

VISION

Nº 50 1º Semestre 2017

lucha contra la ceguera

NOTICIAS

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS



• El epitelio pigmentado



• Edición génica



• Incapacidad y visión

POEMA

ASOCIACIONES

ACTUALIDAD CIENTÍFICA



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.org

DIRECTOR
Francisco Rodríguez Antelo

DIRECTOR CIENTÍFICO
Miguel Fernández Burriel

FOTO DE PORTADA
Portadas de todas las revistas VISIÓN hasta la fecha.

Colaboran en este número
Juan Ramón Martínez-Morales. Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CSIC/UPO/JA). Sevilla.
Mª Llanos Martínez Martínez y Jerónimo Lajara Blesa. Universidad Católica de Murcia. (UCAM).
Diego Pardo. EJP Abogados.

DISEÑO Y PRODUCCIÓN
Tpi Edita S.L.
C/ Avda. Manoteras, 26, 3ª Planta, 28050 Madrid
Telf.: 913 396 730
enol.alvarez@grupotpi.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 VISIÓN 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

2. ... Y YA SON 50.

3. ADIOS FAUSTO

4. NOTICIAS

4. XVIII Jornadas de Investigación 2016 FARPE-FUNDALUCE.
6. Fundación FEDER continúa apostando por la investigación a través de la resolución de su II Convocatoria de Ayudas.
7. Punto de vista: La retinosis pigmentaria en la radio.
7. "Guía Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina"
8. ¡¡¡MUCHAS GRACIAS!!!
10. La ceguera no mata, pero...
11. Premios a la Investigación FUNDALUCE 2016.
12. Declarada de UTILIDAD PÚBLICA.

13. ARTÍCULO CIENTÍFICO

13. El epitelio pigmentado, un aliado en la sombra contra la degeneración retiniana.
18. Edición génica "in vivo" mediante la Técnica de Integración Homóloga Independiente (HITI).
22. La incapacidad en el ámbito de la visión.

25. POEMA

26. ASOCIACIONES

26. Andalucía.
27. Aragón.
27. Canarias.
27. Castilla La Mancha.
28. Castilla y León.
29. Cataluña.
30. Comunidad Valenciana.
31. Murcia.

34. ACTUALIDAD CIENTÍFICA

34. Revisión Bibliográfica.

41. DIRECTORIO



ÍNDICE DE ANUNCIANTES

Eurocanarias 33
FUNDALUCE Contraportada

... Y YA SON 50

Corría el mes de diciembre de 1991, ¡¡¡ya han pasado 25 años!!! cuando vio la luz el primer número de la revista *Visión*, esta misma que ahora reposa en tus manos.

Aunque son muchos los cambios que se han operado en este tiempo, tanto en la propia revista, como en todo lo que gira en torno a las distrofias de retina, los argumentos para su existencia permanecen inalterados. *"Disponer de un instrumento federativo para la difusión de nuestra problemática común y de nuestro movimiento asociativo, a fin de sensibilizar la conciencia individual y colectiva en torno a la retinosis pigmentaria (RP)"* decía José Luis Campo, secretario de Relaciones Públicas de FAARPEE en aquel momento. Como se puede ver, tan solo el hecho de que ya se ha introducido un término como distrofias de retina, que por entonces no se usaba y, que al nombre de la federación se le ha caído una A y una E, dan una indicación de los cambios operados.

El ánimo de proporcionar una información, lo más actualizada posible, sobre todo cuanto gira en torno a nuestra problemática se ha mantenido siempre y es una seña de identidad de esta publicación.

6 son los directores que a lo largo de estos 25 años se han encargado de buscar los contenidos que, en cada momento, se pensó que podrían ser los más interesantes para los lectores. Muchos más han sido los colaboradores que han participado, incluyendo los investigadores. Eso sin contar la infinidad de articulistas que nos han dedicado su tiempo y su esfuerzo, pues no siempre es sencillo adaptar temas científicos al común de los afectados, familiares y amigos.

Tuvo la responsabilidad de conducir los primeros pasos D. Tomás Ripa, entre diciembre de 1991 y diciembre de 1994, del nº1 al nº7, las 7 primeras revistas, contando con la colaboración del ya mencionado D. José Luis Campo, así como de Dña. Purificación Zambrano. Ya en esos inicios contábamos con la Dra. Carmen Ayuso, que sigue siendo todo un referente para nuestra enfermedad, acompañada por investigadores de la talla de los Dres. Juan Carlos Pastor, José M^a Millán y Elvira Martín.

Tomó el relevo D. Luís Palacios desde octubre de 1998 a febrero de 2000, del nº 8 al nº16, un total de 9 revistas.

Entre noviembre de 2000 y noviembre de 2003, de los números 17 al 23, con un total de 7 revistas, estuvo en manos de D. Joaquín Selva, que añadió la colaboración de personas como D. Vicente Genovés y D. Francisco Rodríguez, contando con el asesoramiento científico de las Dras. Concha Vilela y M^a Dolores Pinazo. Se produce en este periodo dos cambios significativos, como son el formato de la portada y por otro, se pasa de un texto en tres columnas a dos, con el fin de facilitar su lectura y hacerla más dinámica.

Aprovechando los 5 primeros años de FUNDALUCE, se lleva a cabo una edición especial de la revista en la

que se hizo un repaso a su historia y de los Premios del momento.

Es en este momento, cuando tras 12 años de dedicación, José Luís Campo deja sus responsabilidades en la revista, 12 años de una grandísima dedicación que todos cuanto hemos participado en esta revista debemos agradecer.

El siguiente director de la revista, D. Joan Claramunt, lo hizo durante tan solo dos números, el 24 y el 25, los dos números del año 2004. Sin embargo, tuvo tiempo para introducir nuevos cambios tanto en la portada como en el interior, dando paso a D. José M^a Casado, que ya venía colaborando con el director anterior junto con D. Andrés Mayor. Se hizo cargo de 10 números de la revista, del 26 al 35, desde el primer semestre de 2005 al segundo semestre de 2009. En este periodo cabe resaltar la introducción del color en el interior de la revista a partir del número 34, como forma de modernizar el formato y dar mayor importancia a las ilustraciones como aportación al propio texto.

Por último, a partir del primer semestre de 2010, desde el nº 36, se hizo cargo el actual director, D. Francisco Rodríguez, llevando ya, con esta, 15 revistas. Como en anteriores ocasiones, se introdujeron cambios en el formato de la portada y en el interior buscando siempre modernizar la revista y facilitar su seguimiento y lectura. Contando siempre con la colaboración de las asociaciones, se cuenta con un nuevo director científico en la persona del Dr. Miguel Fernández, gracias a cuya intensa colaboración se pueden introducir secciones como la Actualidad Científica o el Rincón del Escéptico.

Es tan buen momento como cualquier otro para agradecer a todos aquellos que han formado parte, de una u otra forma, de la revista *Visión*, que son muchos. Los 6 directores que hasta la fecha ha tenido, son tan solo la cabeza visible, detrás están los que de forma abnegada, particularmente al principio, se han ocupado de toda la logística relacionada con la revista; están todos aquellos que han colaborado, desde las asociaciones, año tras año, en aportar su granito de arena en la parte social; los investigadores que han contribuido a que nuestra revista tenga una calidad contrastada con artículos científicos y técnicos de calidad, adaptados al lógico conocimiento que los afectados puedan tener de los temas tratados sin perder su calidad para que resulten de interés para los profesionales a los que también llega la revista y; finalmente, a todos aquellos que, de forma desinteresada y no sin esfuerzo, han contribuido con sus artículos y, con ello, a afianzar los conocimientos que acerca de las distrofias de retina y otros aspectos relacionados con este tipo de enfermedades tienen nuestros lectores.

ADIOS FAUSTO

En la anterior revista rendíamos un muy merecido homenaje a D. Fausto Torio y no vamos a reiterar lo que ya se dijo. Sin embargo, empezábamos diciendo que no pretendía ser una despedida, pero lo fue. Fausto nos ha dejado y tan solo nos queda el consuelo de que llegamos a tiempo, a tiempo de transmitirle nuestro cariño y admiración cuando todavía podía disfrutarlo.



En ese homenaje le deseábamos lo mejor. No pudo ser, pero de lo que sí puedes estar seguro, Fausto, es que permanecerás en la memoria colectiva de FARPE y en la de cada uno de los que te conocimos y como ya hicimos en la anterior revista: "Hasta siempre y un fuerte abrazo".

Nuestro adiós a Fausto Torio

El pasado 22 de enero conocimos la triste noticia del fallecimiento de nuestro

compañero Don Fausto Torio García, vocal representante de la Asociación Gallega de Retinosis Pigmentaria. Gran persona, generosa y luchadora, que dedicó gran parte de su vida a trabajar para mejorar la calidad de vida de las personas con RP.

Fausto Torio comenzó su trabajo en favor de las personas con RP y sus familias en 1992, como socio fundador de la Asociación Gallega de RP. Incansable en la lucha por conseguir mejoras para el colectivo de RP, tanto de Galicia como de toda España. Formó parte, en distintos cargos y comisiones, a lo largo de todos estos años, en la Federación de Asociaciones de RP de España y como vocal en la Junta Directiva, cargo que desempeñó hasta el momento de su fallecimiento.

Desde Galicia, y en nombre de un grupo de socios y amigos, queremos enviar nuestro más sentido pésame a sus familiares por su pérdida.

Algún día, en algún lugar...

Pensábamos que perder un familiar era doloroso, pero también perder un amigo lo es para todos los que te conocíamos. Ha sido difícil asimilar tu pérdida. Nos cuesta trabajo pensar que ya no estás para aconsejarnos, para redactar esos proyectos que dictabas con esa capacidad de transcripción que de forma natural nos dabas, solucionando nuestros problemas.

Tras 25 años de tu entregada contribución, de la nobleza de tu afecto para con todos tus compañeros, pudimos disfrutar de tu personalidad, de tu seriedad, com-

pañía y de tu espíritu colaborador.

Agradecerte que hayas formado parte de nuestras vidas y que, allá donde estés, sigas contando con nosotros.

Hasta siempre.

Inés Romero

A Fausto Torio

Mi querido amigo Fausto:

Te debo una llamada, pero te fuiste sin avisar y te quedaste sin cobertura, aunque sé que donde estás no la necesitas, porque desde ahí nos vas a escuchar siempre.

Hace muchos años tuve la suerte de conocerte en tierras muy lejanas, Moscú, donde íbamos buscando lo imposible: la cura a algo que no tenía solución en ningún sitio, "la Retinosis Pigmentaria". Recuerdo aquellos ratos que pasábamos en aquellas clínicas moscovitas. Nos lo tomábamos con optimismo y nos ayudábamos y apoyábamos unos a otros. Tú llegaste a aprender ruso y nos deleitabas con tus experiencias, tu cultura y tu fino humor. Tengo que reconocer que, dentro de lo malo, tuvimos nuestros ratitos buenos.

Así es como nos conocimos. Después, la Retinosis Pigmentaria hizo que siguiéramos los mismos caminos: la lucha por la investigación de esta patología que compartíamos y nos ha tocado vivir.

