Fisiología de la visión

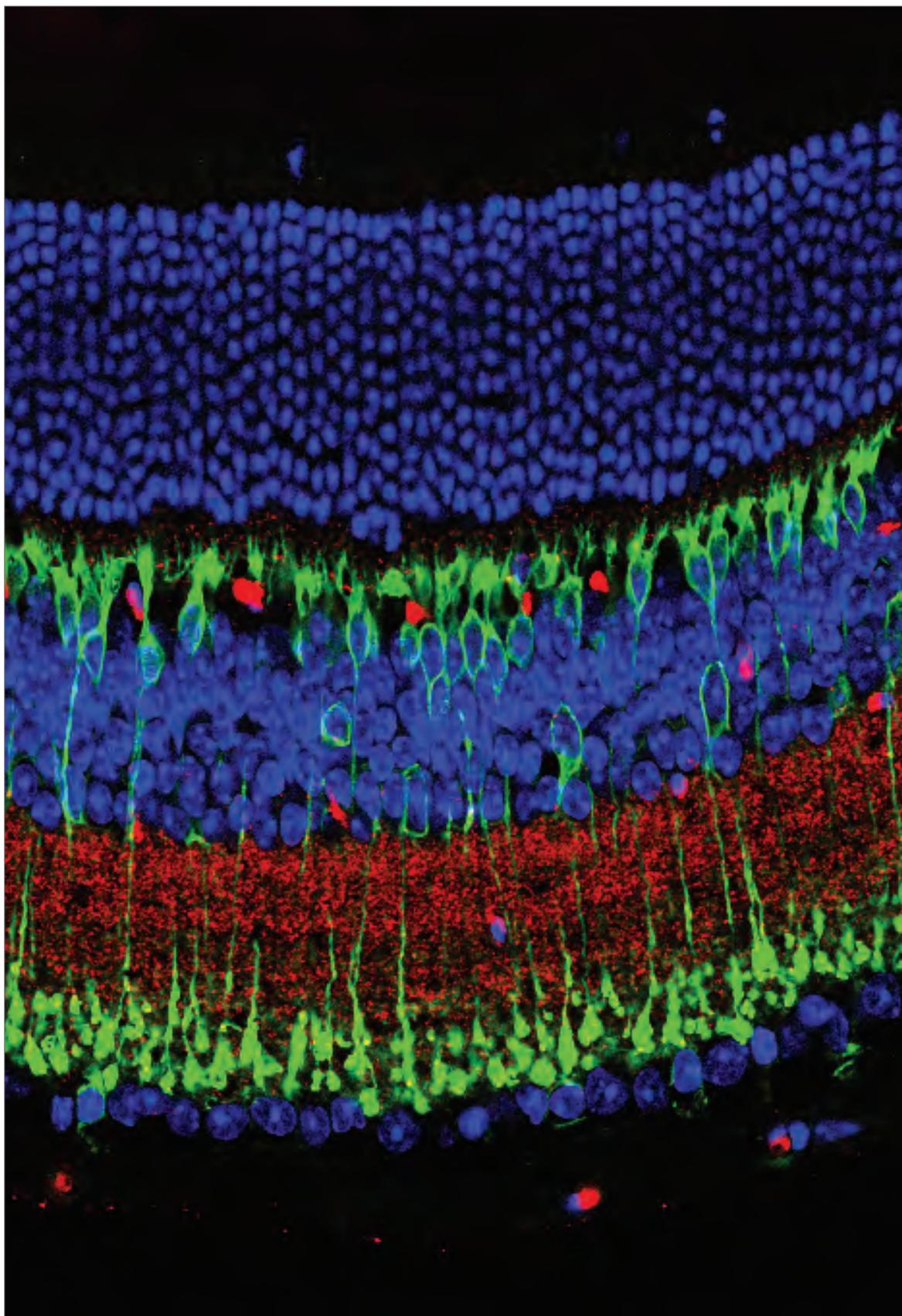


ASOCIACIONES

- Castilla-La Mancha
- Castilla y León
- Catalunya
- Comunidad Valenciana
- Murcia

ACTUALIDAD CIENTÍFICA

- Resumen ARVO



FARPE
Federación de Asociaciones
de Retinosis Pigmentaria de España



Fundaluce

FUNDACIÓN LUCHA CONTRA LA CEGUERA

Sumario

EDITA: FARPE, Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España

Montera 24, 4º J - 28013 Madrid
Tel: 915320707 Fax: 915222118
e-mail: farpe@retinosisfarpe.es

DIRECTOR

Francisco Rodríguez Antelo

DIRECTOR CIENTÍFICO

Miguel Fernández Burriel

FOTO DE PORTADA

Imagen confocal de una retina de ratón adulto. Las células bipolares están marcadas con anticuerpos contra PKC α (verde), los terminales presinápticos están marcados con Bassoon (rojo) y los núcleos de las células marcados con DAPI (azul).

Colaboran en este número

- **David Jimeno García.** Centro de Investigación del Cáncer-Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca) Lab. 1, Salamanca.
- **Miguel Fernández Burriel.** Unidad de Genética del Hospital de Mérida.
- **Carmen Ayuso García.** Servicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.
- **José M^a Millán Salvador.** Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. Unidad de Genética, Hospital Universitario La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria, La Fe, Valencia, España.
- **Fernando Morais Foruria.** Servicio de Oftalmología. Hospital de Mérida.
- **Celia Pérez Sanz.** Periodista.

DISEÑO Y PRODUCCIÓN

LUAL Producciones S.L.

C/ Lopez de Hoyos 153 1ºL / esc 2ª
Telf.: 915151195
ediciones@lualediciones.es

Tirada: 4.000 ejemplares. Distribución gratuita.

Coste: 1,5 € por ejemplar

Depósito Legal: M-6-1992

ISBN 84-604-1293-B

ISSN 2172-5586

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.



2. EDITORIAL

3. NOTICIAS

3. Euskadi auténtico
4. Simposio "Distrofias de retina: presente y futuro" en el marco del 89 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología
5. XV JORNADA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICOS + PACIENTES, unidos por una visión de futuro.

8. ARTÍCULO CIENTÍFICO

8. Señalización en los fotorreceptores mediada por RASGRF
13. Nuevas perspectivas terapéuticas: Cultivo de ojos en el laboratorio
17. Secuenciación masiva en distrofias retinianas

23. ENTREVISTA

23. Asunción Núñez Martínez y David Morello Castell

26. ARTÍCULO DIDACTICO

26. Fisiología de la vision

30. ASOCIACIONES

30. Castilla-La Mancha
31. Castilla y León
32. Catalunya
33. Comunidad Valencia
34. Murcia

35. ACTUALIDAD CIENTÍFICA

35. Resumen ARVO

41. DIRECTORIO

ÍNDICE DE ANUNCIANTES

Eurocanarias	6
Obra Social Fundación "La Caixa"	37
FUNDALUCE	Contraportada

Convenios de colaboración

Francisco Rodríguez Antelo. Dir

Antes de que el actual presidente de FARPE y FUNDALUCE, D. Germán López, pensara, tan siquiera, que un día estaría al frente de estas dos entidades, ya rondaba por su cabeza la idea de que era fundamental estrechar lazos, no solo con todas aquellas personas que, de una manera u otra, han encauzado su vida profesional en torno a las enfermedades degenerativas de la retina, sino también con las entidades que las acogen o que las aglutinan, es decir: Hospitales, Universidades, Centros de Investigación, Asociaciones, Sociedades, etc.

Una vez madurada la idea, se trataba de darle forma, algo que se materializó, en un arranque de inspiración, en forma de contrato moldeable según cada circunstancia, pero que siempre recogiera el espíritu con el que se firman, que no es otro que el de la máxima colaboración en torno a los temas de interés común, las distrofias de retina y, en todas las facetas posibles: científica, social, académica, etc., dándole siempre la mayor difusión posible.

Como no podía ser de otra manera, se iniciaron los primeros contactos con los amigos. Investigadores que, prácticamente desde los comienzos de FARPE, han estado con nosotros y que en todo momento nos han ofrecido mucho más que su trabajo.

Así las cosas, en noviembre de 2011, se firmaba el primer convenio con el Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), para coger carrerilla e ir firmando con el Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IC-CSIC), el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), la Universidad de Alicante, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), la Universidad de Salamanca (USAL) y recientemente, con el Instituto de Oftalmobiología Aplicada de la Universidad de Valladolid (IOBA).

Lógicamente, la firma de estos convenios no puede ni debe quedar en meros actos institucionales de cara a la galería, aunque ya de por sí significan mucho pues nadie hace nada por nada, sino que hay que dotarlos de contenido, tarea nada fácil habida cuenta de que, si bien existen puntos de interés común y una verdadera voluntad por ambas partes, los ámbitos de actuación no pueden ser más dispares.

Pese a todo, ya se han celebrado varias ceremonias de entrega de Premios a la Investigación de FUNDALUCE en lugares emblemáticos de la ciencia española, consiguiendo una gran difusión mediática, de gran utilidad para dar a conocer nuestra enfermedad y los objetivos de FARPE Y FUNDALUCE y, lo que tal vez sea más importante, que los estudiantes se acerquen, vean, oigan, sientan curiosidad y se interesen. En otras palabras, quién sabe si con estos actos no se está consiguiendo captar nuevos investigadores, algo de una grandísima importancia para un grupo de enfermedades que, digámoslo claramente, son poco atractivas desde un punto de vista económico y de repercusión académica, aspectos que además, en la situación que nos envuelve, va a hacer su labor extraordinariamente penosa y llena de obstáculos.

Otro punto de encuentro en el que se van a aunar a buena parte de los firmantes, es la creación de un Comité Asesor de Expertos de FUNDALUCE. Comité que va a asesorar a esta entidad en la elección de sus Premios a la Investigación, que viene otorgando anualmente. Pero no solo eso, pues también será una herramienta inapreciable a la hora de conocer y valorar todos los proyectos de investigación que se están desarrollando a lo largo y ancho del mundo sobre la Retinosis Pigmentaria y otras enfermedades heredo-degenerativas de la retina. Para cualquier otra duda de carácter científico, el comité será el asidero al que agarrarse, cosa que sin duda contribuirá a un mayor acercamiento y entendimiento entre las diferentes instituciones.

Y puestos a pensar en el futuro, por qué no imaginar una colaboración más directa entre afectados e investigadores a través de estos convenios, adquiriendo la forma de proyectos de investigación. Proyectos que ya se han producido, en algunas ocasiones sobre la marcha, por decirlo así, podrían ser diseñados con una metodología más concreta para que los resultados sean más aprovechables y también, para que lleguen con mayor facilidad a los propios interesados.

Los convenios, que ojalá se sigan prodigando, pueden ser una extraordinaria herramienta de la que todos podamos aprovecharnos. ¡¡¡**Hagámoslo!!!**

NOTICIAS

Euskadi auténtico



Entre los días 18 a 22 de mayo, los amigos de FARPE pudieron disfrutar de un viaje, subvencionado por el IMSERSO, a Euskadi.

La excursión arribó a la localidad de Zarauzt, donde el famoso cocinero Karlos Argiñano tiene su restaurante, con diferentes momentos para hacerle una breve visita. Ya el primer día, se cruzó la frontera con Francia para visitar las localidades de San Juan de Luz y Biarritz, para a la vuelta, visitar Donostia (San Sebastián) sin dejarse el Monte Igeldo y El Peine de los Vientos, de Chillida.

La segunda jornada recorrió la localidad de Guernika y su Casa de Juntas, Bermeo y su puerto pesquero, para antes de rendir una completa visita a Bilbao, donde hubo tiempo libre para que cada cual lo invirtiera a su capricho, contemplar San Juan de Gaztelugatxe.

El último día estuvo dedicado por entero a Vitoria – Gasteiz, desde donde se regresó a Madrid al día siguiente.



Sin duda, hubo ocasión de ver infinidad de rincones maravillosos y de disfrutar del contacto con las gentes de Euskadi, así como de su gastronomía. Un viaje que, como siempre, quedará en el recuerdo.

Simposio “Distrofias de retina: presente y futuro” en el marco del 89 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología

Organizado por la Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España (FARPE) junto con la Fundación Lucha contra la Ceguera (FUNDALUCE) el simposio se desarrolló dentro del programa del 89 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), celebrado del 25 al 28 de septiembre en el edificio Magma & Arte Congresos en Costa Adeje en Tenerife.

Este simposio, organizado por quinto año consecutivo, tuvo como objetivo promover la investigación en las enfermedades degenerativas de la retina y divulgar información sobre los últimos avances médico-científicos.

Con una duración de 2 horas en la primera jornada del congreso, el acto fue coordinado por el Dr. Pedro Abreu Reyes, Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) de Santa Cruz de Tenerife. Tras una introducción a cargo de D. Germán López Fuentes, presidente de FARPE y FUNDALUCE, intervinieron los siguientes ponentes:

El Dr. Miguel Ángel Reyes Rodríguez, de la Sección de Retina-Vítreo del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín y la Clínica Eurocanarias-Oftalmológica, en su ponencia “Protocolo Multidisciplinar sobre Distrofias de la Retina”, explicó los resultados de la implantación en la Comunidad Autónoma de Canarias del protocolo para el diagnóstico y seguimiento de las distrofias de retina elaborado gracias a la colaboración entre la Consejería de Sanidad, a través de la Dirección General de Programas Asistenciales, y la Asociación de Retinosis Pigmentaria de la Comunidad Canaria.

A continuación, el Dr. Eliseo Quijada Fumero, médico adjunto del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias (HUC), Unidad de Vítreo-Retina, expuso los últimos avances en el diagnóstico y seguimiento de las Distrofias de la Retina.

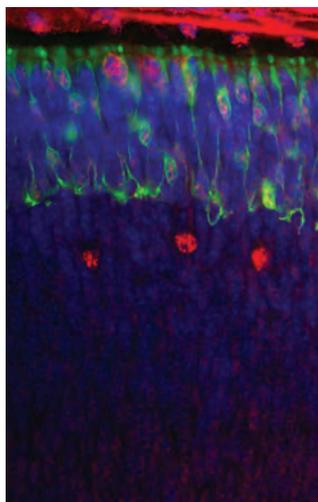


Por último, la Dra. M^a del Mar Trujillo Martín, técnico de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS) vinculada al Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud, integrante de la Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), en su ponencia “Efectividad y seguridad de las alternativas terapéuticas disponibles frente a la Retinosis Pigmentaria: una revisión sistemática de la literatura”, informó del estado actual de la investigación en la búsqueda de tratamiento para la Retinosis Pigmentaria, destacando la importancia de conocer el trasfondo genético subyacente a la enfermedad para el desarrollo de tratamientos futuros.

Este simposio ha sido posible gracias a los patrocinadores: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; ONCE; Eurocanarias, Clínica Oftalmológica; General Óptica; Pfizer; Naviera ARMAS.

XV JORNADA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICOS + PACIENTES, unidos por una visión de futuro.

El viernes 18 de octubre tiene lugar la XV entrega de Premios a la Investigación, correspondiente a la convocatoria 2012, en la Hospedería del Colegio Fonseca de la Universidad de Salamanca, en la que recibe el mencionado premio, dotado con 24.000 €, el Dr. Eugenio Santos de Dios por su proyecto "Los ratones knockout para RasGrf1 y RasGrf2 como modelos de degeneración retiniana".



La Jornada cuenta con el siguiente COMITÉ DE HONOR:

S.A.R. D.ª Margarita de Borbón y Borbón, Infanta de España; Excmo. Sr. Don Antonio María Sáez Aguado, Consejero de Sanidad de la Junta de Castilla y León; Excmo. Sra. D.ª Ana Mato Adrover, Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.; Sr. D. Emilio Lora-Tamayo D'Ocón, Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas

(CSIC); Excmo. Sra. D.ª Margarita Salas Falgueras, Presidenta de la Fundación Severo Ochoa; Sr. D. Daniel Hernández Ruipérez, Rector Magnífico de la Universidad de Salamanca; Sr. D. José María Sanz Martínez, Rector Magnífico de la Universidad Autónoma de Madrid; Sr. D. Manuel Palomar Sanz; Rector Magnífico de la Universidad de Alicante; Sr. D. Marcos Sacristán Represa, Rector magnífico de la Universidad de Valladolid; Sr. D. Juan Antonio Álvaro de la Parra, Gerente del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; Sra. Dña. Teresa Palahí Juan, Vicepresidenta Consejo General ONCE; Sr. D. Santiago Lamas Peláez, Director del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa; Sr. D. Ignacio Torres Alemán, Director del Instituto Cajal CSIC; Sr. D. Francesc Palau Martínez, Director Científico del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER); Sr. D. Federico Mayor Menéndez, Presidente de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM); Sr. D. José Carlos Pastor Jimeno, Director del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA); Sr. D. Juan Cruz Cigudosa, Presidente de la Asociación Española de Genética Humana; Sr. D. Ignacio Tremiño Gómez, Director del Real Patronato sobre la Discapacidad; Sr. D. Joaquín

López Torralbo, Presidente de la Cátedra Bidons Egara; Sra. D.ª Christina Fasser, Presidenta de Retina Internacional; Sr. D. Juan Carrión Tudela, Presidente de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER); Sr. D. Germán López Fuentes, Presidente de FARPE-FUNDALUCE; Miembros del Comité Asesor de Expertos de FARPE y FUNDALUCE.

En cuanto al programa del acto, es el siguiente:

- Recepción de invitados.
- Sesión de apertura institucional por la Srta. Marina Hernández Prieto, presentación del Comité de Honor y de la Mesa Presidencial.
- Intervención de los Componentes de la Mesa Presidencial
 - Dña. Teresa Palahí Juan, Vicepresidenta Consejo General ONCE.
 - Dña. M.ª Ángeles Serrano García, Vicerrectora de Investigación de la USAL.
 - Dña. María José Fresnadillo, Concejala de Salud Pública y Consumo del Ayuntamiento de Salamanca.
 - Don Germán López Fuentes, Presidente de FARPE y FUNDALUCE.
- Entrega del Premio FUNDALUCE 2012 al Dr. Eugenio Santos de Dios y entrega de distintivos de FUNDALUCE.
- Presentación de la Mesa de Investigación por parte del moderador, Dr. Nicolás Cuenca Navarro, Profesor Titular de la Universidad de Alicante.
 - "Los ratones knockout para RasGrf1 y RasGrf2 como modelos de degeneración retiniana", Dr. David Jimeno García, Investigador del CIC-IBMCC de la Universidad de Salamanca / CSIC, Lab.1- Grupo de trastornos degenerativos del sistema visual.
 - "Estudio de Distrofias de Retina ligadas al Cromosoma X y otras DR:a) Caracterización clínica y molecular mediante nuevos abordajes metodológicos;b) Identificación de nuevas regiones candidatas". Dra. Marta Cortón, Investigadora del IIS-Fundación Jiménez Díaz. Área de Genética y Genómica.

- "La exploración clínica de la retina: presente y futuro", Dr. Emiliano Hernández Galilea, Profesor de la Universidad de Salamanca, Jefe del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario y miembro del ISBAL (Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca).

- Ruegos y Preguntas
- Clausura: Albert Español, Relaciones Públicas de FARPE y FUNDALUCE
- Vino español en la cafetería de la Hospedería del Colegio Fonseca.



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

XXVII Congreso Nacional de Genética Humana

FARPE y FUNDALUCE estuvieron representadas por el Dr. Miguel Fernández Burriel, director científico de la revista Visión, en el XXVII Congreso Nacional de Genética Humana, celebrado del 10 al 12 de abril, organizado por la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) y los Hospitales La Paz y Ramón y Cajal, de Madrid

En esta edición, se le dio especial importancia a los avances en tecnologías de microarrays y ultrasecuenciación en genética asistencial y en investigación de enfermedades raras de base genética.

Respecto a las distrofias de retina, se presentaron los primeros trabajos de secuenciación masiva en España sobre estas patologías, realizados por los equipos del Dr. Guillermo Antiñolo (Sevilla) y la Dra. Carmen Ayuso (Madrid) y, del Síndrome de Usher, realizado por el equipo del Dr. José María Millán (Valencia). Todos estos estudios han puesto una vez más de manifiesto tanto la heterogeneidad clínica como genética de estas patologías, aunque ha permitido un avance significativo en cuanto al porcentaje de casos resueltos, pasando del 18-20% con los estudios convencionales, que además se podían alargar más de 10 años, a obtener una resolución de un 50% de los casos en unos meses.