Fuiste una persona extraordinaria en esa lucha. Aportaste mucho a FARPE y a FUNDALUCE. Un luchador incansable, que incluso sin visión, te trasladabas desde tu tierra gallega a Madrid y a donde hubiera que ir. Siempre te admiraba, de cómo ibas y venias tú solo. No sé, ni nunca pude aprender, cómo podías hacerlo a pesar de que aprendí de ti muchas cosas.

En los premios FUNDALUCE, en Octubre, se te hizo un pequeño homenaje que fue como una despedida a pesar de que nadie lo esperábamos. Por circunstancias de la vida no pude estar presente en esas Jornadas y me quedé con la pena de despedirte, ni siquiera hacerte esa llamada que te tenía prometida, pero estoy segura que me estás escuchando.

Te doy las gracias por todo aquello que aportaste a mí persona y a este colectivo de la Federación por la que tanto has trabajado y la que has ayudado hasta el último momento. Tu inteligencia era tal que no se te resistía nada.

Te vamos a echar mucho de menos en todo, incluido los viajes de convivencia que hacemos todos los años, este año en Navarra. Ya no dirán las guías:

"Fausto espera que termine y luego me cuentas", porque es verdad que, fuéramos donde fuéramos, conocías toda la historia de aquello que visitábamos.

Fausto, todavía tengo que decirte muchas cosas, pero no te quiero cansar, sólo pedirte un favor, que estés donde estés, que sé que estás en un lugar excelente, nos sigas ayudando como lo

estabas haciendo hasta ahora, para que de una vez para siempre la Retinosis Pigmentaria tenga solución. Si en vez de ser Profesor de Lengua como eras, hubieras sido investigador, estoy segura que la Retinosis Pigmentaria, ya hubiera tenido solución.

Hasta siempre Fausto.

Puri Zambrano Gómez
Presidenta de ARPEX

NOTICIAS

XVIII Jornadas de Investigación 2016 FARPE-FUNDALUCE

"Este premio tiene especial valor para las personas con retinosis a las que dedico mi tarea diaria"

- **Contó con la presencia del Consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid.**
- **La galardonada agradeció el esfuerzo de las asociaciones y entidades con las que ha contado para el desarrollo de su trabajo durante estas dos décadas y media.**

Madrid, 25 de octubre de 2016. La doctora e investigadora Carmen Ayuso García recibió el **premio a la investigación 'FUNDALACE 2015'** por su trabajo sobre las causas que provocan las diferentes distrofias hereditarias de retina. Este proyecto lleva por título **'Implicación del gen USH2A en la patogénesis de la ARRP y el UHS2. Papel de la mutación p.C759F'** y se desarrolla desde 1991 en colaboración con el grupo del doctor José María Millán Salvador del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia. La evaluación corrió a cargo la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) perteneciente al **Ministerio de Economía y Competitividad** y un Comité Asesor formado por oftalmólogos expertos de la Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España (FARPE) y la Fundación Lucha Contra la Ceguera (FUNDALUCE).

Para la doctora Ayuso *"este premio tiene un componente emocional muy especial porque me vincula con el trabajo al que llevo dedicado los 25 últimos años de mi vida"*. Experta en genética clínica y medicina interna, Carmen Ayuso pertenece a la red europea de trabajo ERDC (European Retinal Disease Consortium) desde hace siete años y al Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER ISCII). *"Son las pa-*





cientos y todas las personas con retinosis los que empujan a seguir. Sin su interés, de nada serviría nuestra labor científica”, explicó en declaraciones a Servimedia.

El acto de entrega tuvo lugar el viernes, 21 de octubre del 2016, en el marco de las XVIII jornadas anuales de investigación que **FARPE** y **FUNDALUCE** celebran y que este año se desarrollaron bajo el nombre ‘Trabajar en red, fortalece la investigación’ en el Aula Magna de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Gracias al convenio de colaboración firmado con el Real Patronato sobre Discapacidad, la Doctora Carmen Ayuso agradeció a esta entidad “**El apoyo de estas características, ya que, está haciendo muchísimo por las enfermedades raras y la discapacidad**”.

Asistieron unas 160 personas entre afectados de Retinosis Pigmentaria y de otras distrofias hereditarias de la retina, así como personalidades del colectivo médico científico. La finalidad del evento fue abordar las investigaciones actuales para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas de dichas patologías.

Las jornadas fueron inauguradas por el **Viceconsejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid**, Don Manuel Molina Muñoz, que dio paso a la conducción del acto de la mano de la Doctora Ruth Fernández Sánchez del Área de Calidad en Investigación y Genómica FIIS-FJD encargada de presentar el Comité de Honor que dio apoyo a estas jornadas y leyó el comunicado de **S.A.R. Doña Margarita de Borbón y Borbón**, Infanta de España, en el que ofrece su apoyo a ambas entidades para que sigan su apuesta por la investigación.

La mesa institucional estuvo formada por el **Viceconsejero de Sanidad de la Comunidad de**

Madrid, Don Manuel Molina Muñoz; la **Consejera Técnica del Real Patronato sobre Discapacidad**, Doña M^a Teresa Fernández Campillo; el **Gerente del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz**, Don Juan Antonio Álvaro de la Parra; el **profesor del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CIBERER e FIIS-FJD y del Comité Asesor de Expertos**, Don José Fernández Piqueras; la **vicepresidenta segunda de la Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE)**, Doña Patricia Sanz Cameo; y el **Presidente de FARPE y FUNDALUCE**, Don Germán López Fuentes. En todos los discursos coincidieron en la importancia de la investigación de las DHR-RP (distrofias hereditarias de retina-retinosis pigmentaria).

La mesa científico-técnica fue moderada, en este caso, por Doctor Jose M^a Millán Salvador. La Doctora María Isabel López Molina hizo un repaso a **los 25 últimos años de experiencia en la Unidad Oftalmológica del HUFJD**. Por su parte, la doctora María Elena Rodríguez González-Herrero, investigadora del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y ganadora del ‘Premio FUNDALUCE 2014’, dio a conocer las **últimas novedades sobre los ensayos clínicos**, realizados en pacientes con retinosis pigmentaria, con células madre mononucleadas de médula ósea. En último término, la Doctora Carmen Ayuso García explicó en detalle el proyecto ganador del premio de este año, al que le corresponden 24.000 euros de financiación de FUNDALUCE que, junto con FARPE, además de los tratamientos paliativos, curación e investigación, promueven el apoyo psicosocial.

La mesa concluyó con un turno de preguntas por parte de los numerosos asistentes, formado por pacientes, médicos, investigadores, becarios y estudiantes, entre otros profesionales e interesados en los tratamientos.

El acto fue clausurado por el Community Manager, Don Albert Español Pujol. A continuación se sirvió un Vino Español.



Silvia R. Zazo

Fundación FEDER continúa apostando por la investigación a través de la resolución de su II Convocatoria de Ayudas

- Entre las principales novedades de esta segunda convocatoria se encuentra una ampliación de la inversión, la cobertura de la investigación traslacional y el análisis científico-técnico de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva.
- El desarrollo de esta segunda convocatoria ha sido posible gracias al apoyo del equipo 'Muévete por los que no pueden' y la ONG Otromundoes posible.
- El próximo reto de FEDER y de cara a 2017 se sitúa en el impulso de la investigación bajo un enfoque integral y de Trabajo en Red.



16 de Diciembre - La Fundación de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) presenta los proyectos beneficiarios de su II Convocatoria de Ayudas a la Investigación. En esta ocasión, han sido '*Análisis sistémico de la red génica de especificación y mantenimiento del epitelio pigmentario: hacia nuevas terapias para la retinosis pigmentaria*' del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, con el investigador Juan Ramón Martínez y '*Estudio de las bases genéticas del albinismo*' del Centro Nacional de Biotecnología, con José Lluís Montoliu como investigador principal.

A través de esta convocatoria, la Fundación FEDER da continuidad a la línea que impulsó el año pasado con el objetivo de dar soporte a la investigación en enfermedades poco frecuentes. Entre las principales novedades de esta segunda convocatoria se encuentra una ampliación de la inversión, la cobertura de la investigación traslacional y el análisis científico-técnico de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva.

Multiplicando resultados

La necesidad de impulsar la investigación en enfermedades raras llevó a FEDER a reactivar su Fundación en 2015, año en el que lanzó la primera de estas convocatorias. Un año después, la entidad ha ampliado su campo de actuación en la materia gracias al respaldo del proyecto 'Muévete por los que no pueden' y de la ONG Otromundoes posible.

Su colaboración ha hecho posible una ampliación de la inversión que Fundación FEDER destina a su tejido asociativo. Así, si el año pasado la dotación ascendía a 12.000, la Fundación gestionará 16.000 entre los proyectos beneficiarios de esta segunda convocatoria que contribuirá a la investigación de la retinosis pigmentaria y el albinismo.

De forma paralela, su implicación con la causa ha permitido «dar impulso a nuestra Fundación, pero también a nuestra realidad» agradece Santiago de la Riva, Vicepresidente de la Fundación FEDER, haciendo referencia a la base social que reside en cada uno de estos dos proyectos, lo que «nos ha permitido hacer ver a la sociedad que las raras son las enfermedades y no las personas».

Ampliando los campos de actuación

Otra de las novedades de esta convocatoria ha sido la ampliación de los ámbitos de actuación, abarcando no sólo proyectos de investigación básica, sino también traslacional.

De esta forma se abarcan más proyectos de investigación de las ER «siendo ésta la vía principal para avanzar, mantener la esperanza y facilitar el futuro de las personas con enfermedades de baja prevalencia» recuerda Santiago de la Riva, Vicepresidente de la Fundación FEDER.

Como resultado, esta convocatoria permitirá impulsar la investigación «enfocada en incrementar el conocimiento fundamental de las ER y a favorecer la interrelación entre la investigación clínica y fundamental» explica De la Riva.

Transparencia y calidad

Para garantizar la eficacia y transparencia de los proyectos seleccionados, la evaluación científico-técnica ha sido realizada por la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva, una unidad dependiente de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica, dentro de la Secretaría General de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación, del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO).

«Nuestro objetivo era garantizar el rigor de cada uno de los proyectos de la mano de profesionales cualificados y expertos en la materia» resume el Vicepresidente de la Fundación.

Este «avance –como ha calificado– nace fruto del convenio de colaboración que hemos firmado este

año junto con el MINECO que nos permitirá aportar calidad y valor a los proyectos seleccionados así como a la investigación que se desarrolla desde nuestras asociaciones».

La investigación, un reto

El próximo reto de FEDER y de cara a 2017 se sitúa en el impulso de la investigación en enfermedades poco frecuentes, bajo un enfoque integral y de Trabajo en Red. Investigación «que venga de la mano de una coordinación entre todos los agentes implicados: administración, asociaciones, especialistas e industria farmacéutica y favorezca e incentive los mecanismos que la hagan sostenible y rentable» adelanta De la Riva.

«Porque –como él mismo recuerda–, las personas con enfermedades poco frecuentes precisan respuestas urgentes ante sus necesidades y porque en FEDER sabemos que estas respuestas pasan por el impulso de la investigación y el establecimiento de vías de coordinación».