La **Clínica Eurocanarias Oftalmológica** está ubicada en Las Palmas de Gran Canaria, prestando servicios clínicos y quirúrgicos de oftalmología, con la más reciente y avanzada tecnología láser para corregir patologías como la miopía, hipermetropía, astigmatismo, presbicia, queratocono, todo ello sumado a la **experiencia de más de 15 años de sus profesionales**, bajo la dirección médica de los **Doctores Humberto Carreras y Vicente Rodríguez**.

León y Castillo, 211.35004.
Las Palmas de Gran Canaria
Tfno: **928 49 10 90**

Comité asesor de expertos

El viernes 18 de octubre de 2013, se celebran sendas Asambleas Extraordinarias de FARPE y FUNDALUCE, con el fin de aprobar la creación del Comité Asesor de Expertos (CAE) para ambas instituciones. A continuación, tiene lugar la primera reunión del CAE en el Aula 1.2. de la Hospedería del Colegio Fonseca de Salamanca.

El Comité Asesor de Expertos de FARPE y FUNDALUCE está formado por:

- Prof. José Fernández Piqueras, Catedrático de Universidad (Biología), Universidad Autónoma de Madrid.
- Dra. Carmen Ayuso García, Responsable del Departamento de Genética de la Fundación Jiménez Díaz.
- Prof. Nicolás Cuenca Navarro, Profesor Titular de la Universidad de Alicante.
- Dr. Francesc Palau Martínez, Director del Centro de Investiga-

ción Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

- Dra. Rosa María Coco Martín, Investigadora del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA).
- Prof. María Concepción Lillo Delgado, Profesora Titular de la Universidad de Salamanca.
- Asesora: Elvira Martín Hernández, Oftalmóloga de ONCE.

Para el buen funcionamiento del CAE, se ha elaborado una normativa de la que se pueden extraer, como destacados, los siguientes puntos:

- El Comité Asesor de Expertos es un órgano propio, de excelencia máxima, de FARPE y de FUNDALUCE.
- Tiene su fundamento en los diversos convenios de colaboración de FARPE y FUNDALUCE con diversos Centros Universitarios y de Investigación, públicos y privados de la

mayor relevancia en el Estado Español.

➢ El Comité Asesor de Expertos tiene por objeto ser un instrumento para el mejor cumplimiento, por parte de FARPE y FUNDALUCE, de los fines superiores que persiguen, cuales son: proporcionar a los afectados por R.P. y demás distrofias de la retina una adecuada asistencia clínica y unos medios investigadores para la prevención, tratamiento paliativo y cura de las afecciones de la retina.

➢ Corresponderá, en consecuencia, al Comité Asesor de Expertos asesorar a FARPE y FUNDALUCE mediante la emisión de informes, propuestas, dictámenes y valoraciones de proyectos concretos de investigación que considere más adecuados en cada momento, y principalmente, de los que concurren a las convocatorias de ayudas a la investigación publicadas por FUNDALUCE.

Reunión de Retina Europea

Entre los días 2 y 5 de octubre tuvo lugar en Alicante una reunión de los más destacados expertos españoles e internacionales en retina para hablar de Fotorreceptores; Neuroprotección y Terapia de la Retina; Células de Müller y Epitelio Pigmentario; Formando el Sistema Visual sin Imagen; Células Ganglionares y los Sistemas Computacionales; Transmisión Sináptica en el IPL; Células Bipolares, Horizontales y Amacrinas; Transmisión sináptica en el OPL.

La reunión fue organizada por los Dres. Nicolás Cuenca, Pedro de la Villa y León Lagnado, de las Universidades de Alicante, Alcalá de Henares y Cambridge respectivamente.

Convenio con el IOBA



El 5 de julio de 2013 se firma un convenio de colaboración entre FARPE, FUNDALUCE y el Instituto de Oftalmobiología Aplicada de la Universidad de Valladolid (IOBA).

Se trata de uno más en la ya larga cadena de convenios que FARPE y FUNDALUCE vienen firmando con distintas entidades del territorio español donde se estudian las distrofias de la retina.

En esta ocasión, los firmantes fueron: por parte del IOBA, Don Marcos Sacristán Represa, Rector Magnífico de la universidad de Valladolid, mientras que D. Germán López lo hacía como presidente de FARPE y FUNDALUCE.



Señalización en los fotorreceptores mediada por RasGrf

David Jimeno García. Centro de Investigación del Cáncer-Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca) Lab. 1, Salamanca.

Las distintas células que componen el organismo necesitan comunicarse entre ellas salvando la barrera del medio extracelular que las rodea. Esta comunicación es vital para su correcto funcionamiento así como para el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos y órganos de los seres vivos. De esta forma, las células individuales modulan su funcionamiento para adecuarse a las necesidades del tejido u organismo completo.



Personal del laboratorio. De izquierda a derecha: Pilar Licerias, Alberto Fernández-Medarde, Nuria Calzada, Alicia Ginel, Fernando Calvo, Carmela Rodríguez, Ximena Bonilla, Lara Manyes, David Jimeno y Eugenio Santos.

Por lo general, esta comunicación se produce mediante señales físico-químicas que son "percibidas" por las células a través de receptores específicos de su superficie situados

en la membrana plasmática. La unión de la señal, también llamada ligando, con el receptor, produce una reacción en cadena que activa o inactiva toda una serie de proteínas intracelulares y

tiene como resultado final una respuesta celular específica. Esta respuesta biológica puede consistir en la modulación de una ruta metabólica, en modificaciones en el citoesqueleto (produciendo cambios en la movilidad y/o forma de la célula), o en cambios transcripcionales, es decir, cambios en la inducción o represión de la expresión de determinados genes. (Figura 1)

Estas respuestas juegan un papel fundamental en los procesos de diferenciación, proliferación y muerte celular. Dada la importancia que tienen todos estos procesos para el correcto funcionamiento de las células y los tejidos, no es extraño que pequeñas alteraciones en las rutas de señalización tengan efectos dramáticos. Gran parte de lo que se conoce hoy en día sobre señalización celular proviene de estudios realizados sobre la biología del cáncer.

Existen multitud de señales distintas que producen diferentes cascadas de señalización para regular diferentes aspectos de la función celular. Muchas de estas cascadas de señalización están interconectadas entre sí, de tal forma que la respuesta celular es el resultado de la compleja interacción entre ellas. Además, dependiendo de los receptores y de las proteínas señalizadoras intracelulares que exprese una célula, la respuesta biológica, ante un mismo estímulo, puede ser distinta.

Las proteínas GRF (RasGrf1 y RasGrf2) forman parte de una familia de factores de intercambio de guanina (GEF) capaces de activar a GTPasas de la familia Ras y Rho participando así en la transducción de señales o estímulos externos hasta el interior celular. (Figura 2). Presentan una expresión predominante en el sistema nervioso central (SNC) aunque se pueden encontrar en otros tejidos. En el SNC estas proteínas están implicadas en gran variedad de procesos como en la modulación de los receptores de glutamato y dopamina, regulación de MAP kinasas, plasticidad neuronal, en determinadas formas de aprendizaje o en los procesos adictivos a algunas drogas (Fernández-Medarde y Santos 2011).

Queda mucho por conocer sobre las funciones específicas que, tanto las proteínas de la familia Ras, como las de la familia Rho, realizan en la retina. Las proteínas de la familia Ras han sido involucradas en procesos de regulación del ritmo circadiano que controla la actividad de los canales catiónicos dependientes de GMP cíclico en los co-

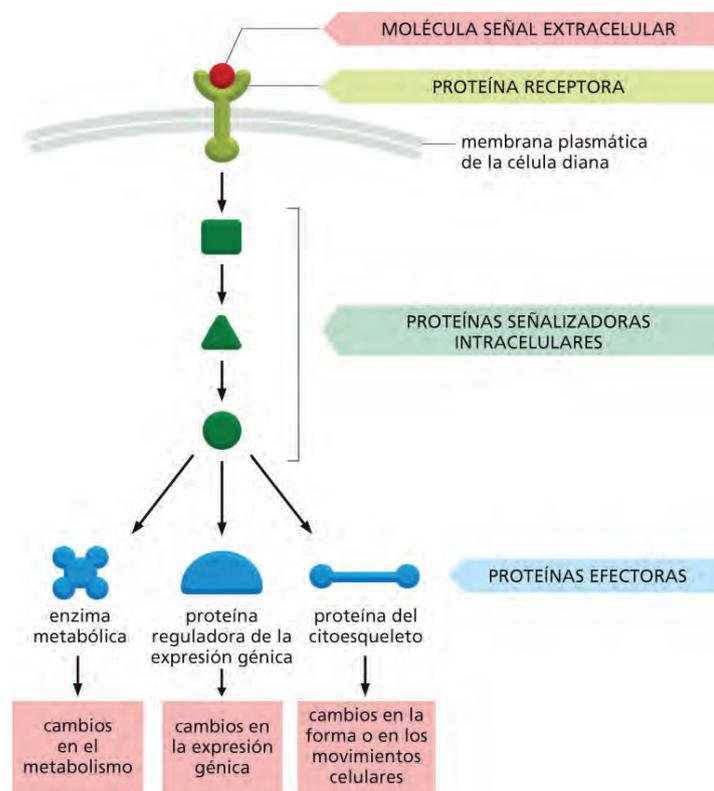


FIGURA 1. Esquema de una ruta de señalización celular. La señal reconocida por un receptor en la membrana plasmática de la célula provoca una serie de cambios en proteínas señalizadoras intracelulares lo que a su vez produce una respuesta biológica concreta. Tomado de Biología Molecular de la Célula, 5ª Edición (©Garland science 2008 y ediciones Omega 2010).

nos. Esta regulación es fundamental para preparar a los conos a la gran variedad de intensidades lumínicas a las que están sometidos. Por ejemplo, antes de que amanezca se producen cambios en los conos que los preparan para recibir estímulos luminosos más intensos como es la luz del sol (Ko y cols. 2004).

Algo más se conoce acerca de las funciones de las proteínas de la familia Rho en la retina. En general, la señalización celular a través de estas proteínas produce una reorganización del citoesqueleto, participando en procesos celulares como migración celular, adhesión, citokinesis, guía axonal, ciclo celular, diferenciación y apoptosis (Etienne-Manneville y Hall 2002). En concreto las proteínas Rac y CDC42, que interactúan directamente con RasGRF, tienen importantes funciones en el ojo y la retina. Rac se localiza en los fotorreceptores y parece que se activa con la luz por un mecanismo

FUNCIONES BIOLÓGICAS EN LA RETINA

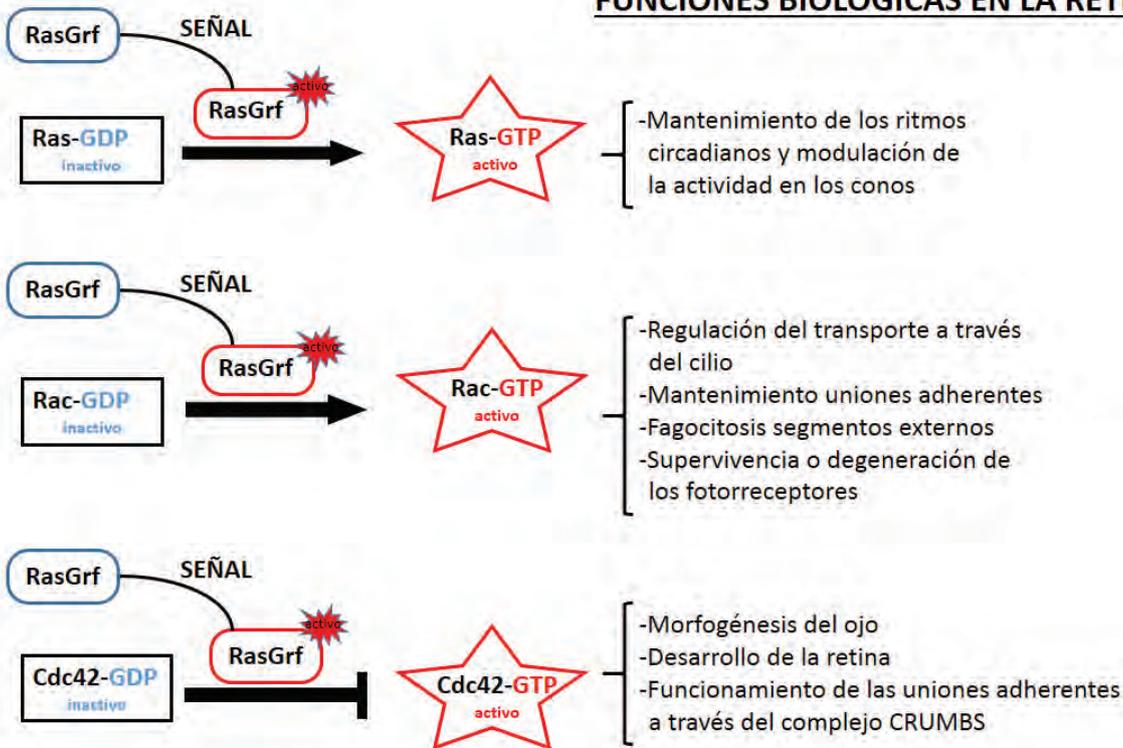


FIGURA 2. Esquema de procesos de señalización mediados por rasgrf. la activación de las moléculas rasgrf facilita su interacción funcional con proteínas ras y rac, activándolas o con proteínas cdc42, Inhibiéndolas.

aún desconocido, se ha propuesto una función en el transporte de sustancias a través del cilio conector de los fotorreceptores (Balasubramanian y Slepak 2003). También se ha propuesto una función en el mantenimiento de las uniones adherentes en la retina (Bruinsma y cols 2007), así como un papel en la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores por parte del epitelio pigmentario (Mao y Finnemann 2012). Por último, se ha visto que Rac1 parece jugar un doble papel en los procesos apoptóticos en la retina. Por un lado se ha observado que la activación de Rac1 es necesaria en la muerte por apoptosis de los fotorreceptores inducida por luz muy intensa (Belmonte y cols. 2006), y que su eliminación tiene un efecto protector sobre los fotorreceptores (Haruta y cols. 2009). Por otro lado, se ha visto que una forma activa de Rac1 es capaz de rescatar a los fotorreceptores de la degeneración en un mutante sin rodopsina (Chang y Ready 2000). CDC42 tiene un papel importante en la morfogénesis del ojo (Chauhan y cols. 2009), así como en el desarrollo de la retina (Mitchel y cols. 2007). Además, forma parte del complejo PAR de polaridad celular que interacciona con el comple-

jo CRB, que se encuentran en las uniones adherentes de la membrana limitante externa de la retina y juegan un papel importante en el normal funcionamiento de ésta (Gosens y cols. 2008). (Figura 2)

A pesar de la gran similitud entre las proteínas RASGRF 1 y RASGRF 2, el estudio de ratones knockout (KO) para cada una de ellas (ratones que no tienen RasGrf1 o RasGrf2) ha revelado funciones distintas para estas dos proteínas. Por un lado, los ratones KO para RasGrf1 presentan una reducción del tamaño corporal y de los niveles de insulina en relación con una mayor longevidad y defectos en el desarrollo de las células beta en los islotes pancreáticos y en la homeostasis de la glucosa (Font de Mora y cols. 2003). Además, se ha implicado a RasGrf1 en procesos neurosensoriales y de fotorrecepción, así como en la predisposición a miopía y defectos refractivos de la visión (Hysi y cols. 2010). Por otro lado, el análisis de los ratones KO para RasGrf2 ha demostrado su participación en procesos de cooperación con proteínas Vav, en señalización en células T del sistema inmune, en linfomagé-

nesis así como en predisposición a abuso de alcohol (Fernández-Medarde y Santos 2011).

Nuestro grupo ha realizado un análisis exhaustivo del sistema visual de los animales KO para RasGrf1, poniendo de manifiesto alteraciones en los electroretinogramas de estos animales. El deterioro de la función visual es progresivo desde los 2 hasta los 4 meses donde los cambios son claramente significativos respecto a los controles. Por otra parte, nuestro grupo también detectó que un gran número de genes en las retinas de estos ratones presentaban una expresión alterada. Muchos de estos genes codifican para proteínas que se han descrito como responsables de diferentes patologías de la visión, entre ellas, FOHL1 relacionado con el síndrome de Canavan, MYO7A (miosina 7a), relacionado con el síndrome de Usher, CRB1 y PTTG1 relacionados todos ellos con retinitis pigmentosa (Fernández-Medarde y cols. 2009).

A pesar de este evidente deterioro de la función visual y de todos los cambios en la expresión génica observados, no se detectaron cambios evi-

dentos en la estructura de la retina de estos animales. Por todo ello decidimos realizar un análisis inmunocitoquímico exhaustivo de las retinas de ratones doble knockout para RasGrf1/RasGrf2. En este primer análisis, que ha sido la base del proyecto presentado a "Ayudas a la investigación Fundamentaluce 2012", observamos que en las retinas de los dobles mutantes aparecían núcleos ectópicos, es decir, núcleos que no se encontraban en su emplazamiento normal, sino desplazados hacia la zona de los segmentos internos de los fotorreceptores. La retina es un órgano con una estructura laminar donde se alternan capas de cuerpos celulares, donde se sitúan los núcleos de las células, y capas de neuropilo donde las neuronas hacen contacto sináptico entre sí. Además, en la retina existe una capa de epitelio pigmentario y una zona donde se encuentran los segmentos de los fotorreceptores que es donde se encuentra la maquinaria responsable de captar la luz y transformarla en el impulso nervioso que finalmente llega al cerebro. (Figura 3)

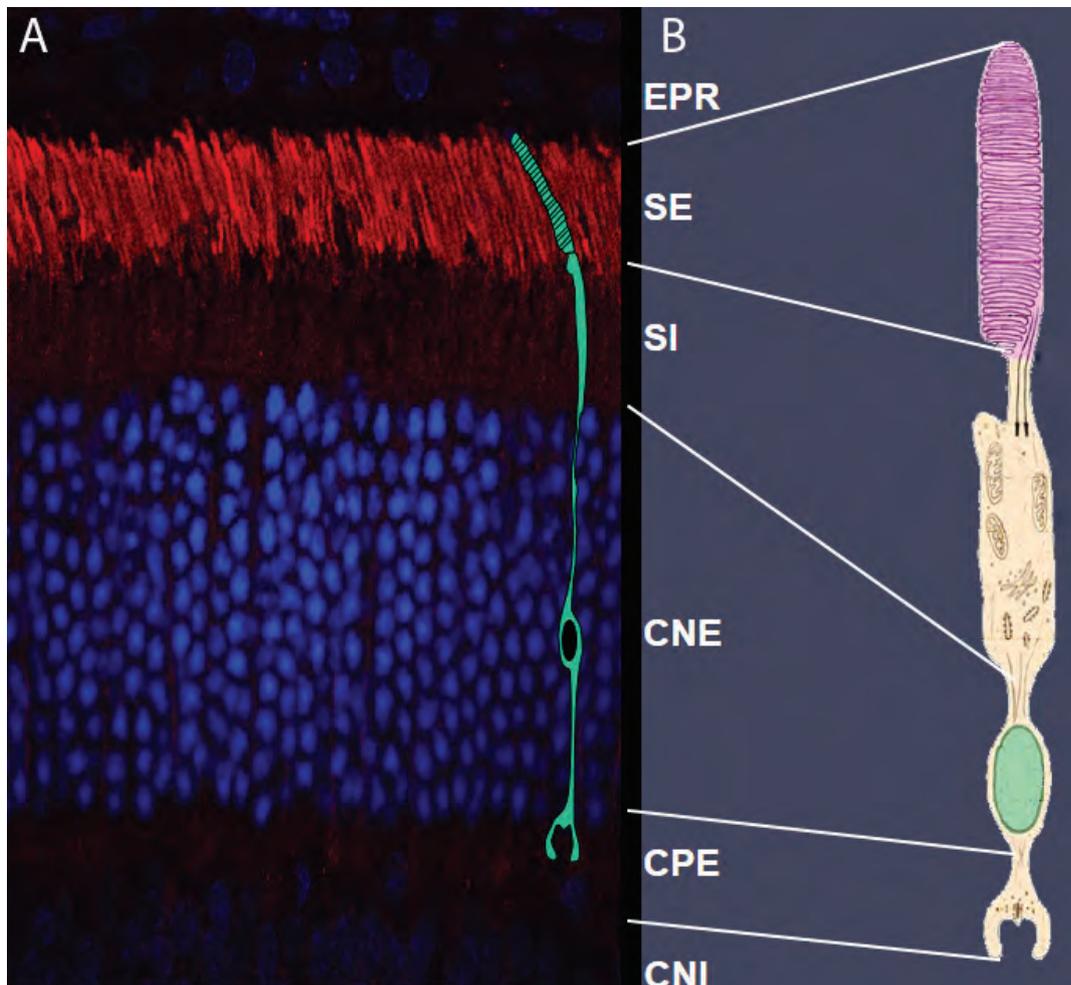


FIGURA 3. A-Estructura laminar de la retina. En la imagen se aprecia el epitelio pigmentario de la retina (EPR), la capa de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores (SE y SI, respectivamente), capa nuclear externa (CNE), capa plexiforme interna (CPE) y capa nuclear interna (CNI). B-Dibujo de un fotorreceptor donde se aprecian todas sus partes y en qué capas se disponen en la retina.