BREVES

PUNTO DE VISTA: LA RETINOSIS PIGMENTARIA EN LA RADIO

En la Universidad Miguel Hernández de Elche lleva algún tiempo emitiéndose el Programa “Punto de Vista”, enfocado a las enfermedades heredo-degenerativas de la retina, sobre el que Antonio Alarcón, de la Cátedra de investigación en Retinosis Pigmentaria Bidons Egara nos informa:

El programa lo grabamos mensualmente y se emite en directo en Radio UMH, pero como el alcance es bastante limitado, hemos creído conveniente ir subiéndolos a la web de la Cátedra <http://retinosis.umh.es/radio.html>. En este enlace pueden escucharse online todos los programas que hemos emitido, así como también pueden descargarse en formato Mp3.

Esta temporada, como novedad, hemos creado un canal en Ivoox, donde también se pueden consultar los programas. Nuestro perfil es puntodevis-taumh. Otra novedad a reseñar es que los oyentes se pueden poner en contac-

to con nosotros a través de whatsapp, ya sea con mensajes de voz o de texto, el número de whatsapp es: 658 88 54 96.

Para finalizar con las novedades: vamos a ir añadiendo un video con las transcripciones de todos los programas, para que las personas sordas también puedan seguirnos, el enlace a cada video estará dentro de cada programa, y también iremos añadiendo las transcripciones en texto plano para que personas con sordoceguera puedan consultarlos en teclados Braille.

También se nos puede encontrar en Facebook en este enlace:

<https://www.facebook.com/groups/121323967888215/>.

Existe un enlace de acceso en cada uno de los programas que tenemos en la web para facilitar la localización dentro de Facebook.

“Guía Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina”

FARPE y el Real Patronato sobre Discapacidad, se reunieron el martes, 25 de octubre de 2016, en la sede de esta

última, para hablar sobre el convenio firmado durante el año.

En la reunión participaron: como representantes del Real Patronato sobre Discapacidad, M^a Teresa Fernández Campillo, Consejera Técnica del Real Patronato sobre Discapacidad y Elena Jarrod Salinero, Jefa de Servicio del Área de Programas y Actividades; y por parte de FARPE, asistieron Germán López Fuentes, Presidente de FARPE-FUNDA-LUCE y Pilar Márquez de Prado, Trabajadora Social de FARPE. El tema principal de la reunión fue la “Guía Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina” (GPC de las DHR), siendo recogida para su revisión en el Programa Nacional de elaboración de guías de práctica clínica (Guíasela). El Real Patronato sobre Discapacidad y FARPE, llegaron al acuerdo de posibilitar la difusión de la GPC de las DHR, haciendo hincapié en el anexo de los pacientes, a través de CD’S explicativos. Para el lanzamiento del CD, se acordó crear un programa con un acto en la Sede del Real Patronato de Discapacidad, donde participarán expertos de la GPC de las DHR.

¡¡¡MUCHAS GRACIAS!!!

Como viene siendo habitual, desde hace un tiempo, en la revista del primer semestre del año, hacemos pública, siempre con el consentimiento de los donantes, la lista de donativos recibidos en FUNDALUCE durante el año 2016.

En este pasado año, la suma total de donativos asciende a 19.937,56€ lo que supone una fuerte caída con respecto al ejercicio anterior, debida fundamentalmente a la falta de aportación de las asociaciones.

Parece evidente que los esfuerzos se han de centrar en la capacidad de las asociaciones para recaudar fondos, primero para destinarlos a su

propio mantenimiento y luego, hacia la investigación, que es sin duda, el objetivo de todas las asociaciones. No es tarea fácil, como no lo es implicar a las empresas, pese al hecho de la mayor desgravación en el IRPF de los donativos realizados a ONG s.

Desde aquí animamos a un mayor esfuerzo de todos y a la búsqueda de modelos imaginativos que consigan aumentar las presentes cifras.

ASOCIACIONES		
ASOCIACIÓN	COMUNIDAD	DONATIVO
Asociación R.P.de Canarias	Canarias	500,00
Asociación R.P.de Cataluña	Cataluña	6.000,00
Asociación R.P.de Extremadura	Extremadura	1.500,00
TOTAL		8.000,00

EMPRESAS	
NOMBRE	DONATIVO
Trivago	1.246,00
Eurocanarias	794,00
TOTAL	2.040,00

PARTICULARES			
APELLIDOS	NOMBRE	PROVINCIA	DONATIVO
Anónimo			250,00
Anónimo			200,00
Anónimo		Alicante	2.000,00
Anónimo		Cádiz	150,00
Anónimo		Mérida	50,00
Anónimo		Murcia	50,00
Anónimo		Salamanca	150,00
Aranda Rosell	Julio	Toledo	150,00
Ballesteros Polo	Juan Bautista	Madrid	60,10
Benavides Llorente	Daniel	Valladolid	500,00
Bilbao Barrio	M ^a Soledad	Barcelona	30,00
Caballo Anfrill	Montserrat	Barcelona	300,51
Calatayud Martínez	Mar	Madrid	77,00
Carrión Catalina	Julián	Madrid	18,00
Castro Madroñal	María del Alcázar	Madrid	418,00
De la Rosa Cano	Enrique	Madrid	50,00

PARTICULARES			
APELLIDOS	NOMBRE	PROVINCIA	DONATIVO
Domínguez Gonzales	M ^a Carmen	Barcelona	300,00
Escudero Moreno	María Cruz	Almería	240,00
Español Pujol	Albert	Barcelona	48,00
Fernández	M ^a Teresa		100,00
Fernández Gallardo	Teresa	Barcelona	100,00
Fernández Martínez	Mercedes	Sevilla	60,10
Fernández Vargas	Jorge	Barcelona	60,30
Ferrando Martínez	Silvia	Barcelona	30,05
Francisco	Arcas		400,00
Gálvez Baena	Fco. Javier	Barcelona	100,00
García García	Jorge	Valencia	150,00
García Moya	Gerardo	Toledo	50,00
Guillén Guillén	Ignacio	Murcia	20,00
Hanz Palmero	M.		20,00
Ibáñez	Ascensión		50,00
Izquierdo Tomás	M ^a Florentina	Valencia	80,00
Juste	Félix		50,00
Llanos Manzanera	Víctor Manuel	Valladolid	50,00
López Fuentes	Germán	Canarias	18,00
López Urios	B.		80,00
Martín Azpiarte	Beatriz	Madrid	106,00
Maristany	Julia		50,00
Martín Gómez	Cristina	Madrid	100,00
Martínez Gallego	Félix	Madrid	180,00
Medina Muñoz	Luis Ignacio	Zaragoza	50,00
Montes Padrón	Sergio	Madrid	5,00
Moya Martínez	Antonio	Murcia	50,00
Oyarzabal Barcia	Mercedes	Barcelona	200,00
Palma	Félix		20,00
Polo Ordovas	Miguel	Zaragoza	60,00
Poso Rosa	Casimiro	Córdoba	18,00
Ramos Maestre	Joaquín	Salamanca	20,00
Ripa Medrano	Tomás	Madrid	150,25
Rivera Pérez	M ^a Luz	Toledo	150,25
Rocha Viola	M ^a Jesús	Madrid	30,00
Rodríguez Grande	Jose Manuel	Madrid	200,00
Ulldemolins Llop	Teresa	Tarragona	50,00
Valls Alvarez	Juan Francisco	Valencia	300,00
Vianola	J.F.		619,00
Vignola Rossi	Gianfranco	Barcelona	1.019,00
Zambrano Gómez	Purificación	Badajoz	60,00
TOTAL			9.897,56

La ceguera no mata, pero...

El doctor Enrique J. de la Rosa, coincidiendo con el evento "2017. Año de la Retina en España", que ha sido considerado por el Gobierno de España como de "excepcional interés público", escribe un artículo sobre la importancia de la conciencia social en el mundo de las Distrofias Hereditarias de la Retina.

Link: <http://www.madrimasd.org/blogs/torre-demarfil/?p=329>

FARPE quiere agradecer al doctor Enrique de la Rosa, por tener muy presente nuestra patología, pues gracias a personas como él, las Distrofias Hereditarias de la Retina no están olvidadas.

Publicado por Enrique J. de la Rosa el 6 enero, 2017



El evento "2017. Año de la Retina en España" ha sido considerado por el Gobierno de España como de "excepcional interés público".

La ceguera no mata, pero...

... causa un gran sufrimiento personal, familiar y social. Y, además, tiene un gran coste económico para la sociedad.

Ahora vuelvo a ello, pero déjame primero colocar la entrada de hoy en un marco más general. En una clase de máster, hace un par de meses, pregunté a los alumnos si pensaban que, a día de hoy, son más numerosas las enfermedades tratables que las incurables. Piensa tú mismo en la respuesta antes de seguir leyendo.

La reacción de los alumnos fue clara: no era un tema en el que hubieran pensado, y eso que todos

ellos eran del ámbito biomédico. Yo no estoy seguro de la respuesta. Lo he meditado, pero no me he documentado en profundidad. Tiendo a pensar que hay más enfermedades incurables, más aún cuando muchos tratamientos son paliativos y no curativos. Pero, en cualquier caso, aún hay demasiadas enfermedades incurables, por lo que la investigación en nuevas terapias debiera ser una clara prioridad social. Sin embargo, me temo que no es un asunto que aparezca entre las preocupaciones sociales. Por no aparecer, no debe incluso ni aparecer entre las preguntas de las encuestas que periódicamente se hacen.

Sin ánimo de menospreciar cualquier otra causa de sufrimiento humano, déjame que te dé algunos datos sobre las enfermedades que evolucionan hacia la ceguera. Mutaciones en más de 250 genes (se estima que pueden llegar a 400) causan pérdida progresiva de la visión en las distrofias hereditarias de la retina. Todas ellas son enfermedades raras, pero en España se calcula que aquejan a más de 15 000 personas. Mucho más prevalente es el glaucoma, que en España podría llegar a afectar a 500 000 personas, la retinopatía diabética, que es un serio riesgo para la mayoría de los más de 5 000 000 de diabéticos de nuestro país, o la degeneración macular asociada a la edad, que aumenta su prevalencia según envejecemos. No todas ellas acaban en ceguera total, pero afectan profundamente a la calidad de vida. ¿Tenías idea de estos números?

Y sigo con otros aspectos también muy preocupantes. La componente neurodegenerativa de cualquiera de las enfermedades arriba citadas no tiene cura en la actualidad. El sistema sanitario británico ha calculado que un afectado por una distrofia hereditaria de la retina ocasiona a lo largo de su vida unos costes sociosanitarios superiores al millón de euros, y que la pérdida de visión es responsable del 21,5 % de los años de vida con discapacidad de la población en general.

Por todo ello, es muy pertinente que este año haya sido declarado Año de la Retina en España. Su objetivo, "no más ceguera evitable". Yo también pediría que sirviera para concienciar a la sociedad y los poderes públicos de que aún es necesaria mucha más investigación para poder tratar aquellas causas de ceguera incurables a día de hoy.

Premios a la Investigación FUNDALUCE 2016

Tras la convocatoria de premios a la investigación realizada por FUNDALUCE en el año 2016, se han presentado los siguientes proyectos:

Título del proyecto: Análisis sistémico de la red génica de especificación y mantenimiento del epitelio pigmentario: hacia nuevas terapias para la retinosis.

Investigador principal: Juan Ramón Martínez Morales.

Institución: Centro Andaluz de Biología del Desarrollo.

Título del proyecto: Hacia la medicina personalizada en un subtipo de Retinosis Pigmentaria autosómica dominante.

Investigador principal: Julián Cerón Madrigal.

Institución: Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).

Título del proyecto: Potencial terapia de la Retinosis Pigmentaria con Tideglusib: realización de la prueba de concepto y solicitud de la designación de medicamento huérfano.

Investigador principal: Enrique J. De La Rosa y Ana Martínez.

Institución: Centro de Investigaciones Biológicas. Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Título del proyecto: Estudio de los microRNAs y su modulación como potencial diana terapéutica en Retinosis Pigmentaria.

Investigador principal: Javier Ruiz Ederra.

Institución: Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia.

Título del proyecto: Papel de la formación de híbridos DNA: RNA en la diferenciación y supervivencia de los fotorreceptores.

Investigador principal: Vaibhav Bhatia.

Institución: Fundación Progreso y Salud, Departamento de terapia Celular.



Título del proyecto: Evaluación de la seguridad y eficacia de nuevos fármacos híbridos activadores de sirtuina 1 con potencial terapéutico para la Retinosis Pigmentaria (SIRTU-RETINA).

Investigador principal: Francisco Javier Díaz Corrales.

Institución: Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER).

Título del proyecto: Composiciones farmacéuticas a base de células madre de tejido adiposo potenciadas con fármacos y sus efectos in vitro en el EPR y la neurorretina en degeneración.

Investigador principal: Girish Kumar Srivastava.

Institución: Fundación General de la Universidad de Valladolid (FGUVA) Instituto de Oftalmobiología Aplicada IOBA.

Título del proyecto: Prótesis moleculares para la restauración de la visión basadas en fotoconmutadores covalentes.

Investigador principal: Pau Gorostiza Langa.

Institución: Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC).

Como es norma desde hace muchos años, de entre estos proyectos, basándose en las valoraciones de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) y el Comité Asesor de Expertos (CAE) de la propia FUNDALUCE, se seleccionará el

proyecto premiado con 24.000,00 euros en reunión de los patronos de FUNDALUCE y junta directiva de FARPE.

Convocatoria de ayudas a la investigación FUNDALUCE 2017

La Fundación Lucha contra la Ceguera (FUNDALUCE), convoca el concurso público año 2017, para atender a la financiación de un proyecto de investigación sobre posibles estrategias terapéuticas concretas, en el campo de las Distrofias Hereditarias de la Retina (DHR), por un período de dos años y por un importe de 24.000 euros (veinte cuatro mil euros) y a un solo proyecto.

Las condiciones generales de la presente convocatoria son las siguientes:

En la asignación de las ayudas, los proyectos serán evaluados por la Agencia Estatal de Investigación (AEP) y el Comité Asesor de Expertos de FARPE y FUNDALUCE y se tendrán en cuenta entre otros los siguientes criterios:

- La calidad científico-técnica y viabilidad de la propuesta. Objetivos, contenido innovador, metodología, plan de trabajo. Viabilidad de la propuesta de acuerdo con el potencial del grupo investigador. Adecuación del tamaño y dedicación del grupo.
- Evaluación del equipo investigador. Actividad investigadora desarrollada por el Investigador principal y el grupo de investigación en relación con los recursos recibidos.
- La actividad investigadora desarrollada previamente.
- La colaboración con otros grupos de investigación, nacionales y/o internacionales, y el carácter multidisciplinar del proyecto investigador.

Para atender a la financiación de un proyecto de investigación sobre posibles estrategias terapéuticas concretas, en el campo de las Distrofias Hereditarias de la Retina (DHR), por un período de dos años y por un importe de 24.000 euros (veinte cuatro mil euros) y a un solo proyecto.

- Presupuesto. Adecuación de los recursos financieros y de la duración del proyecto a los objetivos propuestos.
- La cofinanciación de los proyectos por otras entidades públicas y/o privadas de reconocido prestigio.

Quedan excluidos de la presente convocatoria aquellos proyectos que durante el presente año reciben financiación por parte de FUNDALUCE.

El plazo de presentación de solicitudes estará abierto hasta el 30 de Noviembre de 2017.

Las bases de la convocatoria estarán a la disposición de todas las personas interesadas en el domicilio social de la Fundación Lucha contra la Ceguera (FUNDALUCE) y en la Federación de Asociación de Retinosis Pigmentaria de España (FARPE), c/ Montera, 24-4ºJ, 28013 Madrid. Telf/fax: 915 320 707

**Página web: www.retinosifarpe.org
E-mail: farpe@retinosifarpe.org**

BREVES

DECLARADA DE UTILIDAD PÚBLICA

Todos los miembros de FARPE nos sentimos orgullosos y felices con la noticia que nos llegó el pasado 19 de diciembre de 2016, tras más de 6 meses de espera, ¡tenemos el placer de anunciaros que

FARPE ha sido declarada de UTILIDAD PÚBLICA!

FARPE ha conseguido, en estos 25 años, cumplir todos los requisitos necesarios para ser reconocida de utilidad pública como:

- Fines estatuarios de interés general.
- Actividades de interés general.
- Contar con medios adecuados.

Queremos compartir con todos vosotros la alegría tras este gran logro.

El epitelio pigmentado, un aliado en la sombra contra la degeneración retiniana.



Juan Ramón Martínez-Morales. Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CSIC/UPO/JA). Sevilla.

Origen evolutivo de la asociación entre fotorreceptores y células pigmentadas.

En términos evolutivos, la emergencia de la visión, entendida como la capacidad de detectar y formar imágenes, constituyó un éxito adaptativo sin precedentes en la historia de la vida. A pesar de que sólo unos pocos de entre los grupos mayores del reino animal están equipados con ojos funcionales (6 de 36 phyla reconocidos¹), el 95% de las especies vivas están incluidas dentro de estos pocos grupos (Land and Nilsson, 2002). En otras palabras, los 30 grupos animales restantes que carecen de

visión espacial² han radiado considerablemente menos, dando lugar a muchas menos especies y ocupando nichos ecológicos más especializados. La información visual es tan relevante a nivel adaptativo, que su detección compensa el mantenimiento de unos órganos energéticamente tan caros como son los ojos. Así es, el consumo de oxígeno del ojo humano por gramo de tejido es incluso mayor que el del exigente cerebro. Pero, ¿a que se debe esta elevada tasa metabólica?. La detección de la luz y su transformación en una señal eléctrica interpretable por el cerebro, es un proceso complejo cuyo mantenimiento requiere un gasto considerable de ATP, la moneda de cambio energético de las células. Tanto la cascada proteica de foto-transducción acoplada a las opsinas (los pigmentos visuales fotorreceptores), como los procesos de transporte intracelular y síntesis de proteínas y neurotransmisores consumen energía. La gran mayoría del gasto energético se deriva sin embargo del mantenimiento del potencial de reposo en las membranas eléctricamente excitables de los fotorreceptores (Wong-Riley, 2010).

En todos los ojos del reino animal, tanto en vertebrados como en invertebrados, los fotorreceptores aparecen asociados a células pigmentadas que contienen gránulos oscuros especializados de melanina, homocromos o pteridinas. Esto ocurre incluso en las estructuras fotorreceptivas más simples. Así, en los ojos larvarios de algunos gusanos (nematodos o planarias), la estructura visual queda reducida a su unidad mínima, la compuesta de un único fotorreceptor y una sola célula pigmentada (Arendt and Wittbrodt, 2001)(Figura 1a). Muy

¹ Estos 36 grupos mayores se originaron durante la explosión del Cámbrico hace 450 millones de años. Los seis grupos que poseen ojos funcionales son: cordados, equinodermos, artrópodos, moluscos, anélidos y cnidarios.

² Algunos de estos grupos poseen órganos fotorreceptivos rudimentarios que aunque no permiten la visión espacial si posibilitan la detección de la intensidad de la luz.

a menudo, tanto en los fotorreceptores rabdoméricos característicos de los invertebrados como en los ciliares de los vertebrados, los repliegues membranosos en los que se concentra el fotopigmento (opsina) aparecen embebidos en las células pigmentadas (Figura 1b). Esta íntima asociación morfológica se relaciona con las funciones de ambos tipos celulares y la propia fisiología de la visión, como veremos a continuación.

radicales libres inducida por la luz (Youssef et al., 2011).

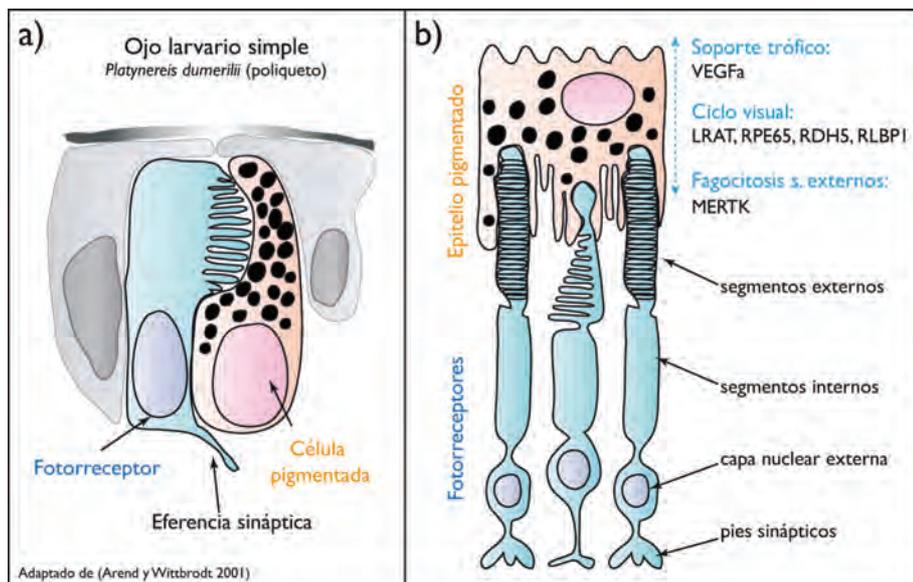
Las células pigmentadas llevan a cabo todas estas funciones auxiliares de reciclaje que son esenciales para la visión. En vertebrados, se trata de un epitelio monocapa altamente especializado que es esencial para el correcto desarrollo y la homeostasis de la retina neural adyacente (Raymond and Jackson, 1995; Strauss, 2005). En primer lugar, el

tejido es una fuente de factores tróficos, tales como el PEDF (pigment-epithelium derived factor), una proteína implicada en la supervivencia de la retina (Barnstable and Tombran-Tink, 2004; Wang et al., 2013). Así mismo, el epitelio pigmentado cumple una función esencial en la regeneración tanto del retinal, como de los segmentos externos fotosensibles de conos y bastones. Mientras que los segmentos externos de los fotorre-

ceptores son sintetizados en su base, las regiones apicales contienen proteínas y lípidos foto-envejecidos que requieren de su reciclaje (Young and Bok, 1969). Es el balance entre la síntesis basal y la fagocitosis apical lo que mantiene la longitud de los segmentos externos constante. La fagocitosis de los segmentos externos sigue un ritmo circadiano sincronizado por la luz según el cual aproximadamente un 10% de los segmentos externos es reciclado cada día.