La localización aberrante de los núcleos en la capa de los segmentos de los fotorreceptores llamó nuestra atención desde un primer momento, ya que es un hecho extremadamente inusual en la bibliografía científica relativa al estudio de la retina. Mediante técnicas inmunohistoquímicas así como de microscopía electrónica en colaboración con el laboratorio de la Dra. Lillo (INCYL, Salamanca), hemos comprobado que esos núcleos desplazados corresponden a conos y que se encuentran principalmente de la parte ventral de la retina.

Nuestras primeras observaciones parecen indicar que esos conos con los núcleos desplazados en el segmento interno son morfológicamente normales, es decir, presentan un segmento externo y una prolongación hacia la capa nuclear externa. Sin embargo desconocemos si funcionalmente son normales o si establecen contactos sinápticos en la capa plexiforme externa como hacen los conos normales.

La estrecha relación entre las proteínas RASGRF y el control del citoesqueleto a través de RAC y CDC42 parece indicar que la falta de RASGRF produce un defecto en el citoesqueleto de la célula que se traduce en un movimiento y localización erróneos del núcleo de los conos.

Con este proyecto, y gracias a la ayuda concedida por FARPE y Fundaluce, pretendemos averiguar (i) por qué los núcleos de algunos conos están desplazados y (ii) por qué parece que sólo los conos, y no los bastones, presentan este defecto, (iii) qué efectos tiene ese desplazamiento en el correcto funcionamiento de los conos y la retina y, (iv) qué rutas de señalización están alteradas por la falta de RASGRF para provocar el desplazamiento nuclear. Nuestro modelo experimental de los ratones sin RASGRF puede aportar información muy valiosa sobre procesos básicos en el funcionamiento de las células, tales como la regulación del citoesqueleto y el movimiento de orgánulos.

En el caso concreto de los fotorreceptores, durante su generación y desarrollo se produce un continuo movimiento de sus núcleos, lo que les expone a distintos factores que regulan su diferenciación por lo que estos procesos son fundamentales para el correcto desarrollo y funcionamiento de la retina. El conocer en detalle los mecanismos que regulan estos procesos aportará sin duda, nuevas herramientas y diapas en la búsqueda de terapias contra las distrofias de retina.

Bibliografía

- Balasubramanian y Slepak. *Curr Biol*. 2003 Aug 5;13(15):1306-10.
- Belmonte y cols. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Mar;47(3):1193-200.
- Bruinsma y cols. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Apr 24;104(17):7098-103.
- Chang y Ready. *Science*. 2000 Dec 8;290(5498):1978-80.
- Chauhan y cols. *Development*. 2009 Nov;136(21):3657-67.
- Etienne-Manneville y Hall. *Nature*. 2002 Dec 12;420(6916):629-35.
- Fernandez-Medarde y cols. *J Neurochem*. 2009 Jul;110(2):641-52.
- Fernández-Medarde y Santos. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Apr;1815(2):170-88.
- Font de Mora y cols. *The EMBO Journal*. 2003 22(12):3039-3049.
- Gosens y cols. *Exp Eye Res*. 2008 May;86(5):713-26.
- Haruta y cols. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 9;106(23):9397-402.
- Hysi y cols. *Nat Genet*. 2010 Oct;42(10):902-5.
- Ko y cols. *J Neurosci*. 2004 Feb 11;24(6):1296-304.
- Mao y Finnemann. *Mol Biol Cell*. 2012 Mar;23(6):1104-14.
- Mitchel y cols. *Mol Vis*. 2007 Jul 13;13:1144-53.

Nuevas perspectivas terapéuticas: Cultivo de ojos en el laboratorio

Dr. Miguel Fernández Burriel. Unidad de Genética del Hospital de Mérida.

Imágenes tomadas. Investigación y Ciencia de enero 2013

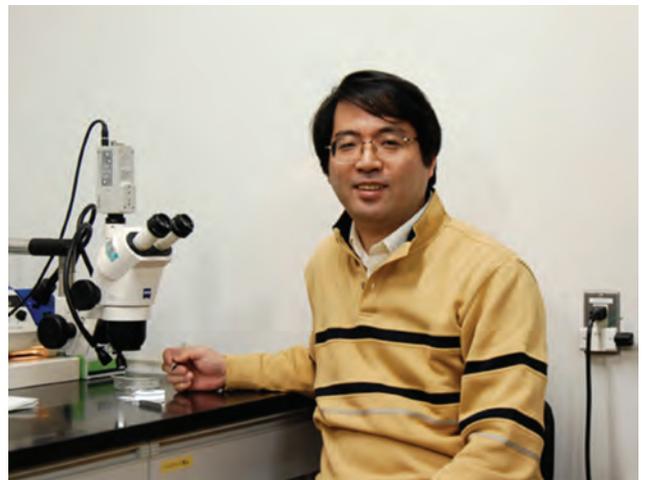


Figura 1. Yoshiki Sasai.

Parece que poco a poco se va a hacer realidad aquella escena de Blade Runner en la que dos replicantes entran en un mercado asiático (¿profecía de Ridley Scott?) y le preguntan a un comerciante que fabrica ojos sintéticos. Se ven medios de conservación, y en ellos, ojos completos creciendo. No muy lejos de esto, se sitúa el logro conseguido por Yoshiki Sasai (Figura 1) y su equipo, que en 2012 consiguieron por primera vez, cultivar, si bien no un ojo completo, una retina humana en el laboratorio. Lo asombroso del caso es que el cultivo obtenido no fue plano, sino tridimensional y se auto organizó perfectamente en las estructuras adecuadas con una neurorretina externa y una capa interna de epitelio pigmentario perfectamente organizada con sus capas de células ganglionares y fotorreceptores (Figura 2). Este resultado es esperanzador pues sería la base del tratamiento de enfermedades oculares, como por ejemplo las degeneraciones retinianas. El equipo de Sasai, asimismo ha conseguido cultivar tejido cortical y glándula pituitaria, todo ello gracias a que cada vez se conocen mejor los sistemas de señales que en el organismo conducen a que las células

madre pluripotenciales se conviertan en determinadas células especializadas y den lugar a la formación de tejidos especializados, e incluso se

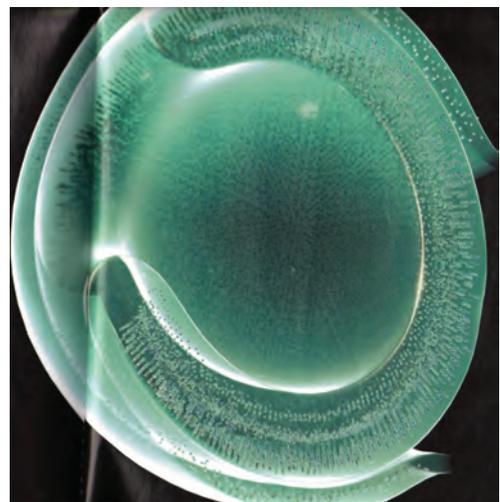


Figura 2. Copas ópticas con todas las capas de la retina en el día 24 de cultivo.

organicen en órganos. Y en esta segunda parte, su organización en órganos complejos, es donde radica la mayor dificultad, ya que hasta ahora todos los cultivos obtenidos eran en placas y por tanto planos. Sin embargo, gracias a los avances obtenidos en el conocimiento de los mecanismos del desarrollo, en unos años será posible llevar al quirófano, para su trasplante, órganos desarrollados en el laboratorio.

Cultivos flotantes

Desde hace más de un siglo se viene debatiendo la cuestión básica de la génesis del cáliz óptico (estructura en forma de copa que albergará la retina) y el papel que tienen en su formación las estructuras vecinas, es decir, si el cristalino y la córnea empujan físicamente a la retina durante el desarrollo obligándola a plegarse hacia adentro o si este plegamiento es espontáneo. La mejor manera de estudiar este mecanismo es hacerlo mediante el cultivo de células madre y dejar que se desarrollen en un medio que las induce a desarrollar las estructuras oculares. Cuando empezaron sus estudios allá por el año 2000 no se conocían métodos para generar órganos a partir de células madre, pues algunos habían intentado hacerlo mediante la siembra de células en unas estructuras que servían de andamios para estructuras como la vejiga o el esófago. En este año vino una modificación mediante el cultivo de células madre con células del tejido a desarrollar, llamadas células cebadoras ya que proporcionaban el ambiente químico necesario para que las células madre se desarrollaran en un tejido concreto. Pero al ser un cultivo plano, seguía sin obtenerse un resultado aceptable. La verdadera mejora llegó cuando en 2005 inventaron un método que permitía a las células ma-

dre flotar en cultivo y crecer, por tanto, en tres dimensiones, con lo que se conseguía generar las formas y volúmenes complejos de los tejidos. Asimismo se sabe que es necesario que las células deben comunicarse entre sí para desarrollar las estructuras complejas que forman los órganos y esto se facilitaba con el cultivo flotante. Observaron que si suspendían células en este medio, las células comenzaban a unirse entre sí y que cuando alcanzaban un determinado número se diferenciaban en células neurales inmaduras. Al cabo de cuatro días de enviarse señales unas a otras se organizaban espontáneamente en una esfera hueca: Ya teníamos un neuroepitelio. Este neuroepitelio es el origen en el embrión de estructuras cerebrales específicas, siempre y cuando reciban las señales químicas adecuadas. Por ejemplo, una de estas señales les hace desarrollar el diencefalo, que a la postre, dará lugar a la formación de la retina (Figura 3) y el hipotálamo (región cerebral que regula el apetito entre otras funciones básicas). Para conseguir nuestro objetivo, formar una retina, tuvimos que añadir al cultivo con el neuroepitelio (las esferas huecas), un conjunto de proteínas que sabíamos producían esa función en el embrión.

Después de varios días más en cultivo, el tejido retiniano se proyectaba hacia fuera de las esferas formando unas estructuras semejantes a las vesículas ópticas (Figura 4). Tales vesículas cambian espontáneamente de forma, de manera que la parte exterior del cuerpo principal de la esfera se pegaba hacia dentro, lo que generaba una forma de copa que recordaba al cáliz óptico del ojo en el embrión (Figura 5). Con una capa epitelial interna, que dará lugar al plegarse a las capas externas y otra externa que dará lugar a la retina (Figura 5). De tal

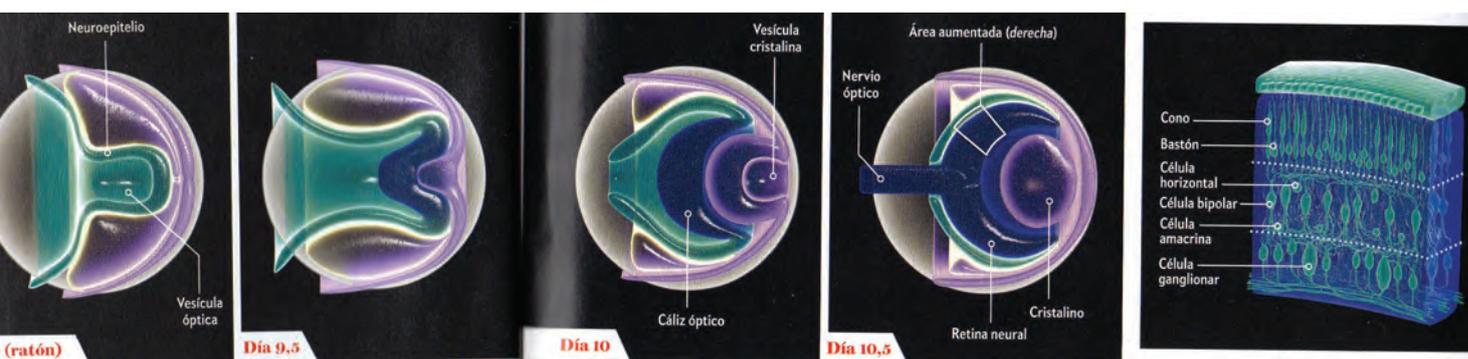


Figura 3. Desarrollo del ojo en el embrión de ratón.

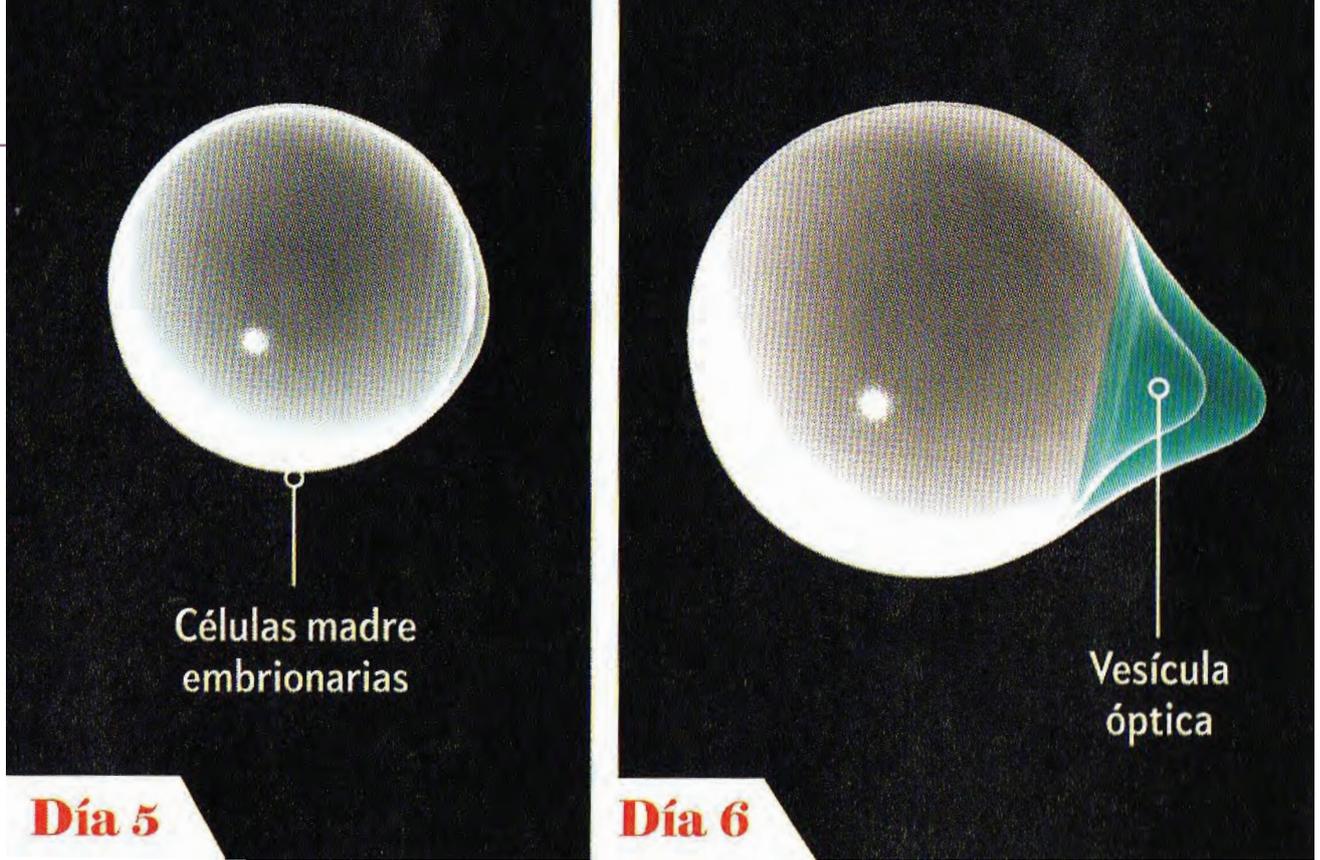


Figura 4. Desarrollo en cultivo de Neuroepitelio y Vesícula óptica.

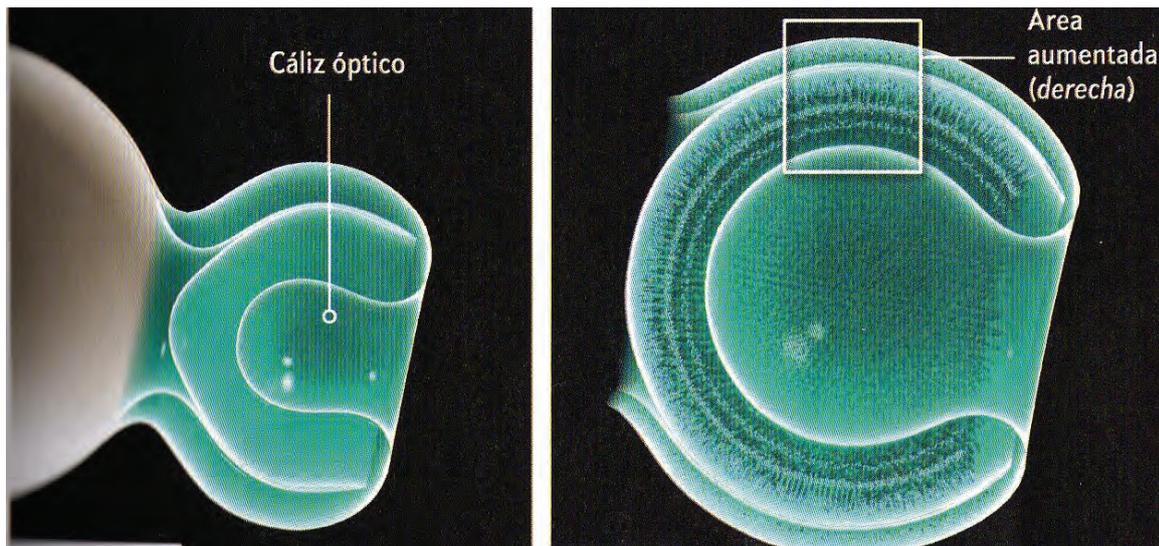
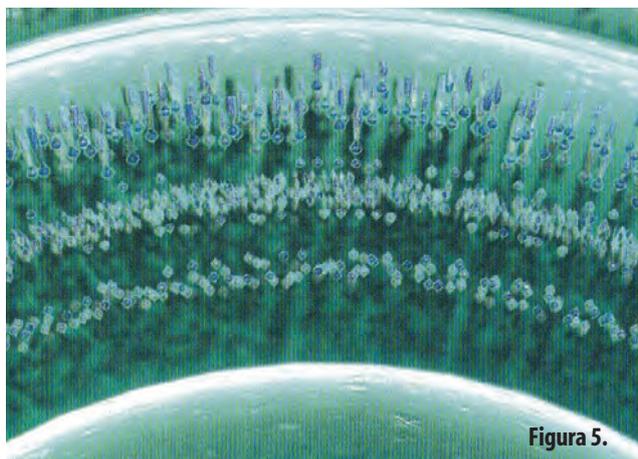


Figura 5. Desarrollo en cultivo de la copa óptica con la retina completa.



manera que pudieron demostrar que la formación, al menos "in vitro", de la retina se produce por un fenómeno de autoorganización, mediante un programa interno que reside en las células madre, sin que tengan que intervenir factores de tejidos adyacentes como el cristalino.

La retina con todas sus capas

El desarrollo del cultivo sigue al igual que en el embrión con el desarrollo del epitelio retiniano de una capa en una estructura estratificada con los seis tipos celulares presentes en la retina al nacer. Esta estructura contenía

una capa externa de fotorreceptores, otra más interna de células ganglionares y entre una y otra, varias capas de conexión formadas por interneuronas. Todo se producía siguiendo un programa interno que coordinaba el tipo de células a producir y su localización dentro de la estructura a formar. Aunque el trabajo no ha hecho más que comenzar, porque todavía no se sabe qué mecanismos regulan la formación del cáliz óptico formando una estructura compleja y organizada. Este fenómeno, que se produce a lo largo de todo el desarrollo embrionario, se conoce como ruptura de simetría, y está determinado por cambios en la fuerza y la rigidez mecánica debidos a modificaciones en el tejido epitelial. De todas maneras, este cultivo tridimensional va a aportar un buen método de trabajo para poder despejar todas esas incógnitas.

¿Posibles usos Terapéuticos?

Aunque el potencial es mucho, el camino a recorrer es todavía largo. Pero sin duda se trata de un avance esperanzador ya que las copas ópticas, formadas a partir de células madre embrionarias humanas, se podían usar como fuente de fotorreceptores para restituir los dañados o, de células de sostén, o incluso, retinas completas fabricadas con células madre inducidas creadas a partir de células del propio paciente. También este equipo a desarrollado un método para conservar congeladas las retinas obtenidas y que puedan ser usadas cuando sea necesario. También serán, asimismo, útiles para crear modelos experimentales de enfermedades y probar posibles tratamientos antes de experimentarlos en humanos. En el caso de las distrofias de retina, en la que mueren los fotorreceptores, tanto bastones como conos, la posible terapia que se podría realizar con esta técnica es que se podrían conseguir grandes cantidades de fotorreceptores para trasplantar, pero todavía falta conseguir que

esas células trasplantadas se integren en los circuitos neuronales del ojo, fundamentalmente con las células bipolares y, restauren la visión. Pero el futuro cada vez se acerca más...

También recientemente, y como curiosidad, comentar que un equipo del Instituto de Biotecnología Molecular de Viena ha desarrollado células que imitan el cerebro humano. Estos 'cerebros en miniatura', artificiales, no tienen vida fuera del tubo de ensayo donde han sido creados, pero constituyen una réplica exacta del cerebro humano. Los investigadores aseguran que, gracias a la observación de estos 'cerebros en miniatura' se podrán estudiar mejor las causas y las consecuencias de diferentes enfermedades mentales, como el autismo o la esquizofrenia. Todas ellas son patologías que no suelen diagnosticarse hasta edades relativamente avanzadas, pero su origen se halla en los primeros estadios de crecimiento del cerebro, de ahí que un cerebro nuevo represente una fuente de información muy importante. Esta proeza de conseguir crear cerebros de forma artificial ha sido posible gracias a una sofisticada técnica que recrea en un tubo de ensayo unas condiciones parecidas a las del útero. En esta especie de 'matriz', y mediante el desarrollo de células madre, los investigadores han conseguido hacer crecer los cerebros, que se comportan de forma idéntica a los cerebros reales y en desarrollo de los fetos. Los científicos pueden ver entonces en qué momento y por qué se inician defectos que más tarde originarán enfermedades.

Bibliografía

1. Lancaster, M.A. et al. Nature <http://dx.doi.org/10.1038/nature12517> (2013).
2. Eiraku, M. et al. Nature 472, 51–56 (2011).
3. Eiraku, M. et al. Cell Stem Cell 3, 519–532 (2008).
4. Sasai Y et al. Development 2012;139:4111-4121.

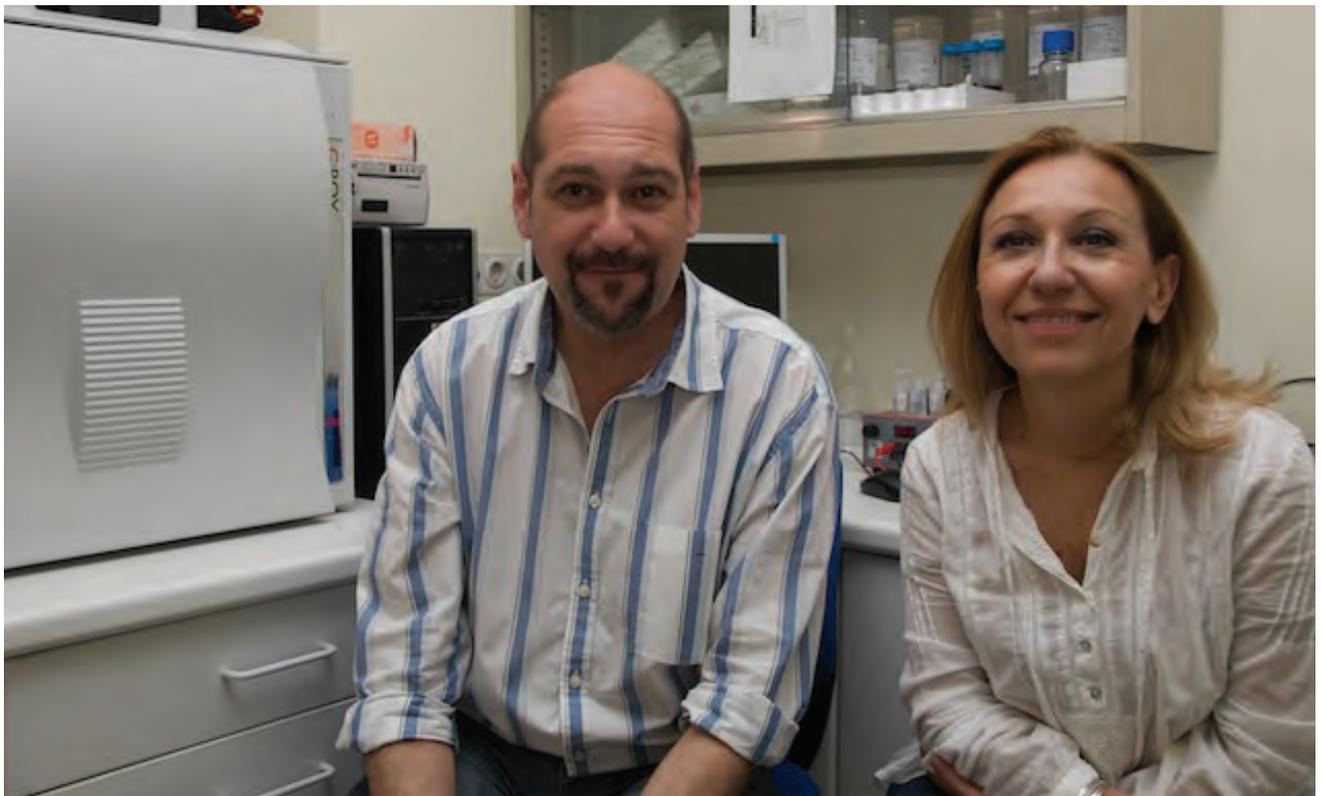
Secuenciación masiva en distrofias retinianas

Carmen Ayuso^{a,b} y José M^a Millán^{b,c}

^aServicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^cUnidad de Genética, Hospital Universitario La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria, La Fe, Valencia, España



Introducción

Las distrofias de retina (DR) son un conjunto heterogéneo de enfermedades hereditarias y degenerativas de la retina que afectan a los fotorreceptores y ocasionan pérdida de la visión. Este conjunto de enfermedades raras tienen distintas causas genéticas y en el momento presente los genes conocidos implicados en su etiología son algo menos de 250 (RetNet, <https://sph.uth.edu/ret-net/sum-dis.htm>)¹ que explican cerca de la mitad de los casos y se estima que deben existir al menos otros tantos genes responsables de los casos restantes. Las terapias en desarrollo para esta patología son, a menudo, dependientes del gen y mutación causantes.

Por todo ello, la caracterización molecular de las DR suponen un desafío por su complejidad, pero una necesidad para poder abordar su prevención, a través del consejo genético, su diagnóstico precoz y eventualmente, su tratamiento.

El desarrollo de la secuenciación de nueva generación (next generation sequencing, NGS por sus siglas en inglés), también conocida como secuenciación masiva en paralelo, del inglés massive parallel sequencing, ha supuesto un avance tremendo en el campo de la investigación y el diagnóstico genético molecular, particularmente en las enfermedades raras de causa heterogénea y en las que no se conocen aun todos los genes causantes como ocurre con las DR²

La NGS permite la “lectura” de un gran número de genes para un paciente determinado en un tiempo y a un coste económico y técnico impensable el siglo pasado.

Desde su aparición, inicialmente en el campo de la investigación, hacia el año 2006 y a partir de 2010 en el campo del diagnóstico, hasta la actualidad, la NGS ha ido mejorando su rendimiento a la vez que disminuía su coste. Como ejemplo, el primer genoma humano que se secuenció completamente en el año 2003 costó unos 1.000 millones de dólares y se tardó 13 años en secuenciarlo y analizarlo, mientras que el objetivo de las empresas biotecnológicas para el futuro próximo^{4,5} es conseguir la secuenciación de un genoma humano por 1.000 dólares en varios días de trabajo (\$1000 project)^{6,7}

Tipos de Secuenciación Masiva

El genoma completo de un individuo está compuesto por regiones que codifican para proteínas (exones) y otras (intrones y ADN intergénico). La cantidad total de ADN presente en el genoma humano es de unos 3.000 millones de nucleótidos y entre 20.000 y 25.000 genes. Aunque el conjunto de genes codificantes (exoma o conjunto de exones) del individuo solo supone el 1,5% del genoma, en él se localizan el 85% de las mutaciones patológicas causantes de enfermedades raras.

Es conveniente distinguir entre las técnicas de secuenciación masiva no enfocadas, esto es la secuenciación de todo el genoma (WGS) o el exoma (WES), de aquellas enfocadas a una enfermedad, mediante paneles con un alto nº de genes conocidos y que llamaremos secuenciación masiva, en adelante NGS

Es importante tener en consideración estos aspectos porque mientras la secuenciación dirigida se está extendiendo cada vez más, en el ámbito del diagnóstico y sus resultados son de más fácil manejo desde el punto de vista de su análisis, interpretación y aspectos éticos, en el caso de la WES/WGS la cantidad de datos a analizar, interpretar e informar a los pacientes es ingente y plantea problemas de coste, técnicos, de conocimiento y ético-legales^{8,9}, por lo que su uso está por ahora bastante restringido al campo de la investigación, aunque es previsible su incorporación a la clínica en un futuro inmediato, en la medida que estos aspectos se vayan resolviendo.

Aspectos Técnicos

En la secuenciación masiva debemos distinguir 4 fases o aspectos¹⁰. (Figura 1).

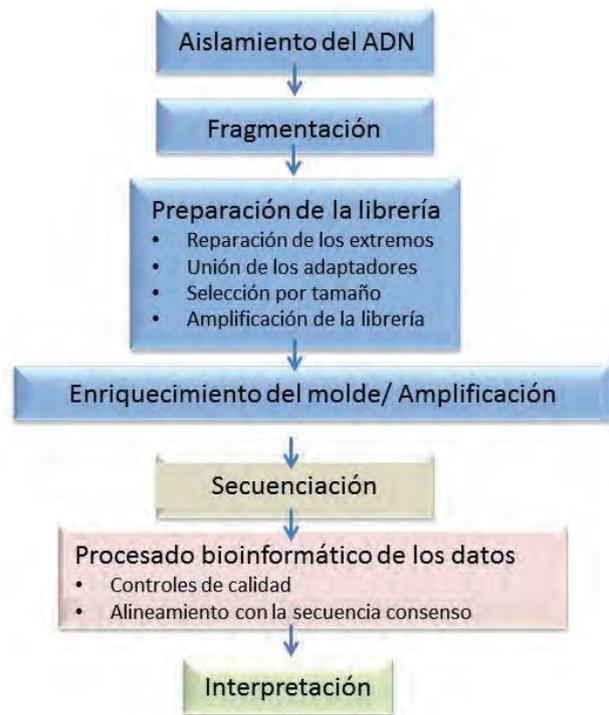


Figura 1. Descripción esquemática de las fases que comprende la Secuenciación Masiva.

1. La primera de ellas es la captura y preparación de las librerías y la técnica de amplificación del DNA que se hace utilizando diseños específicos realizados de modo adecuado a la enfermedad en estudio y que es preciso actualizar constantemente, y que usa una parte analítica en el laboratorio (wet lab) desarrollada por distintas compañías. Aunque difieren en varios aspectos, el esquema principal de trabajo es conceptualmente similar para todos ellos. El ADN se fragmenta (la fragmentación puede hacerse por diversos métodos), posteriormente se le añaden unas secuencias adaptadoras a los extremos de estos fragmentos y se hibridan a sondas representativas de todo el genoma o regiones del genoma que queremos secuenciar. Este proceso se conoce como captura o realización de la librería. A continuación, esos fragmentos de ADN “capturados” se amplifican clonalmente para ser utilizados como moldes a secuenciar (enriquecimiento).

2. En segundo lugar, estas secuencias de ADN capturadas y amplificadas se deben secuenciar en un equipo adecuado (secuenciador).

Existen distintos métodos de secuenciación (pirosecuenciación, hibridación-ligación o el registro de cambios en el pH durante la incorporación de nucleótidos).¹¹ En cualquier caso, de esta forma se consiguen una serie de secuencias de pequeño tamaño (entre 75 y 400 pares de bases) que una vez filtradas, ensambladas y comparadas con una secuencia consenso nos darán la lectura de la región genómica que queríamos analizar.

La aparición de los secuenciadores y plataformas de arrays de 2ª generación permiten secuenciar simultáneamente mas de cientos de millones de lecturas cortas (de entre 30 a 70 bases hasta varios cientos de bases, más recientemente) que se mapean frente a un genoma de referencia a una cobertura muy redundante, esto es varios cientos/miles de veces.

Esta estrategia está permitiendo no solo secuenciar el ADN de un genoma o exoma completo sino hacer otros estudios como secuenciación del ARN (transcriptoma), estudios epigenómicos, etc. (RNA-Seq, CHIP-Seq, bisulfite sequencing)

Además, recientemente han aparecido versiones de equipos de NGS con características más limitadas en cuanto a su rendimiento y ca-

pacidad de secuenciación pero con mayor facilidad de manejo y enfocados a un segmento de mercado distinto. Algunos ejemplos son los equipos 454 GS Junior de Roche, MiSeq Personal Sequencer de Illumina e Ion Torrent de Life Technologies. Estas plataformas se conocen como benchtop o de bancada y son las utilizadas comúnmente para el estudio de determinados paneles de genes enfocados al diagnóstico de una enfermedad o grupo de enfermedades.

Recientemente, han aparecido otras tecnologías que están basadas en la emisión de protones y que pretenden conseguir la secuenciación de una cadena de ADN en tiempo real lo que reduciría aún más el coste y el tiempo de procesado. Sin embargo, estas tecnologías conocidas como Next-Next Generation Sequencing todavía no superan a las mencionadas anteriormente.^{12,13}

3. En tercer lugar se debe realizar el proceso bioinformático de las secuencias. Este paso es muy importante y supone en estos momentos el cuello de botella de esta tecnología, particularmente en el caso de la WGS/WES.

Una parte muy importante en el esquema de trabajo de un experimento de NGS es el análisis computacional (figura. 2). Las ciencias informáticas han tomado una relevancia crítica en la NGS en el sentido de que sus capaci-

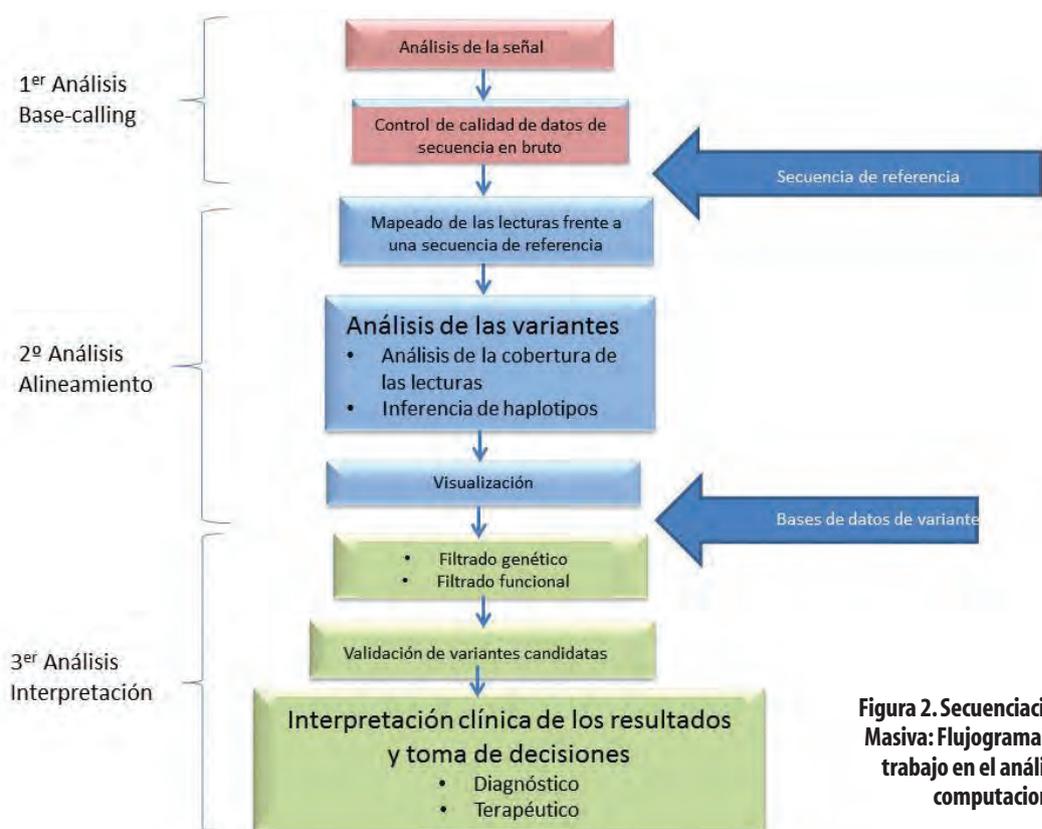


Figura 2. Secuenciación Masiva: Flujograma de trabajo en el análisis computacional

dades son esenciales para manejar y analizar datos biológicos. La NGS produce una cantidad de datos sin precedentes que un ordenador común no puede manejar. Aunque para algunas plataformas existen herramientas de manejo de datos y análisis en un único programa, cualquier tarea no trivial a realizar con los datos requerirá al menos de una persona con conocimientos en bioinformática. En el futuro las compañías de software y los proveedores de equipos de NGS desarrollarán programas con los que no será imprescindible tener conocimientos en bioinformática para analizar datos de secuenciación masiva, aunque este hecho podría limitar al usuario a solo aprovechar las funciones predefinidas en ese hipotético software.

4. Y por último, se deben comprobar las mutaciones encontradas, validando los resultados con otras técnicas, así como interpretar su papel patogénico mediante otras pruebas (estudio en la familia, búsqueda en las bases de datos, análisis funcionales *in silico* y *in vivo*), proporcionando un análisis de los datos experimentales que tenga sentido biológico y que pueda informarse adecuadamente al paciente y sus familiares¹⁴.

Ello requiere de una gran experiencia en genómica y en la propia enfermedad por parte del equipo profesional que lleve a cabo el estudio y depende de la incorporación de toda la información relevante que exista.

Por tanto, nos parece evidente que, a día de hoy, para analizar los datos experimentales obtenidos e integrarlos con la información disponible en las numerosas bases de datos de información biológica, los conocimientos en ciencias computacionales son absolutamente necesarios.

Ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de NGS

Las técnicas de NGS pueden utilizarse tanto en el campo del diagnóstico (principalmente paneles) como de la investigación de las DR (paneles y WGS/WES).

En el campo del diagnóstico, la NGS por paneles permitirá estudiar todos los genes conocidos relacionados con las distrofias retinianas (en este caso) en un tiempo y con una relación

coste/efectividad muy elevados, independientemente del diagnóstico clínico, lo que supone una ventaja en aquellos casos en los que el diagnóstico clínico no esté bien definido o sea solapante entre distintas entidades clínicas.