Papel del epitelio pigmentado en degeneración retiniana:

Como hemos visto, el proceso de fototransducción es energéticamente costoso y requiere de la regeneración constante de membranas y cromóforos. No es por tanto sorprendente que los conos y bastones de la retina sean particularmente susceptibles al envejecimiento y la degeneración, un fenómeno común a muchas retinopatías progre-



Significado fisiológico de la asociación fotorreceptor/célula pigmentada.

El pigmento visual, la rodopsina, surge de la combinación de la proteína transmembrana opsina y el grupo prostético retinal. Desde un punto de vista molecular, la detección de la luz depende de la capacidad de este grupo retinal de cambiar de conformación (de 11-cis a all-trans) al absorber un fotón. Este cambio conformacional en el seno de la opsina es en último extremo el que dispara la cascada de transducción mediada por proteínas G que conduce a la hiperpolarización de los fotorreceptores (o su depolarización en invertebrados). El mantenimiento de este proceso requiere de un reciclaje continuo tanto del grupo retinal, que necesita de procesamiento enzimático (ciclo visual) para recuperar su conformación cis (Goldsmith, 2013), como de las propias membranas fotosensibles, que se degradan continuamente debido al efecto foto-tóxico: la generación de

sivas y la causa más común de ceguera en adultos. La estrecha cooperación existente entre los fotorreceptores y el epitelio pigmentado explica el hecho de que los defectos genéticos del pigmentario se traduzcan a menudo en la degeneración de los fotorreceptores. De hecho, en el caso del pez-cebra, se ha comprobado que en un número considerable de mutantes con defectos en la función visual, el tejido afectado resulta ser el epitelio pigmentado (Neuhauss et al., 1999). En pacientes humanos afectados de distrofia retiniana se han descrito numerosas mutaciones causativas que afectan a genes del epitelio pigmentario (Veleri et al., 2015) (Figura 1b). Estos genes juegan papeles clave en la fisiología regenerativa de este tejido. Citamos a continuación algunos ejemplos relevantes. El receptor CD36, la quinasa MERTK y la enzima lisosomal Catepsina-D juegan un papel esencial en la detección de fosfolípidos oxidados, la fagocitosis de las membranas fotorreceptoras y su posterior degradación, respectivamente (Caberoy et al., 2010; Rakoczy et al., 1997; Sun et al., 2006). Mutaciones en algunos de los elementos de la ruta, resultan en la acumulación de los segmentos externos dañados de los fotorreceptores y su degeneración, tal y como ocurre en los pacientes de retinosis pigmentaria afectados de mutaciones en la quinasa MERTK (Gal et al., 2000). Adicionalmente, se han detectado mutaciones en proteínas clave en el reciclaje de los pigmentos visuales.

Brevemente: la fotoexcitación de la rodopsina causa la isomerización del cromóforo 11-cis retinal que pasa a trans-retinal y es liberado de la opsina. Para cerrar el ciclo visual el trans-retinal debe ser reducido a trans-retinol en los propios fotorreceptores, transportado a las células pigmentadas (mediante la proteína IRBP), donde es incorporado (dependiente de la proteína RBP y del receptor STRA6) y transformado en cis-retinal mediante una cascada enzimática compleja (dependiente de LRAT, RPE65 y RDH5) (Bertolotti et al., 2014). Nuevamente, mutaciones en algunos de los elementos de esta ruta de reciclaje así como en genes que codifican para las enzimas y transportadores de la misma pueden resultar en degeneración retiniana y por lo tanto en retinosis pigmentaria (Ferrari et al., 2011).

Hacia nuevas terapias avanzadas:

Las enfermedades neurodegenerativas de la retina no tienen actualmente una cura definitiva. Sin embargo, la accesibilidad del ojo y su estructura relativamente sencilla en comparación con otras regiones del sistema nervioso, lo han convertido en un modelo de ensayo pionero para el desarrollo de nuevas terapias contra las enfermedades neurodegenerativas. Estas terapias emergentes, muchas aun en fase preclínica, han demostrado o bien atenuar la progresión de la enfermedad o bien restaurar la foto-sensibilidad en modelos animales. Si dejamos a un lado las aproximaciones más clásicas que incluyen el tratamiento con complementos dietéticos como las vitaminas A y E (Berson et al., 1993), o los sofisticados implantes electrónicos sub-retinianos (Chuang et al., 2014), dos tipos de terapias destacan por los avances que se han producido en los últimos años.

Terapias génicas: este tipo de estrategia se basa en el remplazo de las copias mutadas de los genes causativos con copias normales que restauren las células dañadas y por lo tanto la visión. Para la inoculación en el tejido de las copias "reparadas" se ha empleado principalmente vectores recombinantes adeno-asociados (AAV) (Sahel and Roska, 2013). Para el caso concreto de genes expresados en el epitelio pigmentario, estos vectores han demostrado rescatar con mayor o menor eficiencia mutaciones el gen RPE65 en modelos de la mutación tanto en modelos de perro y ratón (Acland et al., 2001; Pang et al., 2006)) como en humanos (Cideciyan et al., 2008). Otro ejemplo en este sentido es la restauración del gen *Mertk* en un modelo de ratón deficiente para el mismo (Conlon et al., 2013). Aunque las partículas adenovirales han demostrado ser vectores muy seguros para la expresión de genes tanto en fotorreceptores como en células pigmentadas existen algunas limitaciones para su uso. En primer lugar no pueden usarse como vectores de transferencia para genes mayores de 5 Kb, en segundo lugar su eficiencia se reduce cuando se trata de células maduras y por último la expresión del transgen no se produce bajo el control de sus regiones reguladoras endógenas. Estas limitaciones han podido superarse al menos en parte recientemente me-

dante el uso de los vectores AAV en combinación con la tecnología CRISPR/Cas9 que permite la inserción dirigida del transgen en su locus nativo. Empleando esta tecnología (homology independent targeted integration o HITI) se ha podido restaurar parcialmente la función visual en ratones mutantes para el gen *Mertk* con alta eficiencia (Suzuki et al., 2016).

Finalmente, otra gran promesa terapéutica es el desarrollo de estrategias de repoblación celular (Terapias celulares), basadas en la obtención tanto de células fotorreceptoras como pigmentadas a partir de células madre o pluripotentes para su implantación quirúrgica en la retina de pacientes afectados. Este tipo de aproximación terapéutica no requiere de la identificación previa de los genes mutados, y ofrece por tanto soluciones más generales ante la diversidad patofisiológica y genética que presenta la enfermedad. El epitelio pigmentario en particular, dada su arquitectura tisular relativamente simple y sus propiedades como tejido inmunológicamente privilegiado, se ha convertido en objeto de atención principal para las terapias de remplazo celular en enfermedades neurodegenerativas de la retina, algunas de ellas ya en fase clínica (Ramsden et al., 2013; Schwartz et al., 2012). En la actualidad hay dos alternativas principales para la obtención de células destinadas al trasplante paliativo: estas pueden derivar de células madre embrionarias (ESCs) o de células madre pluripotentes inducidas (iPSCs). Las últimas, iPSCs, que se derivan de células somáticas del adulto conllevan muchos menos inconvenientes desde un punto de vista ético y reducen el riesgo de rechazo post-trasplante al estar derivadas del propio paciente. Nuevamente, el reciente desarrollo de la tecnología CRISPR/Cas9, que permite el editado genético de forma mucho más eficiente, ofrece la oportunidad de "reparar" in vitro el gen mutado en células iPSCs de los pacientes, antes de auto-trasplantar las células corregidas (Hou et al., 2013; Li et al., 2016).

Por último, además de las aplicaciones ya mencionadas, es de destacar que las iPSCs suponen una fuente muy valiosa de modelos celulares, que pueden ser adecuados tanto para investigar las bases moleculares de las enfermedades neurodegenerativas como para llevar a cabo estudios farmacológicos (Yvon et al., 2015).

Agradecimientos: Este trabajo está financiado por las fundaciones Ramón Areces y FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras).

Referencias:

- Acland, G.M., Aguirre, G.D., Ray, J., Zhang, Q., Aleman, T.S., Cideciyan, A.V., Pearce-Kelling, S.E., Anand, V., Zeng, Y., Maguire, A.M., et al. (2001). Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet* 28, 92-95.
- Arendt, D., and Wittbrodt, J. (2001). Reconstructing the eyes of Urbilateria. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences* 356, 1545-1563.
- Barnstable, C.J., and Tombran-Tink, J. (2004). Neuroprotective and antiangiogenic actions of PEDF in the eye: molecular targets and therapeutic potential. *Prog Retin Eye Res* 23, 561-577.
- Berson, E.L., Rosner, B., Sandberg, M.A., Hayes, K.C., Nicholson, B.W., Weigel-DiFranco, C., and Willett, W. (1993). A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 111, 761-772.
- Bertolotti, E., Neri, A., Camparini, M., Macaluso, C., and Marigo, V. (2014). Stem cells as source for retinal pigment epithelium transplantation. *Prog Retin Eye Res* 42, 130-144.
- Caberoy, N.B., Zhou, Y., and Li, W. (2010). Tubby and tubby-like protein 1 are new MerTK ligands for phagocytosis. *EMBO J* 29, 3898-3910.
- Chuang, A.T., Margo, C.E., and Greenberg, P.B. (2014). Retinal implants: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 98, 852-856.
- Cideciyan, A.V., Aleman, T.S., Boye, S.L., Schwartz, S.B., Kaushal, S., Roman, A.J., Pang, J.J., Sumaroka, A., Windsor, E.A., Wilson, J.M., et al. (2008). Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 15112-15117.
- Conlon, T.J., Deng, W.T., Erger, K., Cossette, T., Pang, J.J., Ryals, R., Clement, N., Cleaver, B., McDoom, I., Boye, S.E., et al. (2013). Preclinical potency and safety studies of an AAV2-mediated gene therapy vector for the treatment of MERTK associated retinitis pigmentosa. *Hum Gene Ther Clin Dev* 24, 23-28.
- Ferrari, S., Di Iorio, E., Barbaro, V., Ponzin, D., Sorrentino, F.S., and Parmeggiani, F. (2011). Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Curr Genomics* 12, 238-249.

Gal, A., Li, Y., Thompson, D.A., Weir, J., Orth, U., Jacobson, S.G., Apfelstedt-Sylla, E., and Vollrath, D. (2000). Mutations in MERTK, the human orthologue of the RCS rat retinal dystrophy gene, cause retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 26, 270-271.

Goldsmith, T.H. (2013). Evolutionary tinkering with visual photoreception. *Vis Neurosci* 30, 21-37.

Hou, Z., Zhang, Y., Propson, N.E., Howden, S.E., Chu, L.F., Sontheimer, E.J., and Thomson, J.A. (2013). Efficient genome engineering in human pluripotent stem cells using Cas9 from *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 15644-15649.

Land, M.F., and Nilsson, D.-E. (2002). *Animal eyes* (Oxford ; New York: Oxford University Press).

Li, Y., Chan, L., Nguyen, H.V., and Tsang, S.H. (2016). Personalized Medicine: Cell and Gene Therapy Based on Patient-Specific iPSC-Derived Retinal Pigment Epithelium Cells. *Adv Exp Med Biol* 854, 549-555.