En el caso de la investigación, la WGS/WES permitirá encontrar nuevos genes relacionados con la enfermedad en aquellos pacientes (alrededor del 50% actualmente) en los que no se encuentra la mutación o mutaciones responsables en los genes conocidos. (Estrada-Cuzcano et al; 2012)¹⁵

Sin embargo, la NGS no es la solución definitiva para todos los casos de DR. Existen todavía problemas técnicos para la detección de cierto tipo de defectos genéticos como deleciones, inversiones o traslocaciones. La captura de regiones genómicas ricas en GC o en elementos repetitivos y, sobre todo, la detección de mutaciones en las regiones intrónicas, que se sabe actualmente son una causa no infrecuente de DR¹⁶⁻¹⁸.

Además, la NGS, actualmente, debe ser validada por la tecnología tradicional (secuenciación por Sanger), lo que supone un esfuerzo de interpretación de las variantes encontradas por parte de expertos experimentados en el campo clínico en cuestión y sigue sin permitir identificar mutaciones de efecto patológico en regiones no codificantes cuya patogenicidad solo puede ser dilucidada mediante estudios funcionales, difíciles si los genes implicados únicamente se expresan en tejidos inaccesibles como la retina. (Davies WI et al, 2013)

Por último, en el caso de la WES/WGS se pueden encontrar variantes con significado fenotípico que pueden afectar a la vida futura del paciente y sus familiares y que ocasionan situaciones éticas y legales que deben ser valoradas por expertos en el campo de la bioética.

La tabla 1 refleja las diferencias entre la NGS enfocada (paneles) y los estudios ómicos (WGS/WES) en cuanto a tiempo, costes y disponibilidad del estudio enfocado y % de casos que es esperable caracterizar.

Conclusiones

El diagnóstico molecular de las distrofias hereditarias de la retina se ha visto históricamente dificultado por su enorme heterogeneidad clínica y genética.

Tabla 1: Comparación entre NGS (paneles) y WES/WGS: Indicaciones, ventajas e inconvenientes

	Estudio Enfocado (paneles)	Estudio ómico (WES/WGS)
Coste	bajo	elevado
Estudio	individual	familiar
Dependencia técnica	Experiencia en el campo	Experiencia en el campo y bioinformática
Tipo de Resultados	No hay resultados inesperados*	Resultados ajenos al objetivo clínico del estudio
Rutina diagnóstica	Sí	No
Identificación de nuevos genes	No	Sí
Identificación de nuevos mecanismos de enfermedad	No	Sí

*En ocasiones sí se pueden producir resultados inesperados o no deseados

En la mayoría de los casos, ante un diagnóstico oftalmológico, el genetista se enfrenta a un elevado nº de genes candidatos que analizar. (Tabla 2).

Recomendamos en el momento presente, utilizar la NGS como técnica diagnóstica de 1er o 2º nivel (tras la secuenciación clásica o Sanger o el Genotipado de mutaciones conocidas, según disponibilidad y tipo de patología). Ello permitiría caracterizar molecularmente aproximadamente la mitad de los casos.

En el resto de los casos o como un 2º/3er paso, y dependiendo de la estructura familiar, tipo de patología y disponibilidad /precio de la técnica y de su análisis bioinformático se recomendaría realizar la técnica de WGS/WES.

La NGS es una herramienta eficaz en este tipo de enfermedades genéticamente heterogéneas ya que permite el estudio de un elevado nº de genes al mismo tiempo reduciendo el tiempo del análisis y el coste técnico y económico.

Tabla 2: Ejemplos de la eficacia de la NGS en estudios realizados recientemente mediante NGS enfocada

Estudio	Genes en el panel	% de casos diagnosticados	Distrofia de Rerina Estudiada
<i>Bowne et al (2011)</i> ¹⁹	46	24%	ADRP
<i>Shanks et al (2013)</i> ²⁰	73	25% // 53%	DR en general// de inicio temprano
<i>Neveling et al (2012)</i> ²¹	111	36%	RP
<i>Xia Wang et al 2013)</i> ²²	163	39%	LCA
<i>Audo et al; (2012)</i> ²³	254	57%	DR en general

ADRP: Retinosis pigmentaria autosómica dominante; DR: Distrofias retinianas; LCA: Amaurosis congénita de Leber

BIBLIOGRAFIA

1 RetNet, Disponible en <https://sph.uth.edu/ret-net/sum-dis.htm> Consultado el 26 de Septiembre de 2013.

2 Kym M. Boycott, Megan R. et al. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet.* 2013, 14:681-691.

3 Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004, 431:931-945.

4 Report on the Human Genome Initiative for the Office of Health and Environmental Research. Disponible en

http://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/herac2.shtml

Consultado el 26 de Septiembre de 2013.

5 Hood L, Rowen L. The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine. *Genome Med.* 2013, 5:79.

6 The 1000 Genomes Project Consortium: An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 2012, 491:56-65.

7. Elizabeth G. Phimister, W. Gregory Feero, Guttmacher AE. Realizing Genomic Medicine. *N Engl J Med* 2012, 366:757-759.

8. Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet.* 2013, 21:1054-1059.

9 Ayuso C, Millán JM, Dal-Ré R. Cómo manejar los hallazgos inesperados en investigación genética. ¿Cuándo hay que comunicarlos? Capítulo 10.

COLECCIÓN HUMANIDADES MÉDICAS, NÚM. 36. Luces y sombras en la investigación médica. 1.ª edición, Madrid, Triacastela, 2013. Dal-Ré R, Carné X, Gracia D. directores. ISBN: 978-84-95840-83-7.

10 Neveling K, den Hollander AI, Cremers FP, Collin RW. Identification and Analysis of Inherited Retinal Disease Genes. *Methods Mol Biol.* 2013, 935: 3-23.

11 Pareek CS, Smoczynski R, Tretyn A. Sequencing technologies and genome sequencing. *J Appl Genet.* 2011, 52:413-435.

12 Schadt E, Turner S, Kasarskis A. A window into third-generation sequencing. *Hum Mol Gen.* 2010, 19:R227-240.

13 Hayden EC. Nanopore genome sequencer makes its debut. *Nature News* 2012. doi:10.1038/nature.2012, 10051.

14 Davies WI, Downes SM, Fu JK, et al. Next-generation sequencing in health-care delivery: lessons from the functional analysis of rhodopsin. *Genet Med.* 2012, 14:891-899.

15 Estrada-Cuzcano A, Neveling K, Kohl S, et al. Mutations in C8orf37, encoding a ciliary protein, are associated with autosomal-recessive retinal dystrophies with early macular involvement. *Am J Hum Genet.* 2012, 90:102-109.

16 Braun TA, Mullins RF, Wagner AH, et al. Non-exonic and synonymous variants in ABCA4 are an important cause of Stargardt disease. *Hum Mol Genet.* 2013, Aug 23. [Epub ahead of print].

17 Vaché C, Besnard T, le Berre P, et al. Usher syndrome type 2 caused by activation of an USH2A pseudoexon: implications for diagnosis and therapy. *Hum Mutat.* 2012, 33:104-108.

18 den Hollander AI, Koenekoop RK, Yzer S, et al. Mutations in the CEP290 (NPHP6) gene are a frequent cause of Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet.* 2006, 79:556-561.

19 Bowne SJ, Sullivan LS, Koboldt DC, et al. Identification of disease-causing mutations in autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP) using next-generation DNA sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011, 52:494-503

20 Shanks ME, Downes SM, Copley RR, et al. Next-generation sequencing (NGS) as a diagnostic tool for retinal degeneration reveals a much higher detection rate in early-onset disease. *Eur J Hum Genet.* 2013, 21:274-280.

21 Neveling K, Collin RW, Gilissen C et al. Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. *Hum Mutat.* 2012, 33:963-972. Erratum in: 2013, 34:1181.

22 Wang X, Wang H, Sun V et al. Comprehensive molecular diagnosis of 179 Leber congenital amaurosis and juvenile retinitis pigmentosa patients by targeted next generation sequencing. *J Med Genet.* 2013, 50:674-688.

23 Audo I, Bujakowska KM, Léveillard T, et al. Development and application of a next-generation-sequencing (NGS) approach to detect known and novel gene defects underlying retinal diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2012, 7:8.

Entrevista a Asunción Núñez Martínez y David Morello Castell

Para acercarnos al lado más humano de la Retinosis Pigmentaria, hemos recogido el testimonio de dos personas afectadas, ambos con perfiles y circunstancias muy distintos, pero con la notable afinidad que une a todas estas personas. Hemos hablado con ellos de su vida antes y después de la Retinosis, de sus sentimientos, de su ubicación en la familia y en la sociedad.



Asunción Núñez Martínez

P. Preséntate, háblame de ti

Me llamo Asun, tengo 44 años, vivo con un compañero de piso y era abogada en ejercicio cuando me detectaron una Retinosis Pigmentaria es-

porádica, con solo visión central. Me afecta la luz, tengo que llevar gafas especiales, con filtro, incluso dentro de casa porque si no, los ojos se me irritan muchísimo.

P. ¿Cuándo te detectaron la enfermedad?

En mayo de 2012, con cuarenta y tres años. De niña no notaba nada especial. En mi familia nadie tiene problemas visuales ni gafas. He tenido siempre agudeza visual perfecta y poca miopía. Sólo me daba cuenta de que no veía bien en la oscuridad, pero lo achacaban a que tenía miedo por una agresión que había sufrido cuando volví del colegio y pensaron que era fobia a la oscuridad. A finales de abril del año pasado, empecé a ver un poco borroso a veces, pero no era de forma continua y no le daba mucha importancia. Hasta que me detectaron cataratas y me hablaron de hacer cirugía. Ahí fue donde, en las pruebas y de una forma bastante traumática, me enteré de que padecía de algún tipo de atrofia retiniana

P. ¿Cuál era tu situación profesional cuando te la detectaron?

Ejercía de abogada generalista, era mi actividad principal, que compatibilizaba con otras actividades como la de profesora de apoyo en una empresa de formación, entre otras.

Profesionalmente, la enfermedad ha sido un corte radical con mi trabajo, ahora siento un gran vacío. Me gustaría que, por ejemplo, la ONCE, me ayudara a reeducarme para aprovechar mis co-

nocimientos y capacidades. Ahora estoy aprendiendo el alfabeto braille, por mi cuenta.

P. ¿En qué cambió tu vida cuando lo supiste?

Sicológicamente lo asumí fatal. El primer efecto psicológico fue la alopecia areata, a consecuencia de un stress fuerte tras recibir la noticia. El pelo se me cayó del todo. Eso fue fatal para mi autoestima, yo siempre había tenido el pelo largo, cuidado. He llevado sombrero desde mayo hasta diciembre y en invierno un gorro de lana. Para mí lo del pelo fue lo peor.

Temía salir a la calle, no quería ir a un restaurante con gente, que se dieran cuenta de mi enfermedad porque si cojo una cosa, se me caen cuatro, si los cubiertos no están dentro mi campo visual, no los encuentro. Tardé un año en decirselo a mis amigas, evitaba quedar con ellas a la hora de la comida porque no quería ser una carga para ellas. Aún hay parte de mi familia que no lo sabe, tíos o primos.

En lo cotidiano, me afecta en la limpieza de la casa, donde no puedo limpiar ni ordenar las cosas como a mí me gustaba porque no veo los laterales. Confundo los frascos de productos de limpieza y puedo echarle lejía a las plantas o estropear la ropa al lavarla. Tengo que tener las puertas de la casa siempre abiertas porque si no, puedo chocarme, me desoriento fácilmente. También tengo dificultad para coger el autobús, coger el metro y tengo problemas para salir de casa. Y me duele mucho a la hora de vestir porque siempre me había gustado combinar bien los colores de la ropa y los zapatos por ejemplo y ahora no puedo verlos bien.

Económicamente ahora estoy muy mal, sólo dispongo de una pequeña pensión no contributiva y he tenido que cambiar mis hábitos de vida. La Mutualidad de la Abogacía, me deniega la prestación económica por incapacidad alegando que yo conocía la enfermedad cuando me colegié como Abogado. Imposible conocer en el año 2003 una enfermedad diagnosticada en 2012.

P. ¿Cómo se han adaptado las personas que te quieren a tu situación?

Lo primero para mi familia fue la negación. Mi madre era la que más lo negaba, decía que era imposible que lo que hacía muy bien, ahora fuese incapaz. Ahora poco a poco lo va encajando

aunque le sigue costando y a veces me dice que no acabo de limpiar bien, aunque luego recapacita y se da cuenta que es porque no puedo. Vive en Granada y viene a verme una vez al mes y cuando salgo, me dice que tenga cuidado, que no me vaya a caer, no me vaya a pasar nada.... Los demás, mi hermano y mi novio, me ayudan, pero soy yo la que no quiero ser una carga.



David Morello Castell

P. Preséntate, háblame de ti.

Me llamo David Morello Castell, tengo 37 años, estoy soltero y vivo solo. Tengo madre y dos hermanas. Mi madre y una de mis hermanas tienen también Retinosis Pigmentaria, y mi hermana, tiene además el síndrome Usher.

P. ¿Cuándo te detectaron la enfermedad?

Fue en torno a los 7 u 8 años. Cuando eres niño, notas que de noche no ves igual que tus amigos pero todos te dicen que de noche se ve menos. Fue mediante pruebas, en Barraquer, en Barcelona y en Madrid, en el Instituto Oftálmico, cuando me detectaron Retinosis Pigmentaria. Durante años fue la cosa transcurriendo de una manera plana, sin grandes cambios pero luego ya hubo un momento en que perdí el ojo izquierdo y hubo un momento quizá de mayor avance en torno a los 27 o 30 años, pero después de una operación de la catarata asociada a la Retinosis, conseguí un poco más de visión

P. ¿Cómo se fue desarrollando tu vida después de detectártela?

En la infancia y adolescencia, me afectaba en un plano más social. Podía seguir leyendo, pero a la hora de relacionarme con los demás, de salir por la noche, de hacer excursiones, notaba que no iba al mismo tren que los otros, no percibía las mismas cosas y me quedaba fuera de juego. Cuando te dicen de ver las estrellas, tus estrellas están apagadas. Te cuesta muchas veces compartir esa dificultad, yo no quería ser menos y quería estar a la misma altura.

Al principio notaba falta de visión nocturna, ahora es además un campo visual muy reducido, eso implica también que no tenga los reflejos que las otras personas a la hora de desenvolverse. Ahora mi situación no es mala en tanto en cuanto ese campo visual reducido tiene buena calidad.

P. Háblanos de tu vida profesional.

Trabajo desde hace 8 años en el mundo de la publicidad, en una central de medios. Trabajo en post-producción, contactos con las editoriales y control de los contratos. Hice la carrera de derecho e hice periodismo también. Trabajé en el periodismo durante unos años y después, desentandado con los poderes fácticos, pasé al mundo de la publicidad. Hago mi labor con normalidad y las ayudas a la adaptación siempre se me han facilitado. Eso es mi trabajo "alimenticio", de sustento. Mi pasión siempre, desde pequeño, ha sido la literatura y en los últimos años he publicado 3 libros, acaba de salir mi tercer libro de poemas. Es poder permitirte una pasión y una actividad gracias a otra que te sustenta.

Cuando la Retinosis se fue manifestando más, intenté pasarlo por alto en la época en que estaba como reportero. Pero en el día a día, en cuanto notas que empiezas a no ser capaz de llegar a donde llegabas, se produce un conflicto porque psicológicamente hay duelo. La situación es difícil porque tienes que asumirla y aceptarla, cuando estás delante del ordenador, cuando tienes que leer, tienes que buscar las ayudas posibles para seguir desarrollando tu labor, como un programa de ampliación de texto en el ordenador o una lupa televisión, etc. Pero luego, también desarrollas otras habilidades, buscas soluciones intentando potenciar aquello que mejor se te da para contrarrestar aquello que peor dominas. Al final todo es cuestión de equilibrio y de relatividad. Y de querer hacer las cosas.

P. ¿Cómo se han adaptado las personas que te quieren a tu situación?

A nivel familiar es fácil porque se ha vivido en casa con esa circunstancia. Pero fuera, quizá haya sido yo el que haya puesto más barreras, quizá por miedo, o por autoprotección o quizá orgullo. Sin embargo, en mis amigos, mis amistades en el trabajo, sólo he encontrado ayudas. Si en algún sitio no veía bien, sólo tenía que tocar un brazo o decir lo más mínimo para que me tendieran una mano. Es verdad que desde fuera, los transeúntes que no te conocen, la gente con la que te cruzas, cuando no vamos identificados y nos movemos con mucho más brío del que debiéramos, a veces chocas y es un poco inexplicable cuando no hay nada aparente en ti.

P. ¿Has encontrado apoyo en entidades externas?

Sí, lo encontré en Retina Madrid, en la Fundación ONCE y en la propia ONCE cuando lo he necesitado. Donde trabajo, el currículum les llegó por la Fundación ONCE. Y a nivel de Administración, la crisis ha frenado esto, pero hasta un determinado momento, se empezaba a notar que se incentivaba la integración de las personas con alguna discapacidad en las empresas y también a nivel legislativo. Yo creo que a nivel administrativo, ni en época de crisis debiera dejarse el aliento y el fomento y el intentar que las personas con alguna discapacidad, que siempre tienen muchas más barreras vital y socialmente, consiguieran poder desempeñar su vida.

Fisiología de la visión

Fernando Morais Foruria. Servicio de Oftalmología. Hospital de Mérida.



Introducción

El espectro electromagnético que comprende longitudes de onda desde 380 hasta 780 nanómetros, conocido por nosotros como luz visible (Figura 1), sufre multitud de cambios desde que entra en contacto con nuestro sistema visual, en la película lagrimal, hasta que es representada como imagen en el lóbulo occipital cerebral. Dicho proceso es resultado de millones de años de evolu-

ción del que es, probablemente, el órgano sensorial más complejo, el ojo, y del órgano que es responsable de nuestra identidad como seres humanos, el cerebro.

Presentamos un sumarisimo resumen del funcionamiento del sentido de la visión, hemos intentado reducir el lenguaje técnico al máximo para hacerlo comprensible a efectos divulgativos, pero sin renunciar al rigor que los profesionales apreciaran.

La cornea

La primera gran alteración que va a sufrir el estímulo luminoso, va ser su paso por la córnea. La cornea es la principal estructura refractiva del ojo. Se trata de la parte más anterior del ojo, que, con su continuidad posterior, la esclera, conforma el globo ocular.

La cornea es una estructura transparente debido a varias circunstancias: su ausencia de vascularización, la perfecta distribución de sus fibras de colágeno, los nervios corneales desmielinizados y la bomba sodio/potasio del endotelio corneal. Mide 11,7 mm en el diámetro vertical y 12,6 en el horizontal, 0,52 mm de grosor en el área central y 0,66 mm de grosor en la parte periférica y tiene un poder refractivo de entre 39 y 48 dioptrías.

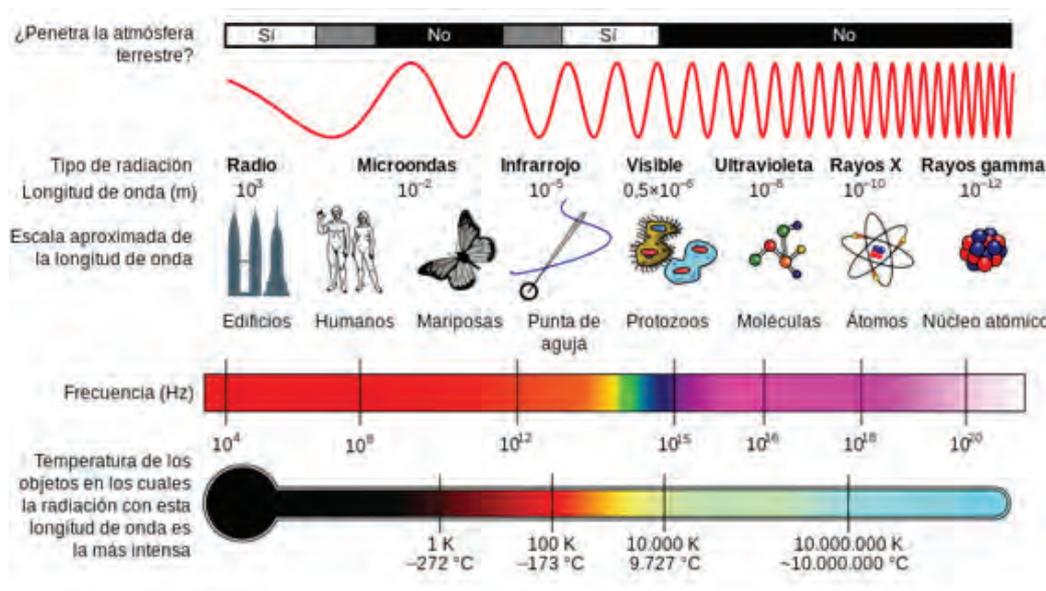


FIGURA1. El espectro electromagnético.
http://es.wikipedia.org/wiki/Espectro_electromagn%C3%A9tico

Una dioptría es el inverso de la distancia focal, es decir, es la potencia que tiene ese sistema óptico para enfocar una imagen a una distancia dada.