Neuhaus, S.C., Biehlmaier, O., Seeliger, M.W., Das, T., Kohler, K., Harris, W.A., and Baier, H. (1999). Genetic disorders of vision revealed by a behavioral screen of 400 essential loci in zebrafish. *J Neurosci* 19, 8603-8615.

Pang, J.J., Chang, B., Kumar, A., Nusinowitz, S., Noorwez, S.M., Li, J., Rani, A., Foster, T.C., Chiodo, V.A., Doyle, T., et al. (2006). Gene therapy restores vision-dependent behavior as well as retinal structure and function in a mouse model of RPE65 Leber congenital amaurosis. *Mol Ther* 13, 565-572.

Rakoczy, P.E., Lai, C.M., Baines, M., Di Grandi, S., Fitton, J.H., and Constable, I.J. (1997). Modulation of cathepsin D activity in retinal pigment epithelial cells. *Biochem J* 324 (Pt 3), 935-940.

Ramsden, C.M., Powner, M.B., Carr, A.J., Smart, M.J., da Cruz, L., and Coffey, P.J. (2013). Stem cells in retinal regeneration: past, present and future. *Development* 140, 2576-2585.

Raymond, S.M., and Jackson, I.J. (1995). The retinal pigmented epithelium is required for development and maintenance of the mouse neural retina. *Curr Biol* 5, 1286-1295.

Sahel, J.A., and Roska, B. (2013). Gene therapy for blindness. *Annu Rev Neurosci* 36, 467-488.

Schwartz, S.D., Hubschman, J.P., Heilwell, G., Franco-Cardenas, V., Pan, C.K., Ostrick, R.M., Mickunas, E., Gay, R., Klimanskaya, I., and Lanza, R. (2012). Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* 379, 713-720.

Strauss, O. (2005). The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 85, 845-881.

Sun, M., Finnemann, S.C., Febbraio, M., Shan, L., Annangudi, S.P., Podrez, E.A., Hoppe, G., Darrow, R., Organisciak, D.T., Salomon, R.G., et al. (2006). Light-induced oxidation of photoreceptor outer segment phospholipids generates ligands for CD36-mediated phagocytosis by retinal pigment epithelium: a potential mechanism for modulating outer segment phagocytosis under oxidant stress conditions. *J Biol Chem* 281, 4222-4230.

Suzuki, K., Tsunekawa, Y., Hernandez-Benitez, R., Wu, J., Zhu, J., Kim, E.J., Hatanaka, F., Yamamoto, M., Araoka, T., Li, Z., et al. (2016). In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. *Nature* 540, 144-149.

Veleri, S., Lazar, C.H., Chang, B., Sieving, P.A., Banin, E., and Swaroop, A. (2015). Biology and therapy of inherited retinal degenerative disease: insights from mouse models. *Dis Model Mech* 8, 109-129.

Wang, Y., Subramanian, P., Shen, D., Tuo, J., Becerra, S.P., and Chan, C.C. (2013). Pigment epithelium-derived factor reduces apoptosis and pro-inflammatory cytokine gene expression in a murine model of focal retinal degeneration. *ASN Neuro* 5, e00126.

Wong-Riley, M.T. (2010). Energy metabolism of the visual system. *Eye Brain* 2, 99-116.

Young, R.W., and Bok, D. (1969). Participation of the retinal pigment epithelium in the rod outer segment renewal process. *J Cell Biol* 42, 392-403.

Yousef, P.N., Sheibani, N., and Albert, D.M. (2011). Retinal light toxicity. *Eye (Lond)* 25, 1-14.

Yvon, C., Ramsden, C.M., Lane, A., Powner, M.B., da Cruz, L., Coffey, P.J., and Carr, A.J. (2015). Using Stem Cells to Model Diseases of the Outer Retina. *Comput Struct Biotechnol J* 13, 382-389.

Edición génica “*in vivo*” mediante la Técnica de Integración Homóloga Independiente (HITI)



Mª Llanos Martínez Martínez. Universidad Católica de Murcia. (UCAM).
Jerónimo Lajara Blesa. Universidad Católica de Murcia.

La edición génica dirigida por endonucleasas es un área de la investigación biomédica con un alto potencial para aplicaciones clínicas. Sin embargo, a pesar de los rápidos avances en este campo, la integración transgénica “*in vivo*” es todavía inviable porque las técnicas utilizadas hasta ahora para modificar el ADN a través del sistema de Repeticiones Palindrómicas Cortas y Regularmente Espaciadas (CRISPR/Cas9) son ineficaces (Naldini, 2015), especialmente para células que no se dividen, las cuales componen la mayor parte de los tejidos adultos. Esto supone una barrera para el descubrimiento de principios fundamentales de la biología y el desarrollo de tratamientos para el abordaje en las enfermedades que producen desórdenes genéticos (Cox, 2013).

En este estudio, basado en la tecnología CRISPR/Cas9, (Mali, 2014; Cong 2013) se desarrolla la técnica de Integración Dirigida Homóloga Independiente (HITI), la cual permite realizar en el ADN un “knock in” (Maresco, 2013; Auer, 2014) tanto en células que no se dividen como las que se dividen *in vitro* y lo más importante, también

in vivo. Como prueba de concepto, para demostrar su potencial terapéutico, se probó la eficacia de HITI en la mejora de la función visual, usando un modelo de rata con degeneración de la retina como consecuencia de la retinosis pigmentaria (RP). El método HITI confirmó en este estudio que se abren nuevas puertas en la investigación básica y en la edición génica dirigida.

La integración transgénica en un lugar específico, ocurre normalmente con la reparación de fragmentos cortos de ADN mediante la recombinación homóloga (SFHR) (Luchetti, 2014), que es ineficiente en células que no se dividen (Orthwein, 2015). Por el contrario, la reparación con recombinación no homóloga (NHEJ) es una vía de reparación para las células en división y en fases postmitóticas (Mali, 2013), por ello nuestro objetivo es este estudio, es desarrollar una vía de reparación del ADN llamada NHEJ (unión de extremos no homólogos), que repara errores del ADN uniendo los extremos de las hebras originales (Bétermier, 2014) en células que no están en división. A través de esta técnica de edición génica, se consigue colocar con éxito el ADN repara-

do en la localización precisa de células que no se dividen.

En primer lugar, nuestro equipo de investigación trabajó en la optimización de la maquinaria de reparación de la vía NHEJ (Auer, 2014) para el uso del sistema CRISPR/Cas9, que permite introducir ADN en localizaciones muy precisas del genoma tanto en células que se dividen como en las que no se dividen. Para ello, se creó un paquete genético de inserción especial, compuesto por ácidos nucleicos y un virus inerte, el cual se insertó en neuronas de ratones adultos (Figura 1) y cuyo objetivo era obtener una mejora de la maquinaria de reparación de la vía NHEJ para el uso del sistema CRISPR Cas9 y comprobar que la metodología HITI era efectiva *in vitro* en células que no se dividen con la generación de neuronas. El resultado fue que se desarrollaron las neuronas de los ratones con el gen modificado, tanto *in vivo* como *in vitro* tal y como podemos ver en las figuras 1 y 2.

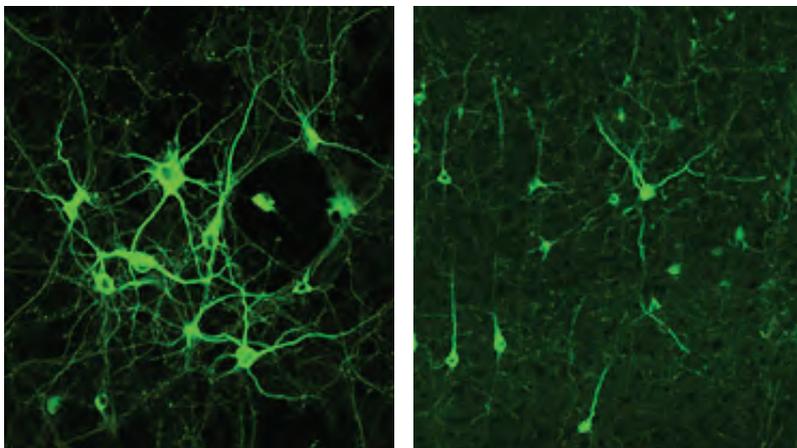


Figura 1. Imagen microscópica inmunofluorescente de neuronas primarias de ratón modificadas mediante HITI *in vitro*, donde se observan en verde las células que demuestran la eficacia de la técnica. Imagen cortesía de Suzuki y colaboradores, publicado en Nature 2016.

Figura 2. Imagen microscópica inmunofluorescente de neuronas primarias de ratón modificadas mediante HITI *in vivo*, donde se observan en verde las células que demuestran la eficacia de la técnica. Imagen cortesía de Suzuki y colaboradores, publicado en Nature 2016.

A partir de aquí, el siguiente objetivo fue constatar la posibilidad del uso de la técnica HITI en terapia génica *in vivo* y confirmar su posible potencial terapéutico. Para ello, en este estudio se ha utilizado, como prueba de concepto, la aplicación de la técnica en un modelo de rata con

La integración transgénica en un lugar específico, ocurre normalmente con la reparación de fragmentos cortos de ADN mediante la recombinación homóloga (SFHR) (Luchetti, 2014), que es ineficiente en células que no se dividen (Orthwein, 2015)

degeneración retiniana a causa de RP, con el fin de observar la función visual

Dicha enfermedad es una de las causas más comunes de la degeneración de la retina hereditaria que causa ceguera en humanos. La retina, es la capa de células sensibles a la luz que convierte los rayos de luz en impulsos eléctricos que llegan al nervio óptico donde son reconocidos por las imágenes que vemos. El desarrollo la RP comienza como consecuencia de la progresiva disfunción y muerte de las células de fotorreceptores de la retina y del epitelio pigmentario de la misma, se caracteriza por la presencia de depósitos de pigmento visibles por examen del fondo de ojo. La pérdida de la visión es lenta, comenzando por una visión nocturna disminuida y pérdida de la visión periférica (lateral). Con el tiempo, se produce ceguera. Algunos casos extremos pueden presentar una evolución rápida a lo largo de dos décadas, mientras que otros pueden tener una progresión lenta que no lleve a provocar ceguera total.

La prevalencia de la RP no sindrómica es de 1/4.000, aunque hay numerosas formas sindrómicas, siendo el síndrome de Usher la más frecuente de todas ellas. Hasta la fecha, se han identificado 54 genes/loci implicados en la RP no sindrómica (RP1, RP2, MERTK, entre otros). Actualmente no existe un tratamiento capaz de detener la evolución de la enfermedad o que permita recuperar la visión, por lo que el pronóstico es malo. La mayoría de las personas con RP es legalmente ciega muy precozmente con un campo visual de menos de 20 grados de diámetro.

Por tanto, se seleccionó la RP para este estudio por ser un problema social, que afecta gravemente a la población y que en numerosas ocasiones se produce como consecuencia de la mu-

tación de un solo gen, modelo ideal para poder aplicar la técnica HITI, es decir, es una enfermedad monogénica, que son aquellas que se manifiestan con rasgos genéticos que se transmiten dentro de familias de acuerdo con las leyes mendelianas de la herencia y son consecuencia de mutaciones producidas en la secuencia de bases del ADN de uno o ambos alelos de un único gen.

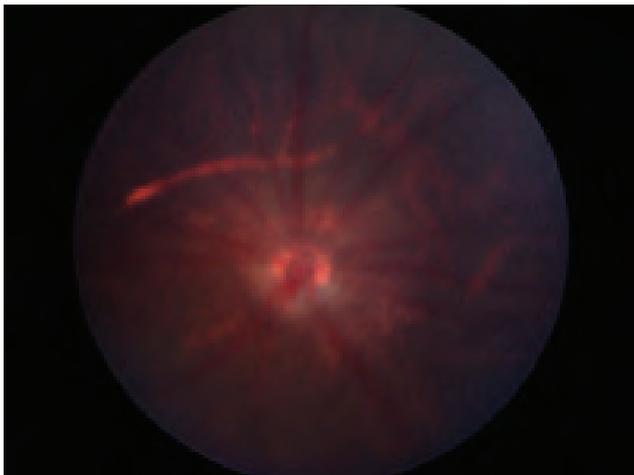


Figura 3. Imagen de fondo de ojo con el gen mutado de ratón, donde se observan las alteraciones de la retina.

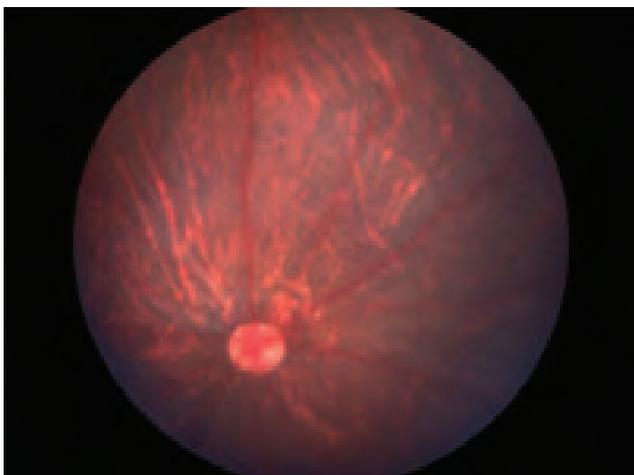


Figura 4. Imagen de fondo de ojo con el gen mutado y reparado de ratón, donde se observa la retina con menos alteraciones que en el ojo del ratón mutado y mayor similitud que el ojo del ratón normal.

Para ello, creamos un modelo de rata con degeneración retiniana producida por mutación en el gen *Mertk*, uno de los genes dañados en dicha enfermedad (D Cruz, 2000).

A través de la técnica HITI se insertó en el ojo de ratas de tres semanas de edad una copia correcta del gen *MERTK*. Los análisis realizados a di-

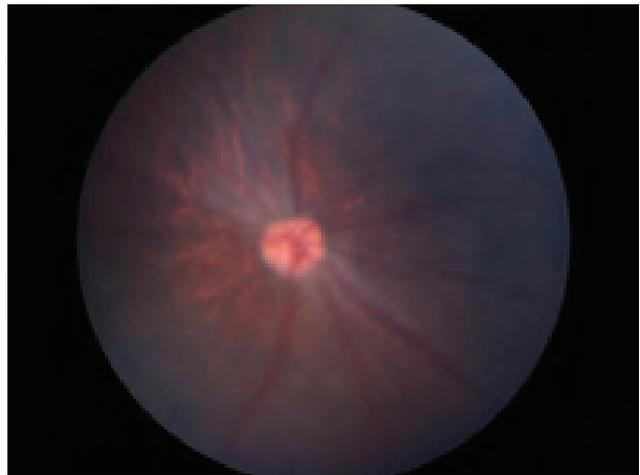


Figura 5. Imagen de fondo de ojo de rata normal, sin alteraciones retinianas.

chas ratas, pasadas cinco semanas de tratamiento, mostraron que éstas eran capaces de responder a la luz y superaron diferentes test que indicaban la curación de las células de su retina. Como se pueden ver en las figuras 3, 4 y 5 las imágenes del fondo de ojo y en la figura 6, en los cortes histológicos de la retina.

El resultado del experimento fue que las ratas ciegas mejoraron su visión, lo que indica el potencial de esta técnica para el tratamiento de enfermedades causadas por mutaciones monogénicas. Además, en este estudio también se observó que se puede incorporar ADN nuevo, mediante la inserción de un exón, en células que no se dividen con una eficacia diez veces superior a la técnica CRISPR/Cas 9 usada de forma aislada.

A pesar de los esperanzadores resultados, necesitamos mejorar la eficacia de la técnica porque la maquinaria de reparación endógena de las células es muy eficiente y es difícil conseguir la introducción de ADN exógeno con un porcentaje de eficacia alto. Por otro lado, existe otra limitación, ya que la maquinaria para introducir la técnica en las células, como hemos dicho anteriormente, es un virus inerte que se usa como vehículo y para entrar en las células necesita un receptor, algunas de nuestras células lo tienen y otras no, es decir, hay tropismo por algunas células. Para subsanar este problema, estamos desarrollando nuevas envolturas de virus más específicas para los receptores de las mismas.

A pesar de estas limitaciones, sobre las que estamos actualmente trabajando para mejo-

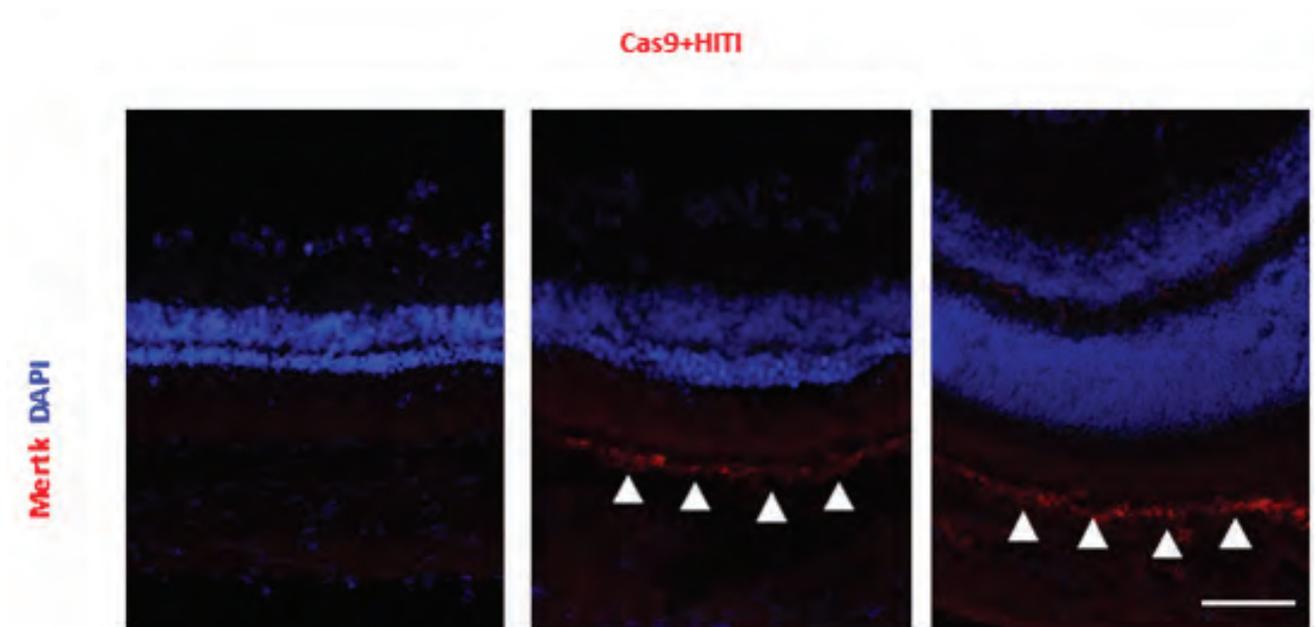


Figura 6. Cortes histológicos de la retina.

En la imagen de la izquierda, se observa el ojo con la mutación del gen *MERTK*, con una disminución del grosor de las capas de la retina. Ausencia de expresión de la proteína del gen modificado.

En la imagen central que corresponde al ojo donde se ha aplicado la técnica HITI, se observa, mayor grosor en las capas de la retina y tal y como señalan las flechas en rojo vemos expresada la proteína del gen modificado.

Imagen de la derecha. Ojo normal.

rar la técnica, podemos concluir que: el método HITI, establece nuevos avances para investigación básica y terapias génicas dirigidas, con la gran ventaja de que esta técnica HITI se puede adoptar para trabajar con cualquier sistema de ingeniería genética, no sólo con CRISPR/Cas 9.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Auer TO et al. Highly efficient CRISPR/Cas9-mediated knock-in in zebrafish by homology independent DNA repair. *Genome Res.* 2014.24,142–153.

Bétermier M et al. Is non-homologous end-joining really an inherently error-prone process?. *PLoS Genet.* 2014. 10, e1004086 .

Cong L et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science.* 2013.339,819–823.

Cox DBT et al. Therapeutic genome editing: prospects and challenges. *Nat. Med.* 2015. 21, 121–131.

D’Cruz, P Met al. Mutation of the receptor tyrosine kinase gene *Mertk* in the retinal dystrophic RCS rat. *Hum. Mol. Genet.* 2000. 9, 645–651.

Luchetti, A., Malgieri, A. & Sangiuolo, F. Small fragment homologous replacement (SFHR): sequence-specific modification of genomic DNA in eukaryotic cells by small DNA fragments. *Methods Mol. Biol.* 2014. 1114, 85–101.

Mali Pet al. RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science.* 2013.339, 823–826.

Maresca M et al. Obligate ligation-gated recombination (ObLiGaRe): custom-designed nuclease-mediated targeted integration through non homologous end joining. *Genome Res.* 2013. 23, 539–546.

Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature.* 2015. 526, 351–360.

Orthwein, A. et al. A mechanism for the suppression of homologous recombination in G1 cells. *Nature.* 2015. 528, 422–426.

FUENTE

Suzuki K, et al. In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. *Nature.* 2016 Dec 1;540(7631):144–149. doi: 10.1038/nature20565.

La incapacidad en el ámbito de la visión

Diego pardo. EJP Abogados.

I.- INTRODUCCIÓN

En el ámbito específico del derecho de la Seguridad Social, la incapacidad permanente supone un defecto o déficit productivo que tiene su origen en patologías cuyas secuelas imposibilitan, física o psíquicamente, la ejecución del trabajo. En estas circunstancias, se habilita un sistema de prestaciones compensadoras para evitar que la disminución del esfuerzo productivo conlleve una correlativa pérdida de ingresos económicos.

De este modo, el riesgo de invalidez, por la que el trabajador ve reducida o anulada su capacidad de trabajo, se encuentra cubierto por el Sistema de Seguridad Social en su doble modalidad: la contributiva, para aquellos trabajadores que hayan cotizado el tiempo exigido para acceder a la prestación; y la no contributiva, para beneficiarios carentes de rentas y que no tengan cubierta dicha cotización.