El índice de refracción o medida de la variación de la velocidad de la luz en un medio homogéneo, también contribuye a alterar la propagación de la luz en el ojo. En la córnea, dicho índice es de 1,376.

La cornea transmite radiación desde 310 nm en la región de la luz ultravioleta a 2500 nm en los infrarrojos. La radiación menor a 300 nm es absorbida por el epitelio y la membrana de Bowman y las longitudes de onda entre 300 y 320 son absorbidas por el estroma. La cornea es muy sensible a la radiación ultravioleta a 270 nm y la absorción de dicha radiación produce fotoqueratitis tras exposición a los arcos de soldadura. La radiación ultravioleta reflejada desde la nieve también produce daño corneal en contraste con la radiación solar directa que es absorbida por los párpados superiores y las cejas.

Tras atravesar la córnea, la luz se encuentra en la cámara anterior, un espacio delimitado en su parte anterior por el endotelio corneal; en su periferia, por la malla trabecular y la raíz del iris y; en su parte posterior, por la superficie anterior del iris y el área pupilar del cristalino. La cámara anterior está bañada por el humor acuoso, con un índice de refracción de 1,336.

El cristalino

El siguiente objeto que se encuentra la luz es el cristalino. El cristalino es una estructura elíptica, transparente y avascular que ayuda a enfocar los rayos en la retina. El cristalino está localizado en la cámara posterior, entre el iris y el vítreo, y está suspendido del cuerpo ciliar que lo rodea por las fibras de la zónula. La contracción del músculo ciliar puede causar un cambio en la forma del mismo, aumentando el poder dióptrico del ojo.

El cristalino es biconvexo, su superficie posterior es más curva. El radio anterior mide de 8 a 14 micras y el radio posterior de 5 a 8. Tiene un grosor de 3,5 a 5 mm de grosor y aumenta 0,02 mm cada año. El cristalino tiene un poder refractivo de 20 dioptrías y depende de 1) la curvatura de la superficie, 2) el índice de refracción 3) su longitud. El índice de refracción varía desde 1,406 en el centro a 1,386 en la periferia, en forma de gradiente.

El poder acomodativo desciende con la edad, llegando a 0 a los 50 años.

El cristalino absorbe longitudes de onda de 300 a 400 nm, las mayores de 400 nm son transmitidas a

la retina. Los rayos ultravioletas absorbidos por el cristalino causan estrés oxidativo, que conducen a una modificación de sus proteínas. Se ha demostrado que estos factores pueden llevar a la producción de opacificación y catarata.

El humor vítreo

La cámara vítrea ocupa la porción más larga del globo y está llena de una sustancia con consistencia de gel. Está limitada en su parte anterior por la superficie posterior del cristalino, en su periferia y parte posterior por la pars plana y el cuerpo ciliar, la retina y el disco óptico. El vítreo posee un índice de refracción de 1,337. Su transparencia es debida a su composición de sales diluidas, proteínas solubles y ácido hialurónico contenidas en una malla de colágeno. El vítreo actúa como soporte físico manteniendo a la retina adyacente a la coroides. Además, es un depósito de metabolitos para la retina y el cristalino y, debido a sus propiedades viscoelásticas, actúa como "colchón", protegiendo a la retina en los movimientos oculares rápidos y la actividad física. El vítreo transmite y refleja la luz, ayudando a enfocar los rayos en la retina. La dispersión es mínima por su baja concentración de partículas y el espacio interfibrilar de la malla de colágeno y ácido hialurónico.

La retina

Podemos decir que es en la retina donde se produce la visión, aquí la luz proveniente del exterior es transformada en impulso nervioso que interpretamos como luz, colores e imágenes. La retina es una estructura sensible a la luz en la parte posterior del ojo que cubre sobre el 65% de su superficie interna. Las células fotosensibles se llaman conos y bastones (figura 2), y son las responsables del fenómeno llamado transducción, por el cual, un patrón de luz es transformado en un patrón de actividad neural que puede representar una imagen de manera exacta. La retina humana contiene alrededor de 120 millones de bastones y 6 millones de conos. Los conos se concentran en una pequeña área de la retina llamada fovea. Se encargan de la visión diurna y producen alta agudeza y visión de colores. Existen tres tipos de conos; del 5 al 10% son azules y forman un anillo sobre el borde de la fovea, el resto son verdes y rojos en una proporción de 2:1 y están distribuidos al azar. Los fotorreceptores consisten en un segmento exterior conectado a un cilio y un segmento interior que contiene el núcleo celu-

lar. El segmento exterior contiene centenares de discos (lamelas). En los bastones, las lamelas son discos flotantes, mientras que en los conos son una única membrana doblada. Dentro de la lamela está la molécula fotopigmentaria rodopsina (figura3). Un bastón contiene cien millones de moléculas de rodopsina. Cuando un fotón alcanza una molécula de rodopsina, esta se rompe en dos partes y cambia de color. Tras ello, ocurren una serie de reacciones químicas que resultan en una hiperpolarización del potencial de membrana celular que es interpretado como señal luminosa por una célula de la retina en conexión con el fotorreceptor, la célula ganglionar. Existe solo un millón de células ganglionares en la retina por los varios millones de conos y bastones, pero en el centro de la fovea, la correlación es 1:1. En la periferia pueden llegar a ser de cientos de fotorreceptores por célula ganglio-

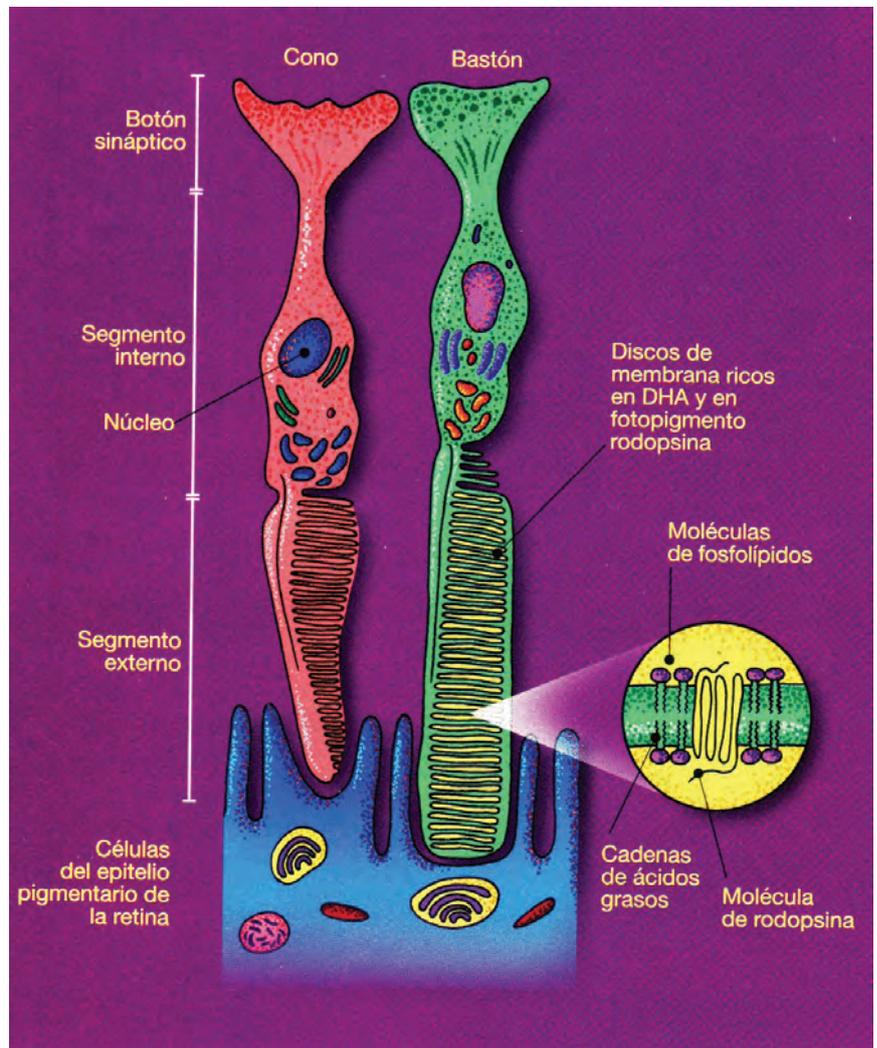
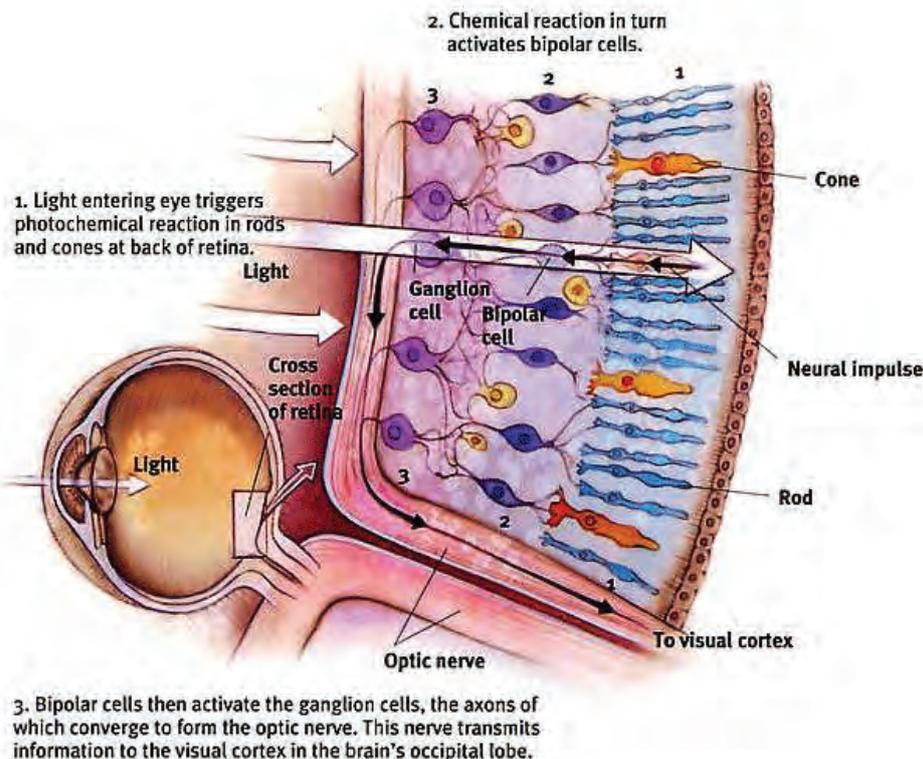


FIGURA 3. Estructura de cono y bastón.
Departamento de Medicina de laboratorios
Thea.

FIGURA 2. Capas de la retina.



nar. A mayor convergencia, mejor sensibilidad a la luz pero menor resolución espacial.

El nervio óptico y el cerebro

Las fibras de las células de la retina hacen un giro de 90° en el disco óptico y salen como el nervio óptico. Este nervio consiste en fibras nerviosas, del orden de 1 a 2,2 millones, 90% de las cuales terminarán en una estructura del cerebro llamada Núcleo Geniculado Lateral (NGL). En ese camino las fibras de ambos ojos se unen en una estructura llamada Quiasma Óptico. En este punto, axones de las mitades internas de la retina (caras nasales) se cruzan y siguen hacia el NGL, así que cada hemis-

ferio cerebral recibe información del campo visual opuesto.

El sistema visual está dividido en dos canales de información, en los que diferentes aspectos de percepción visual como movimiento, profundidad, color y forma son procesadas separadamente. La primera división es evidente a nivel de las células ganglionares de la retina, que se dividen en dos clases principales; la clase M, que da lugar al canal M, y la clase P, que da lugar al canal P.

El NGL contiene 6 capas celulares, las 2, 3 y 5 reciben información del ojo homolateral y las capas 1, 4 y 6 del ojo contralateral al lado cerebral del NGL. Las células de las capas 1 y 2 contienen células más grandes por lo que se llaman capas M (Magnocelulares) y las otras capas se llaman P (Parvocelulares).

Las neuronas del NGL proyectan principalmente a la corteza visual primaria (V1), a través de las Radiaciones Ópticas, que se proyectan alrededor de los ventrículos a través del lóbulo temporal y el lóbulo occipital, que consiste en 6 capas principales paralelas a la superficie de la corteza cerebral. Las neuronas de la capa M envían sus axones a la capa 4B, estas células son selectivas para la orientación y muestran sensibilidad para la dirección del movimiento.

El canal P se divide para producir dos nuevos canales en la capa V1. Un canal se ocupa del color y se llama canal P-B, y el otro es sensible a la orientación del estímulo y median la percepción de la alta agudeza visual. Este canal se llama canal P-1. Ambos canales se proyectan en el área visual 4 (V4) del córtex. Un daño en esta área produce acromatopsia, una condición en la que no se distinguen los colores. El área V4 es también importante para la discriminación de los objetos. El V4 se proyecta a la corteza visual temporal, donde se integran forma y color para representar los objetos complejos.

El canal M se proyecta a las áreas visuales corticales 3 (V3) y 5 (V5). El área 3 procesa la forma dinámica de los objetos y la 5 el movimiento y la profundidad estereoscópica. Después, el canal M se proyecta a la corteza parietal, que es importante para la integración del movimiento y profundidad en la representación del espacio. Su daño produce el síndrome de Balint, que produce ataxia óptica, apraxia ocular y simultagnosia.

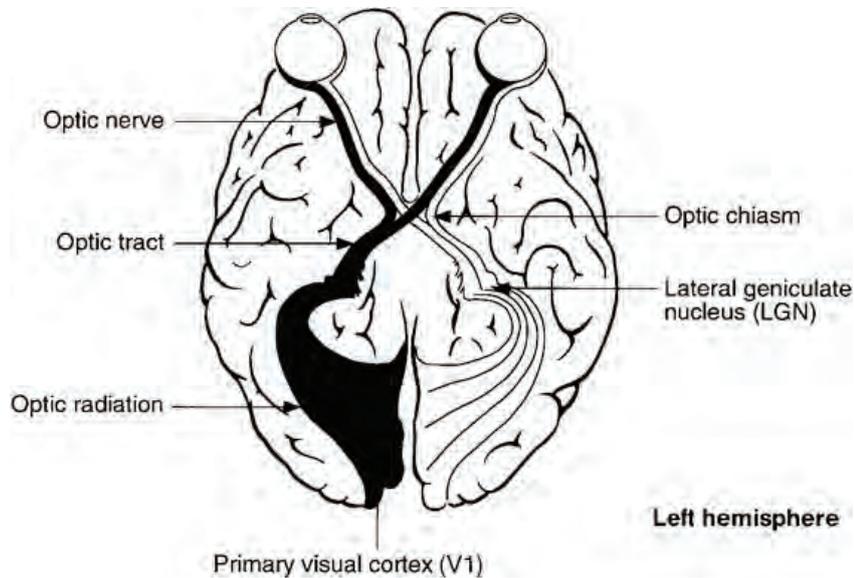


FIGURA 4. La vía óptica. *An introduction to the visual system.* Toveé Martin J. Cambridge University Press. 2008

La corteza visual primaria (V1) (figura 4) antigua área 17 de Brodmann está localizada casi por completo en la superficie medial del lóbulo occipital. También se llama corteza estriada por su característica capa de fibras mielinizada, la estría de Genari. La corteza visual primaria tiene un grosor de unos 2 mm y está organizada en capas horizontales y columnas verticales.

El colículo superior, que tiene un mapa retinotópico completo del campo visual contralateral, es importante para la orientación visual y los movimientos sacádicos y, los campos visuales frontales, localizados en el lóbulo frontal del cerebro, reciben fibras de la corteza estriada que contribuyen a los movimientos conjugados oculares.

Las áreas de asociación visual de ambos hemisferios se mantienen relacionadas por la porción posterior del cuerpo calloso.

BIBLIOGRAFIA

An introduction to the visual system. Toveé Martin J. Cambridge University Press. 2008.

Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System. Ann Remington Lee. Elsevier. 2012

Corneal Topography in Clinical Practice. Sinjab M Mazen. Jaypee Brothers. 2009.

<http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/hframe.html>

Asociación de afectados Retinosis Pigmentaria de Castilla-La Mancha

Una vez más hemos llevado a buen término el Día Mundial de la Retinosis el pasado día 20 de Septiembre. Mas no manifestamos tan a la ligera nuestros agradecimientos dado que debemos resaltar ciertas matizaciones que, en el fondo, me preocupan a nivel personal. Llevamos ya tres actos seguidos en los que no hemos contado con ninguna presencia de responsables de Sanidad de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha y si, por el contrario, hemos contado con el pleno apoyo del Excmo. Ayuntamiento de Albacete, en la figura del concejal de Mayores, D. Ricardo Lorente y la representante de la Excma. Diputación de Albacete, que ha colaborado en la realización de esta Charla, D^a Carlota Romero Lorite, concejal también del Excmo. Ayuntamiento de Albacete y persona muy vinculada por su profesión con el ámbito sanitario. Asimismo contamos con el respaldo del Consejo Territorial de ONCE en la figura de su representante, D^a Cristina Abarca, a la cual expresamos públicamente nuestro agradecimiento.

Solicitamos las subvenciones que la Junta ha sacado durante este año, obteniendo sólo la negativa en la primera de las mismas, sin tener todavía certeza si la Junta nos financiará algo de la segunda convocatoria. Nos consideramos, por pleno derecho, una asociación socio-sanitaria y por tanto, no nos vale que en la convocatoria venga estipulado el apartado de enfermedades raras, que ya de por si somos solo por nuestra prevalencia y, el apartado neurodegenerativo, ya que siempre hemos reivindicado poder estar dentro de la convocatoria como asociación con personas con deficits visuales. La ONCE sólo ayuda cuando la gente ha perdido la visión y nosotros aún tenemos campo visual. Nuestra vinculación con ONCE es óptima, de hecho hemos contado con su respaldo,



asistiendo en bloque tanto afiliados como directivos.

En esta Convocatoria si debemos agradecer nuevamente al Colegio de Aparejadores, Arquitectos Técnicos e Ingenieros de Edificación de Albacete la gentileza de cedernos sus magnificas instalaciones, sin su ayuda no hubiésemos podido lograr un salón así ni en mis mejores sueños. De bien nacidos es el ser agradecidos, de ahí que manifestemos públicamente este agradecimiento antes de exponer nuestra labor.

En el acto contamos con la inestimable presencia de los representantes anteriormente mencionados del Ayuntamiento y la Diputación de Albacete. Asimismo, fue un autentico placer escuchar con atención al doctor D. José María Ruiz Moreno, quien expuso con maestría los logros alcanzados en sus investigaciones en Degeneración Macular, recibiendo gran atención por parte del público que supo valorar la gran valía del investigador de la Facultad de Medicina de Albacete y Presidente de la Unidad Clínica Retina Albacete (UCRA).

Castilla y León apuesta por la investigación

La Jornada de salud con la participación de un profesional. Celebración de la Asamblea General de mayo de 2013.

El día 4 de Mayo de 2013 celebramos en Valladolid la Asamblea General de retinosis de Castilla y León. Este acto siempre es un día especial para todos nosotros ya que permite la posibilidad de reunir a todos los afectados y sus familiares.

Se informa de la gestión y del estado de cuentas del año 2012, con turno de ruegos y preguntas.

Después de este protocolo obligado, invitamos a participar a un profesional en el ámbito de la psicología: Dña. Gema Arroyo Calderón, que nos habló de los beneficios que tiene el pensamiento positivo en personas con discapacidad.

A continuación de la intervención se mantuvo un coloquio entre la ponente y los asistentes, fluido e interesante.



En este acto participaron más de ochenta personas entre afectados y acompañantes. Una vez finalizado, celebramos una comida en la que participaron la invitada y los asistentes en un céntrico restaurante de la ciudad.

Agradecemos la posibilidad de compartir el conocimiento de nuestra ponente que seguro nos ayuda a poder afrontar mejor nuestra patología en el día a día.

25 Aniversario de L'Associació d'Afectats de Retinosi Pigmentària Catalunya: "25 anys mirant per tu."

Con motivo de nuestro 25 aniversario, el pasado 29 de junio realizamos una jornada de celebración en la ciudad de Barcelona. En ésta, predominaron las ganas de compartir experiencias, ampliar conocimientos y disfrutar de la fecha.

La primera parte de la jornada se desarrolló en el Auditori ONCE Catalunya. Allí, más de 200 perso-

nas entre socios, voluntarios, ponentes y familiares, pudieron asistir a 6 conferencias médicas referentes al presente de la Retinosis Pigmentaria.

En primer lugar, el Presidente de la asociación, el Sr. Jordi Palá, dio las gracias a todos los asistentes y dijo sentirse orgulloso de todos los socios y entorno colaborador. A su vez, hizo referencia a los 17 miembros fundadores, y en especial a los 6 que aún

permanecen en el proyecto de forma activa. Por último, agradeció a los diferentes patrocinadores el apoyo a la jornada y a su financiación. Seguidamente, el Sr. Xavier Grau, Delegado Territorial de la ONCE en Catalunya, destacó la importancia de la asociación, ya que, un porcentaje considerable de sus socios pertenece a su vez a la ONCE y viceversa. Al tiempo, también se aprovechó para hacer un llamamiento a las administraciones para garantizar mayores inversiones en estos colectivos de pacientes.

La primera conferencia médica llegó de la mano de la Dra. Socorro Alforja, oftalmóloga del Hospital Clínic de Barcelona, quien de forma clara, expuso las principales técnicas diagnósticas en Retinosis Pigmentaria y de otras patologías retinianas. Destacó la importancia de realizar una buena historia clínica del paciente, junto a la exploración ocular y las pruebas electrofisiológicas. Mediante la exposición de diversos casos reales, se puso de manifiesto que, un diagnóstico preciso, permite orientar mejor al paciente terapéuticamente y evaluar su pronóstico.

A continuación, la Dra. Carmen Ayuso, jefe asociada del departamento de genética de la Fundación Jiménez Díaz, con una experiencia de más de 25 años en la profesión, resumió las herramientas de diagnóstico genético disponibles en la actualidad. Destacó que sólo el 50% de los casos de distrofia retiniana tienen identificada su causa genética. Así mismo, se puso de relieve que identificar la etiología genética permite un mejor y más rápido diagnóstico y pronóstico. A la vez, se puede hacer consejo genético personalizado y ayudar a programar la vida reproductiva de las familias. Por último, se recalcó la importancia de conocer y clasificar a los pacientes para futuros ensayos clínicos.

En tercer lugar, el Dr. César Orús, otorrinolaringólogo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, expuso las principales novedades en otorrinolaringología e implantes cocleares, dirigidas especialmente a los pacientes con síndrome de Usher. Se enumeraron las principales diferencias del síndrome de tipo 1 y 2, y se presentó el implante coclear como una buena solución para los pacientes afectados por el tipo 1. Se describió la intervención y posterior rehabilitación que los pa-



cientes siguen con la ayuda de equipos multidisciplinares. Para finalizar, el Dr. Orús destacó la importancia del diagnóstico precoz de la sordera, incorporado ya en el screening de recién nacidos. Gracias a éste, las medidas terapéuticas pueden aplicarse precozmente favoreciendo así el aprendizaje del lenguaje y comunicación oral.

Seguidamente llegó el turno del Dr. Josep Torrent-Farnell del Departamento de Farmacología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y miembro del Comité de medicamentos huérfanos de la EMA. Explicó los principales objetivos y retos del comité y destacó los proyectos de investigación con medicamentos potenciales para la Retinosis Pigmentaria. Diferenció diversas líneas terapéuticas como las terapias génicas, las terapias celulares o el reemplazamiento biotecnológico.

En quinto lugar, el Dr. Andrés Fernández, responsable del área de innovación en biotecnología del Grupo Ferrer Internacional, expuso el proyecto actual en terapia celular. Éste tiene como fundamento la reprogramación fisiológica de células retinianas. El Dr. Fernández describió el proceso de fusión específica de células de donantes sanas activadas y reprogramadas, con las células apoptóticas de los pacientes con degeneración retiniana. Mediante diferentes ejemplos en modelos animales, demostró la eficacia, no sólo a nivel histológico, sino que también a nivel funcional.

Por último intervino el Dr. Eduardo Fernández, catedrático de la Universidad Miguel Hernández y director de la Cátedra de investigación en Retinosis Pigmentaria Bidons Egara. Nuevamente se hizo referencia a las líneas de investigación abiertas a nivel biológico y a nivel tecnológico. El Dr. Fernández resumió los diferentes trabajos con terapia celular, terapia regenerativa y terapia génica desarrollados por todo el mundo. A su vez, explicó las novedades

Asociaciones

Comunidad Valenciana

en visión artificial, implantes de dispositivos sub y epiretinianos, y evaluó su eficacia en la actualidad. Para finalizar, presentó un nuevo bastón diseñado por su equipo, capaz de vibrar al detectar obstáculos en las alturas. Lo mostró al público y explicó que era un dispositivo adaptado individualmente a cada usuario.

Clausuró el acto el Vicepresidente de la asociación, el Sr. Albert Español, que agradeció el mensaje común transmitido por todos los ponentes en mantener la ilusión y esperanza para lograr nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas. Finalmente se presentó el nuevo logo de la asociación. El diseño del nuevo logo está inspirado en la obra del arquitecto catalán Antonio Gaudí y ha recogido la

esencia del antiguo logo de la asociación, adaptándolo a la época actual.

Seguidamente los asistentes y ponentes, se desplazaron a un hotel dónde disfrutaron de una apetecible comida en buena compañía.



Actividades de Retina Comunidad Valenciana



El pasado 20 de Abril, con un tiempo primaveral espléndido, Retina Comunidad Valenciana organizó un día de visita, para sus asociados, a las bodegas Vicente García. Un numeroso grupo de socios partió desde Valencia hacia Utiel, llenos de ilusión y curiosidad. En las Bodegas fuimos recibidos con gran amabilidad e, inmediatamente, iniciamos la visita contemplando las extensiones de viñedos de la finca en un tren cremallera preparado para ello.

La casa museo fue la segunda etapa y las bodegas de elaboración de los vinos, la siguiente. Todo ello recibiendo las pertinentes explicaciones del personal de Bodegas Vicente García.

Finalizamos la visita con una magnífica cata de vinos, acompañada de un aperitivo, donde pudimos aprender a degustar sabores y aromas de diferentes añadas.

A continuación nos trasladamos al restaurante El Toyo, donde dimos cuenta de una excelente comida, en un ambiente divertido e informal y en la que todos nos sentimos muy a gusto.

Tras la comida y la tertulia, iniciamos el viaje de vuelta pensando ya en la próxima actividad de Retina Comunidad Valenciana.

Nuestro agradecimiento a Carmen Alcázar de Bodegas Vicente Gandia por todas sus atenciones.

En Retina Comunidad Valenciana seguimos celebrando nuestro 25º Aniversario:

El pasado 25 de Junio organizamos una comida y posterior baile, con gran éxito de asistentes. Durante la comida, nuestra presidenta, Almudena Amaya, quiso agradecer el apoyo mostrado por parte de los socios y familiares para conseguir llegar a cumplir estos 25 años y de una forma especial, a Vicenta Gallart, antigua presidenta de la asociación y hoy día miembro de la Junta Directiva. A continuación brindamos por otros 25 años más y sorteamos entre los asisten-

tes diversos artículos donados por algunos colaboradores como Coca Cola Valencia, Cárnicas Serrano y algunos socios de Retina Comunidad Valenciana. Muchas gracias a ellos.

El día 17 de Septiembre, una representación de la asociación acudió a mostrar nuestro apoyo a Víctor

Cerdá, un brigadista de Imelsa, que durante los siguientes 30 días recorrerá 1800 km pasando por los 266 pueblos de la provincia de Valencia, informando sobre enfermedades raras y así mismo, recaudar fondos para la lucha contra estas enfermedades, bajo el lema "Camino Solidario". Ánimo Víctor y muchas gracias.

No paramos, trabajamos en equipo

Como ya os avanzamos en el anterior número, la II Jornada Retina Murcia tuvo lugar el pasado mes de Abril y contó con la participación de Encarna Guillén, responsable del servicio de genética del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia; Mari Ángeles Bonmatí, bióloga que estudia los ritmos circadianos en personas con alteraciones visuales y; Elena Rodríguez, oftalmóloga especialista en retina. Las tres ponencias fueron muy interesantes y sorprendió el anuncio de Elena Rodríguez de la próxima puesta en marcha de un ensayo en Murcia con células madre para Retinosis Pigmentaria.

De todo ello podéis encontrar información en nuestra web www.retimumur.org.

Además de esta Jornada el pasado 29 de Septiembre, RETIMUR también se unió a la celebración del Día Mundial de la Retinosis Pigmentaria repartiendo información a la ciudadanía murciana en la Plaza Santo Domingo de la capital de la Región.

Estas actividades no constituyen el único trabajo de nuestra asociación. En estos meses continuamos trabajando en diversos frentes. Hemos mantenido varias reuniones con la Conserjería de Sanidad de la Región y se ha constituido un grupo de trabajo para concretar un protocolo para el diagnóstico y seguimiento de las distrofias de retina en la Región de Murcia, que cuenta con el compromiso de la administración autonómica de ser un primer paso, que vendrá seguido de más acciones encaminadas todas a nuestro colectivo para mejorar la autonomía personal, integración e igualdad con el resto de ciudadanos de la región murciana.

La atención y asesoramiento personalizado a afectados y familias han constituido otro ámbito en el que hemos continuado trabajando. Aquí hemos de decir que preparamos para este invierno dos actividades: una con afectados y otra con familiares, destinadas ambas a compartir vivencias y a servir como terapia de grupo y, que pretendemos afianzar en lo sucesivo. Ya preparamos también la III Jornada Retina Murcia para

la próxima primavera. Y poder contar con un servicio de voluntariado es otra de nuestras prioridades.

La divulgación de información científica y de interés en otros ámbitos como el del acceso a nuevas tecnologías, alimentación saludable o protección de nuestras retinas, etc., a través de nuestra web. La mayor presencia y visibilidad en las redes sociales (facebook y twitter) contribuyendo así a dar a conocer la Retinosis Pigmentaria a toda la sociedad, gracias a la colaboración desinteresada de nuestro webmaster y socio Martín Peirano y nuestro socio Rodrigo Lanzón, apasionado de la búsqueda de noticias e información. Representan otro núcleo de trabajo llevado a cabo por nuestra asociación.

Además hemos iniciado conversaciones con la Universidad de Murcia, y más concretamente con la CUVI (Clínica Universitaria de Visión Integral) dirigida por el Dr. Edmundo Usón que, esperamos desemboquen en la firma de un convenio marco de colaboración entre FARPE, RETIMUR y esta institución.

Así que no paramos, trabajamos en equipo. La junta directiva de RETIMUR y algunos socios que nos ayudan y trabajan junto a nosotros formando un gran equipo para seguir creciendo en busca de que llegue la solución a la Retinosis Pigmentaria.

David Sánchez
Presidente de RETIMUR



RESUMEN ARVO

En este número vamos a presentar el resumen de la Reunión de Retina Internacional (ARVO), celebrado el 6 de Mayo en Seattle (Washington, EEUU), según el informe realizado por el Dr. Nicolás Cuenca y la Dra. Isabel Pinilla.

La reunión de Retina Internacional tuvo lugar el día 6 de Mayo durante el Congreso de ARVO en Seattle. La introducción la realizó la presidenta de Retina Internacional, Christina Fasser, dando la bienvenida a los asistentes de todos los países y a los participantes en las exposiciones.

Las ponencias científicas fueron moderadas por los Dres. E. Zrenner y J. Hollyfield. La reunión se dividió en tres apartados: Uno sobre retinosis pigmentaria y enfermedades raras, otro sobre degeneración macular asociada a la edad y por último, se habló en general de diversas opciones terapéuticas.

1) Retinosis pigmentaria y enfermedades raras

1. En primer lugar habló el Dr. José Sahel, del Instituto de la Visión de Paris, que comentó el tratamiento del Síndrome de Usher de tipo 1B. Están realizando un estudio clínico en humanos utilizando adenovirus para realizar terapia génica, vehiculizando el gen MY07A. Se trata de un ensayo cuyo objetivo primario es valorar la seguridad y eficacia de dosis ascendentes del agente génico transferido. El proyecto se está desarrollando con 15 pacientes y no han presentado problemas de seguridad.

2. Terapia génica de la Coroideremia presentado por el Dr. Markus Groppe del grupo del Dr. Robert McLaren. Se trata de un Ensayo Clínico en fase I, utilizando adenovirus para el reemplazo del RPE65. Se han inyectado 12 pacientes, 6 de ellos con un seguimiento superior a los 6 meses, y no han tenido efectos negativos del vector viral y ha mejorado la función visual. En 2 de los pacientes ha mejorado la agudeza visual, sensibilidad al contraste y microperimetría, siendo este último test el más sensible para detectar los cambios, con mejorías respecto al ojo contralateral. Describieron la técnica de la inyección del vector adenoviral, compleja por el estado de la retina, y que podrá ser de utilidad

en otras distrofias de conos El Ensayo es un ensayo multicéntrico en el que todas las técnicas quirúrgicas se realizarán en Oxford.

3. El Dr. Dr. Arthur Cideciyan habló de la degeneración de los fotorreceptores después de la terapia génica en el tratamiento con RPE65. En total, desde 2007 se han tratado 15 pacientes y se conocen resultados a largo plazo. Comentó que, tras la terapia génica, se mejora la visión, mejoría que permanecerá durante al menos 3 años. Sin embargo, las retinas tratadas perderán fotorreceptores a la misma velocidad que las no tratadas ya que los fotorreceptores siguen su curso de degeneración, por lo que es importante completar la terapia génica con factores neuroprotectores. Estos resultados son similares a los obtenidos en el modelo canino

4. El Dr. Shuichi Yamamoto expuso los resultados del estudio clínico realizado en Japón en fase III usando gotas de Unoprostone. El Unoprostone es un fármaco que disminuye la presión intraocular, mejorando el flujo coroideo al modificar los canales del Calcio y además, posee efecto inhibidor de la apoptosis. El estudio se ha realizado en 100 pacientes aleatorizados en placebo y tratamiento a dosis bajas y altas, obteniéndose los mejores resultados con las dosis más elevadas. El aumento de la sensibilidad de la retina disminuye al retirar el tratamiento y después de 2 años de terapia, persiste un aumento de sensibilidad en las dosis altas. Ha sido aprobada la continuación del estudio en fase III para valorar los cambios en la sensibilidad retiniana central.

5. El Dr. Robin Ali comentó el proyecto de trasplante de fotorreceptores donde se ha visto que existe una buena integración de las células trasplantadas con el resto de la retina, estableciendo contactos sinápticos.

6. El Dr. T. Reh comentó dos aspectos de la investigación que estaban realizando. El primero era el trasplante de células progenitoras diferenciadas hacia células ganglionares y conos, y lo habían realizado tanto en un modelo roedor (ratón mutante de crx), donde habían migrado e integrado bien las células y, en un primate no humano donde también habían obtenido una buena

integración, permaneciendo mayor tiempo la Capa Nuclear Externa y con mas número celular en la Nuclear Interna. En ninguno de los modelos había sido necesario utilizar inmunosupresión y no había habido problemas de rechazo. Planteó, en segundo lugar, el tratamiento de enfermedades de la retina interna con células de la glía que, sometidas a una transfección por el gen ASCL1 puedan ser fuente de células progenitoras neurales para reparar la retina.

7. El Dr. Gustavo Aguirre expuso los resultados del estudio de la liberación intraocular de CNTF en células encapsuladas para mejorar la función de los conos y la visión diurna en perros con CNGB3 Acromatopsia. Se recupera la función de los conos de una manera transitoria, durante unas 8 semanas, por la acción sobre la subunidad deficitaria, pero se tienen que determinar cual es la dosis idónea de CNTF para mejorar la visión. Igualmente comentó que los resultados de la terapia génica obtienen mejores resultados en perros jóvenes que adultos y que su duración es sobre unas 5 semanas. Planteó también la posibilidad de realizar implantes múltiples.

2) Degeneración Macular

8. El Dr. Alan Bird habló del tratamiento de atrofia geográfica utilizando CNTF (se están realizando ensayos en Retinosis Pigmentaria en distintos estadios y, en la Atrofia Geográfica). El Ensayo en la Atrofia Geográfica es un multicéntrico en el que se ha visto una buena tolerancia al tratamiento. El resultado más relevante es que el CNTF promueva la supervivencia de los conos controlados por cSLO así como una mayor integridad de la llamada línea de unión de los segmentos internos y externos.

9. El Dr. Steven D. Schwartz expuso los resultados de la terapia de células madre (ACT Stem Cell) en degeneración macular asociada a la edad DMAE y en Stargardt.

Se han trasplantado 20 pacientes con células madre embrionarias humanas derivadas hacia EPR. El estudio de seguridad es positivo, no se ha producido ni reacción inflamatoria ni tumores. Se observa pigmentación, la localización del injerto y autofluorescencia con el OCT. Se está viendo la posibilidad de inyectar mas células. Entre sus conclusiones destaca la necesidad de la elección del estadio de la enfermedad ya que es necesaria que exista una membrana de Bruch para que las célu-

las se asienten, así como la necesidad de elegir el mejor momento para el trasplante de las células, en dependencia de su ciclo celular y de su estado de pigmentación para mejorar la supervivencia. Igualmente es necesario conocer el resultado de la inyección de una suspensión celular.

En el Ensayo el problema más importante planteado es la necesidad de una inmunosupresión doble y agresiva, que plantea problemas de tolerancia en estos pacientes en edad avanzada.

10. La Dr. Muna Naash expuso la utilización de nanopartículas de PLA con DNA como método de realizar terapia génica en el Stargardt (ABCA4). Es una forma de realizar terapia génica sin utilizar virus. Se han utilizado 4 tipos de partículas con dos promotores diferentes. Tiene una buena distribución en la retina de ratón al realizar una inyección subretinal.

Se observó una buena morfología en capas retinianas, una buena función visual y adaptación a la oscuridad y reducción de gránulos de lipofuscina. Las nanopartículas pueden ser utilizadas en clínica por ser seguras y poder ser utilizados para genes que son muy grandes para los tradicionales vectores virales. Se está probando este tratamiento en el síndrome de Usher tipo 2.

11. Dr. P. Kador comentó el uso de antioxidantes multifuncionales en un modelo de degeneración retiniana inducido por luz y en modelos de cataratas, que por sus terminaciones hacen uniones selectivas. En células "in vitro" han dado un buen resultado reduciendo el stress oxidativo ya que son capaces de eliminar aniones superóxido. "In vivo" mantiene las filas de fotorreceptores y presentan un buen electroretinograma. Se ha visto que no provocan alteración en la función mitocondrial.

12. AREDS2 Study Results - Dr. Emily Chew. Se han publicado los resultados del AREDS2 en el cual, se estudiaban los suplementos orales en pacientes con DMAE. El Ensayo pretendía conocer si la adición de luteína + zeaxantina o de DHA + EPA o ambos en la formulación empleada anteriormente en el Ensayo AREDS disminuía el riesgo de progresión en las formas avanzadas, así como el efecto de la disminución de los betacarotenos, zinc o de ambas sustancias. No se obtuvieron diferencias en las adiciones sin embargo se plantea que la adición de luteína y zeaxantina podría ser un buen sustituto de los betacarotenos en la formulación del AREDS y así disminuir el riesgo que plantea esta sustancia en los fumadores.

3) Terapias Generales

13. El Dr. Zrenner comentó los avances en implantes subretinianos y epiretinianos. Se están realizando avances técnicos en estas prótesis retinianas. Los pacientes con entrenamiento pueden reconocer caras, bajo condiciones idóneas puede reconocer objetos en una mesa y letras grandes en un ordenador. Igualmente como se van desarrollando los implantes supracoroideos.

14. Dr. Ivan Tochitsky presentó un trabajo en ratones ciegos en los que se restauró la función visual utilizando moléculas pequeñas fotoquímicas. Estas moléculas químicas pueden restaurar la sensibilidad a la luz y la respuesta de comportamiento en ratones ciegos modelos de retinosis, sin terapia génica, solo con una inyección intravítrea. Este método puede ser utilizado para restaurar la visión en enfermedades degenerativas como la retinosis y la degeneración macular asociada a la edad y se está probando en modelos animales más grandes

15. Dr. Serge Picaud habló de la terapia utilizando optogenética para enfermedades degenerativas de la retina. Describió el método y su utilización tratando de reactivar fotorreceptores, bipolares de cono tipo ON y células ganglionares. Hay que aumentar la expresión de los genes y determinar las respuestas inmunológicas antes de realizar un ensayo clínico en humanos.

16. El Dr. Cremers informó de la iniciativa (LOVD database) que es una base de datos abierta con actualizaciones en mutaciones en 170 genes de enfermedades de la retina.

Por último, Christina Fasser dió las gracias a todos los asistentes y anunció el 18º Congreso Mun-

dial de Retina y Oftalmología que se celebrará los días 27 al 29 de Junio en Paris Montparnesse.

FARPE, reconoce y agradece la gran colaboración año tras año, por los informes detallados de los doctores Nicolás Cuenca e Isabel Pinilla.

ACTUALIZACIÓN CIENTÍFICA EN DISTROFIAS DE RETINA.

Aparte de las noticias de ARVO, también destacamos:

Terapia

➤ El grupo del Dr Vasireddy y cols. de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania (EEUU), ha presentado en PLOS Medicine los resultados preclínicos de un tratamiento mediante terapia génica con vectores Adenovirales que incluyen el cDNA del gen REP1, en células linfoblastoides y células pluripotentes inducidas de pacientes con Coroideremia, consiguiendo restaurar la función de REP1 alterada. Asimismo se ha comprobado que dicho tratamiento no produce efectos tóxicos en ratones sanos.



Obra Social
Fundación "la Caixa"

➤ Según informa la Agencia France-Press, en Junio de este año, Japón da el visto bueno al primer ensayo clínico en el mundo usando células pluripotenciales inducidas (IPS). Con estas células, recolectadas del propio paciente, se inducirá la formación de fotorreceptores que se implantarán en la retina de pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE). El trabajo realizado por el premio Nobel de 2010, Shinya Yamanaka, en la universidad de Kioto en 2006, ha servido de base para la obtención de IPS de pacientes. Se espera que el ensayo comience para el verano de 2014, primero seleccionando seis pacientes con DMAE y obteniendo células de su piel para convertirlas en IPS, que después se reprogramaran para convertirlas en células retinianas, en un proceso que puede durar unos 10 meses. Una vez obtenidas estas células, se implantaran en las retinas y se estudiará a los pacientes durante cuatro años, para valorar que tal ha funcionado el implante, si es rechazado por el organismo o si tiene alguna transformación maligna. Ya que, hasta ahora, es el primer estudio que se va a realizar con este tipo de células, estos resultados sentaran las bases (servirán de estándar) para posibles estudios futuros con este tipo de células en otras patologías. Masayo Takahashi, la responsable del proyecto, dice que las posibilidades son enormes pero también las dificultades que conlleva, y piensa que en este ensayo previo, probablemente las mejoras observadas por los pacientes sean mínimas y que tampoco quiere que los pacientes esperen demasiado de este proyecto ya que probablemente aún lleve años el poder trasladar los resultados, en caso de que los hubiera, a la práctica clínica.

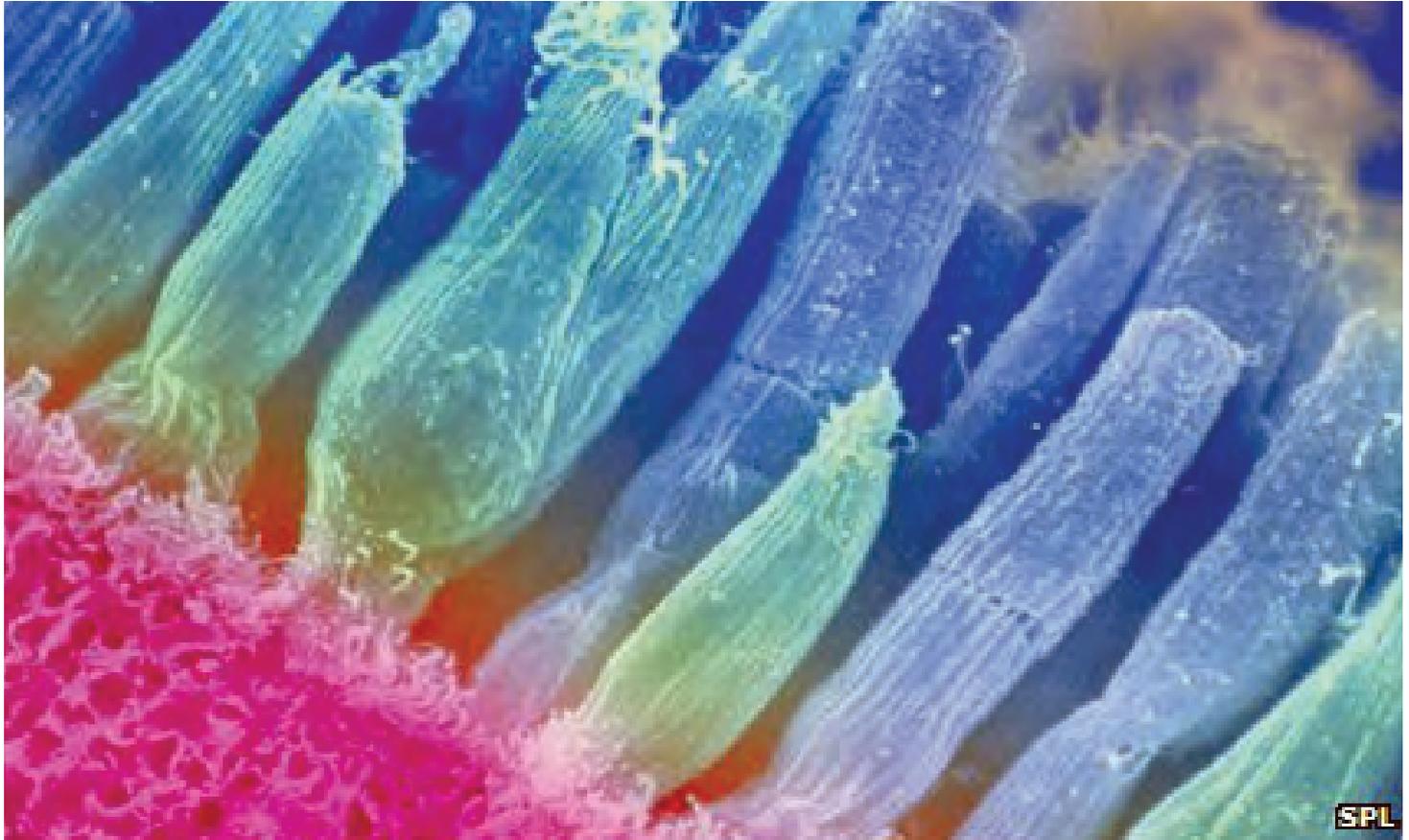
➤ Por otro lado, Oxford Biomédica anunciaba, también en Junio, en su página web, la suspensión temporal de los ensayos clínicos RetinoStat® Phase I, StarGen™ Phase I/IIa y UshStat® Phase I/IIa, como medida preventiva mientras la compañía investiga la reciente detección de impurezas, aunque en muy bajas concentraciones, en las materias primas que habían usado.

➤ La compañía AG ha recibido la marca CE, para su tecnología de implante subretiniano inalámbrico (el Alpha IMS). Esta marca CE, indica que dicho aparato alcanza los estándares requeridos por las directivas aplicables en la Unión Europea, y que ha pasado unos determinados test de seguridad.

Hasta la fecha a 36 pacientes se les ha implantado el Alpha IMS, un chip de 3x3 mm con 1500 electrodos, que se implanta en la región macular del espacio subretiniano. Los últimos resultados de un ensayo clínico multicéntrico indican una mejora en la calidad de vida de pacientes con RP totalmente ciegos, ya que estos implantes no están recomendados para pacientes aún con restos visuales. Los pacientes implantados pudieron reconocer objetos, gestos faciales, e incluso leer carteles en puertas y algunos, ver hasta los puntos en un dado. El principal inconveniente por ahora es su alto precio (unos 100.000€ operación incluida).

➤ Por otra parte, el Dr. Ygal Rotenstreich y cols., de la Universidad de Tel Aviv, han presentado los resultados en JAMA Ophthalmology de un ensayo clínico con tratamiento oral con un polvo de alga (Dunaliella bardawil) con un alto contenido en un tipo de caroteno y que ha demostrado utilidad aumentando la función de la retina en las condiciones probadas. Parece que los resultados son mejores cuando la estructura de la retina está todavía bastante conservada, y en aquellos pacientes con defectos en el reciclado de los pigmentos oculares, como se ha demostrado en ratones con mutaciones en Rpe65 y Rdh. También podría usarse como adyuvante (para mejorar o incrementar los resultados) en otras terapias como la génica.

➤ Otro paso importante ha sido conseguido por A Gonzálz-Cordero y cols. del Instituto de Oftalmología Moorfields, del University College de Londres, que aseguran que ahora, por primera vez, hay una posibilidad real de hacer pruebas en humanos. El equipo de Londres ha demostrado que es posible reemplazar las propias células sensibles a la luz, lo que aumenta la esperanza de poder revertir la ceguera. Usaron una nueva técnica para "fabricar" retinas en el laboratorio, la emplearon para recoger miles de células madre que fueron tratadas para transformarlas en fotorreceptores e inyectadas a los ojos de ratones. El estudio mostró que estas células podían integrarse a la arquitectura existente del ojo y empezar a funcionar. Aunque la efectividad todavía es baja, sólo 1 célula de cada 200 trasplantadas se pudo integrar al resto del ojo el Jefe del equipo, el Dr. Ali, le dijo a la BBC que era "una verdadera prueba de concepto que los fotorreceptores se pudieran trasplantar de células madre de un embrión", lo que les da una "hoja de ruta



para hacerlo ahora en humanos. ... Por eso que estamos tan emocionados. Cinco años es ahora un objetivo real para empezar una prueba clínica". Por el momento los números son pequeños y llevará bastante trabajo aumentar esa cantidad, pero parece un avance significativo que puede llevar a terapias celulares y dará unos conocimientos más amplios de cómo curar la ceguera. Por su parte, el doctor Marcelo Rivolta, de la Universidad de Sheffield, considera que el estudio era un "gran salto" adelante para tratar la ceguera y podría tener implicaciones en la investigación de células madre.

➤ Otra aportación importante ha sido el estudio de Ling & Pen de la Universidad de Hong-Kong que han demostrado que en retinas de ratones modelo de RP (con mutaciones en rd1), se preservan completamente algunos tipos de células ganglionares, a pesar de la destrucción generalizada de los fotorreceptores, lo que las convierte en posibles dianas terapéuticas para esta enfermedad.

➤ ProgStar, ha empezado su andadura reclutando 4 pacientes en la Universidad de Pensilvania, para hacer un estudio sobre la historia natural (evolución) de la enfermedad de Stargardt. Se realizará en nueve localizaciones clínicas en todo el mundo

y con una duración de 2 años y un coste de 3,2 millones de euros. Pretende seguir la evolución de la enfermedad en 250 pacientes usando los métodos más novedosos (OCT, Autofluorescencia, microperimetría), para hacer una evaluación lo más exhaustiva posible, y que sirva de base para su uso en la valoración de posibles tratamientos de la enfermedad que surjan en el futuro. El estudio será tanto prospectivo como retrospectivo, comparando los hallazgos de este estudio con los registros médicos previos de los pacientes. Los centros que participarán en los estudios con sus respectivos responsables son:

- Paul Bernstein, M.D., Ph.D., University of Utah (Salt Lake City)
- David Birch, Ph.D., Retina Foundation of the Southwest (Dallas)
- Gerald Fishman, M.D., The Chicago Lighthouse (Chicago)
- Artur Cideciyan, Ph.D., University of Pennsylvania (Philadelphia)
- Michel Michaelides, M.D., Moorfields Eye Hospital (London, United Kingdom)
- José Sahel, M.D., Institut de la Vision (Paris, France)
- Hendrik Scholl, M.D., Johns Hopkins University School of Medicine (Baltimore)

• Janet Sunness, M.D., Greater Baltimore Medical Center (Baltimore)

• Eberhart Zrenner, M.D., University of Tübingen (Tübingen, Germany).

➤ Una forma de obtener células madre pluripotentes es mediante el método de la transferencia nuclear somática, técnica más conocida como clonación celular y famosa desde la oveja Dolly. El problema es que el éxito de Dolly no se había podido transferir a humanos, porque aunque el huevo obtenido comenzada a dividirse, no pasaba del estadio de 6-12 células. Ahora un equipo del Oregon Health Sciences Institute, ha conseguido desarrollar el embrión hasta el estado de blastocisto (150 células), lo que es suficiente para usarla como fuente de células madre embrionarias. Aunque todavía queda bastante por hacer antes de que se puedan usar en terapia en humanos, este paso es un notable avance en esta técnica. De todas formas el coste actual para producir células madre mediante este método es prohibitivo.

➤ StemCells, Inc. ha anunciado el 18 de septiembre la publicación de los datos preclínicos que confirman que las células patentadas HuCNS-SC de la Sociedad (las células madre neurales humanas purificadas) preservan los fotorreceptores y la función visual en un modelo ampliamente utilizado de degeneración de la retina. Los datos muestran no sólo que las células HuCNS-SC preservan el número de fotorreceptores que de otro modo se perderían, sino también que los fotorreceptores supervivientes parecen sanos y normales, y mantienen su conexión sináptica a otras células importantes necesarias para la función visual. Según Nicolás Cuenca, PhD, profesor del Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante, y autor principal del estudio, "La preservación anatómica sólida de los fotorreceptores y sus conexiones sinápticas es más que probable y lleva a la preservación de la función visual.

Nuevos Genes

La utilización de las nuevas técnicas de secuenciación masiva (NGS), está ayudando al descubrimiento de nuevos genes implicados en distrofias de retina, así:

➤ Pach y cols., de la universidad de Tübingen, han mostrado mediante NGS en otra familia una

mutación en homocigosis en PRCD, siendo esta la tercera mutación descrita en este gen, confirmándolo como responsable de casos de ARRP.

➤ Davidson y cols., mediante mapa de homocigosis y secuenciación exómica han asignado al locus RP66 el gen ARL2BP, en el que han descubierto dos mutaciones en homocigosis en dos familias con ARRP.

➤ Peluso y cols., del Telethon Institute de Nápoles, mediante la misma técnica que los autores anteriores han descubierto que mutaciones en el gen ADAMTS18 son responsables de ARRP, y que también recientemente se descubrió que era responsable el síndrome de Knobloch, en el que se encuentran alteraciones del ojo y del cráneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vasireddy V y cols. AAV-Mediated Gene Therapy for Choroideremia: Preclinical Studies in Personalized Models. PLoS One. 2013;8:e61396.

2. Agence France-Press, 27 de Junio de 2013.

3. <http://www.oxfordbiomedica.co.uk/press-releases/oxford-biomedica-clinical-trial-update/>

4. http://retina-implant.de/en/news/detail_en.aspx?strID=44

5. Ygal Rotenstreich, et al. Treatment With 9-cis--Carotene-Rich Powder in Patients With Retinitis Pigmentosa. JAMA Ophthalmol. 2013; 131(8):985-992.

6. A Gonzalez-Cordero, et al. Nature Biotechnology 2013;31:741-747

7. Lin B, Peng EB Retinal Ganglion Cells are Resistant to Photoreceptor Loss in Retinal Degeneration. PLoS One. 2013;8:e68084.

8. <http://progstar.org/>

9. Tachibana et al. Human Embryonic Stem Cells Derived by Somatic Cell Nuclear Transfer. Cell (2013) 153:1228-1238.

10. Pach J et al. Identification of a novel mutation in the PRCD gene causing autosomal recessive retinitis pigmentosa in a Turkish family. Mol Vis. 2013; 19:1350-1355

11. Davidson AE et al. Mutations in ARL2BP, Encoding ADP-Ribosylation-Factor-Like 2 Binding Protein, Cause Autosomal-Recessive Retinitis Pigmentosa. Am J Hum Genet. 2013; 93: 321-9.

12. Peluso I et al. The ADAMTS18 gene is responsible for autosomal recessive early onset severe retinal dystrophy. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8:16.



FARPE: Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España

C/ Montera, 24 - 4ºJ 28013 Madrid. Tel. 915 320 707- Fax: 915 222 118
E-mail: farpe@retinosisfarpe.es Web: www.retinosisfarpe.es
Presidente: Germán López Fuentes



Fundaluce: Fundación Lucha Contra la Ceguera

C/ Montera, 24 - 4ºJ 28013 Madrid Tel. 915 320 707- Fax: 915 222 118
E-mail: fundaluce@retinosisfarpe.es Web: www.retinosisfarpe.es
Presidente: Germán López Fuentes



Retina International

Ausstellungsstrasse 36, CH-8005 Zürich (Suiza)
Tel.: +41 (0)44 444 10 77 Fax: +41 (0)44 444 10 70
E-mail: cfasser@e-link.ch Web: www.retina-international.org
Presidenta: Christina Fasser



Asociación Andaluza de Retinosis Pigmentaria (AARP)

Resolana, 30 (Edif. ONCE) 41009 Sevilla
Tel.: 954 901 616 - Ext. 351 - Directo 954 370 042
E-mail: asociación@retinaandalucia.org Web: www.retinaandalucia.org
Presidente: Audifacio Reyes Fálder



Asociación Retina Asturias

Hospital Central de Asturias C/ Julián Clavería, s/n
33006 Oviedo–Asturias Tel.: 985 106 100 - Ext. 36508 - Fax: 984193765
E-mail: asturias@retinosis.org Web: www.retinosis.org
Presidente: Andrés Mayor Lorenzo



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

Avda. Primero de Mayo, 10 (Edif. ONCE)
35002 Las Palmas de Gran Canaria
Tel.: 928 431 411 - Ext. 287 - Fax: 928 364 918
E-mail: asociacion@canariasretinosis.org y german@canariasretinosis.org
Web: www.canariasretinosis.org
Presidente: Germán López Fuentes



Asociación de Castilla–La Mancha de Retinosis Pigmentaria

Centro Municipal de Asociaciones. C/ Doctor Fleming 12-2º
02004 Albacete Tel.: 967 221 540
E-mail: manchega81@hotmail.com
Presidenta: Concepción Gómez Sáez

Asociación Castellano Leonesa de Afectados por Retinosis Pigmentaria (ACLARP)

C/ Dos de Mayo, 16, Pasaje de la Marquesina (Edif. ONCE)
47004 Valladolid Tel.: 983 394 088 - Ext. 3125 Mov.: 615 234 410 - Fax: 983 218 047
E-mail: frbarcenilla@gmail.com
Presidente: Félix Román Barcenilla



Associació d afectats per Retinosis Pigmentaria de Catalunya (AARPC)

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



Asociación Extremeña de Retinosis Pigmentaria (AERP)

C/ Alhucemas, 44, 06360 Fuente del Maestre - Badajoz
Tel.: 924 118 116
Presidenta: Purificación Zambrano Gómez
E-mail: retinosis.extremadura@hotmail.com



Asociación Gallega de Afectados por Retinosis Pigmentaria (AGARP)

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



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

Plaza San Agustín, 1 A (Edif. ONCE), 30005 Murcia
Teléfono: 659 60 22 86
Correo electr.: murcia@retinosis.org, Web: <http://www.retimur.org>
Presidente: David Sánchez González



Retina Comunidad Valenciana

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



Asociaciones en Latinoamérica

Fundación Argentina de Retinosis Pigmentaria

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





Fundaluce

FUNDACIÓN LUCHA CONTRA LA CEGUERA



**CIENTÍFICOS + PACIENTES,
unidos por una
visión de futuro.**