Como establece la Ley General de la Seguridad Social, la incapacidad es una circunstancia sobrevenida con posterioridad a la afiliación o al alta del trabajador en la Seguridad Social, derivada de reducciones anatómicas o funcionales graves que acontece cuando la persona se encuentra en edad de trabajar, produciendo, después de haber estado sometido al tratamiento prescrito, la disminución o anulación de la aptitud laboral de manera permanente. Para la determinación de la incapacidad se ha de valorar el estado de salud del interesado globalmente, por lo que han de ponderarse conjuntamente todas las lesiones, tanto las anteriores como las posteriores a la afiliación y alta.

A la situación de incapacidad permanente se puede acceder desde una situación de incapacidad temporal (lo que comúnmente se conoce como baja médica) o, excepcionalmente, desde una situación de alta (estando en activo).

En cuanto al primero de los supuestos, puede darse el caso de que se haya agotado el período máximo de Incapacidad Temporal, pudiendo ser el propio INSS quien, de oficio, proponga al trabajador para una incapacidad permanente. No obstante, no es necesario agotar ese período máximo de baja (un año prorrogable por seis meses más), sobre todo si tenemos en cuenta aquellos supuestos en que, antes de agotar el tiempo máximo indicado, ya se conoce que las lesiones son previsiblemente definitivas.

En lo que respecta a la posibilidad de acceder a una incapacidad permanente sin necesidad de estar en situación de baja o incapacidad temporal, a pesar de su carácter excepcional desde el punto de vista legal, a la práctica, y como consecuencia de la doctrina establecida por el Tribunal Supremo, ese criterio de excepcio-

nalidad se ha flexibilizado bastante, bien porque no se reúnan los requisitos para su devengo, bien porque por la razón que sea el trabajador decida la postergación del momento de someterse a tratamiento médico hasta el extremo de que su patología resulte irreversible, toda vez que es posible que un trabajador siga realizando su tarea

laboral hasta que la gravedad de su estado, con presentación de limitaciones funcionales o secuelas permanentes y de imposible tratamiento médico, le impida realizar su trabajo, o que por virtud de la súbita aparición de una enfermedad quede en una situación patológica definitiva, intratable e irreversible. La interpretación razonable, lógica, sistemática y finalista de la norma legal permite afirmar, si no se quiere llegar a una solución deshumanizada, que ello no significa cerrar las puertas de la Seguridad Social a aquellos trabajadores que, por motivos subjetivos, económicos o sociales, siguieron realizando su tarea laboral.

Por otro lado, no siempre es necesaria el alta médica, pues el trabajador puede seguir necesitando asistencia sanitaria aun después de que las lesiones se consideren definitivas, en cuyo caso la falta del alta no impide el nacimiento del derecho a la incapacidad permanente.

Por último, debe indicarse que una solicitud de invalidez permanente puede solicitarse siempre que no se haya cumplido la edad legal de jubilación. Eso significa que incluso puede accederse a ella desde una situación de jubilación anticipada. En este caso, de concederse la pensión de invalidez, habría que optar por la más favorable ya que, en principio, ambas pensiones son incompatibles.

II.- GRADOS DE INVALIDEZ PERMANENTE

Cuatro son las categorías o grados de invalidez permanente: la parcial, la total, la absoluta y la gran invalidez.

La primera de ellas, la parcial, es aquella que, sin alcanzar la calificación de total, ocasiona al trabajador una disminución en su trabajo no inferior al 33 %, pero que no le impide seguir desempeñando el mismo. No se trata de una pensión periódica, sino de una indemnización consistente en 24 mensualidades de la correspondiente base reguladora.

La total es aquella que incapacita para llevar a cabo las tareas propias de la profesión habitual, si bien no in-





capacita para otras actividades laborales o profesionales compatibles con las lesiones del trabajador. Se abona a razón de un 55 % de la base reguladora y se puede compaginar con un salario. Al alcanzar los 55 años, si no se está trabajando, es posible obtener un incremento del 20 % en dicha pensión.

La absoluta es aquella que incapacita para cualquier tipo de profesión u oficio, y se abona a razón de un 100 % de la base reguladora.

Por último, la gran invalidez es aquella que, además de suponer una incapacidad para el desempeño de cualquier trabajo, conlleva la necesidad, por parte del trabajador, de la asistencia de una tercera persona para llevar a cabo una o varias de las actividades básicas diarias (desplazamientos, comer, vestirse, asearse, etc...). Se abona a razón de un 100 % más un complemento que depende de una serie de variantes pero que, según dispone la ley, debe ser, mínimo, de un 45 % adicional. Esta es la única de las cuatro pensiones descritas que puede superar el límite cuantitativo máximo.

Para acceder a la invalidez permanente contributiva (nos centraremos en las tres que generan pensión, por ser la parcial bastante más residual), hay que diferenciar si el beneficiario es menor de 31 años o si tiene cumplida esa edad. En el primer caso, se exige tener cotizada una tercera parte del tiempo que va desde los 16 años hasta la fecha del hecho causante (que generalmente equivale a la fecha de solicitud de la invalidez). En el segundo caso, se requiere tener cotizado una cuarta parte del tiempo que va desde los 20 años hasta la fecha del hecho causante, con un mínimo genérico de cinco años, y teniendo que estar una quinta del período de cotización exigido dentro de los diez años inmediatamente anteriores al hecho causante.

En lo que respecta a la base que debe servir para el cálculo de la pensión, se deben tomar las bases de cotización (salario bruto) de los últimos 96 meses (ocho años), o del tiempo proporcional si, por razón de la edad, se exige legalmente un menor período de cotización para acceder a la invalidez permanente. De este modo, y a modo de ejemplo, si la base reguladora es de 1.000 € una invalidez total sería de 550 € la absoluta de 1.000 € y la gran invalidez, de un mínimo de 1.450 €

He dejado para lo último la pensión de invalidez no contributiva, que es la que puede obtenerse en el caso de no reunir los requisitos de cotización que se han expuesto para los supuestos de anteriores. Para acceder a ella hay

que tener reconocido un grado de minusvalía de, por lo menos, el 65 %, y asimismo no deben superarse los límites económicos por familia que se establecen anualmente en las leyes de acompañamiento del Estado.

III.- TRAMITACIÓN.

La gestión de una invalidez permanente puede iniciarse de varias formas: por iniciativa del propio trabajador, a instancias del INSS o de la Mutua que en cada caso tenga contratada la empresa para estas contingencias, o incluso por la propia empresa en la que el trabajador presta sus servicios.

Una vez iniciado el trámite administrativo con la presentación de la preceptiva solicitud, el interesado es citado por el servicio médico de evaluación de incapacidades del INSS (cambia el nombre según la Comunidad Autónoma), que es lo que coloquialmente se conoce como el Tribunal Médico, si bien en realidad se trata de un médico que, lejos de realizar pruebas o exámenes médicos, revisa la documentación aportada al expediente y realiza una serie de preguntas al trabajador.

Ese médico debe emitir un dictamen que servirá de base para que el funcionario tramitador del expediente dicte la correspondiente resolución aprobando o denegando la petición de invalidez.

Una vez recibida esta resolución inicial, de no estar conforme con su resultado, es posible interponer un primer recurso ante el propio INSS en el plazo de treinta días hábiles. Este recurso se denomina Reclamación Previa a la Vía Judicial, y como su propio nombre indica, es la antesala a la interponer una demanda judicial en reclamación de los derechos derivados de una incapacidad permanente.

Debe indicarse que la mayoría de estos recursos suelen ser desestimados, ya que su tramitación consiste en que el INSS revise su propia resolución, con lo que se erige en Juez y parte y, como es obvio, suele resultar complicado que contradiga su resolución inicial.

Una vez desestimado el anterior recurso, y en un nuevo plazo de treinta días hábiles, cabe la posibilidad de recurrir a la vía judicial, para lo que hay que interponer la preceptiva demanda ante la jurisdicción social quien, una vez admitida a trámite la citada demanda, debe señalar una fecha para la celebración del juicio.

El tiempo de resolución de un expediente que no llegue a la vía judicial puede reducirse a unos pocos meses, sin embargo, cuando se alcanza la vía judicial la cosa cambia, ya que la saturada agenda de los juzgados les obliga a realizar señalamientos, en ocasiones, bastante alejados en el tiempo.

El resultado de la Sentencia que se dicte en el procedimiento judicial puede ser objeto de recurso ante el Tribunal Superior de Justicia de la correspondiente Comunidad Autónoma. Ello significa que tanto el INSS

como el trabajador, en caso de no ver estimadas sus pretensiones, pueden impugnar una Sentencia cuya resolución definitiva, en estos casos, puede llegar a demorarse alrededor de un año o más.

No obstante todo lo anterior, no se trata de procedimientos de especial complejidad procedimental, sino que el obtener una más o menos rápida resolución definitiva depende de la estimación o no en vía administrativa, así como de los tiempos en que se muevan los diferentes órganos intervinientes.

IV.- LA INVALIDEZ PERMANENTE EN EL ÁMBITO DE LA BAJA VISIÓN Y DE LA CEGUERA.

Históricamente, los casos en que se ha promovido una invalidez permanente por razón de una grave deficiencia visual han sido bastante favorables a obtener un resultado positivo, sobre todo en los grados de absoluta y gran invalidez.

Aunque el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS) no ha sido el mayor aliado en estos casos, la gran mayoría de aquellos casos que han sido desestimados en la vía administrativa, luego han tenido favorable acogida en la vía judicial.

A pesar de la subjetividad y particularidad que atañe a cada caso, existen una serie de datos que ayudan a objetivar los criterios para la declaración de una invalidez por deficiencia visual.

Por un lado, destacar la existencia de un sistema de medición de la agudeza visual, la Escala de Wecker, la cual, a pesar de no ser vinculante a efectos legales, es la más utilizada por los médicos especialistas en la materia y por ello es la más popular en el ámbito judicial. Dicha escala, que mide la discapacidad visual global derivada de la agudeza visual, cruza los datos del ojo que al que llaman "sano" y los del "peor" para obtener un porcentaje en virtud del cual se encuadra la discapacidad visual dentro de un grado u otro de invalidez permanente, si bien no entra a valorar la gran invalidez.

Por otro lado, resulta en ocasiones recurrente, a título orientativo, el derogado Reglamento de Accidentes de Trabajo, en el cual se establece que cuando la agudeza de un ojo está al cincuenta por ciento, estando sin visión el otro, se entiende que estamos ante un caso de invalidez permanente absoluta, sin que ello suponga, en modo alguno, descartar otros muchos supuestos en los que se pueda calificar una situación visual de invalidez permanente absoluta.

Pero lo más definitivo ha sido la jurisprudencia que, desde hace ya bastante tiempo (por lo menos, desde la Sentencia de 12 de Junio de 1.990), ha venido estableciendo el Tribunal Supremo, y en tal sentido ha venido a significar que, cuando la agudeza visual es inferior a 0.1 (según la Escala de Wecker) en ambos ojos, y sin perjuicio de que pueda concurrir alguna otra patología (visual o no), se entiende que estamos ante una

situación de ceguera legal, lo cual es equiparable a una gran invalidez.

Esta doctrina ha sido recientemente recopilada y ampliada por otras dos Sentencias del Tribunal Supremo, una de 3 de Marzo de 2.014 y otra de 10 de Febrero de 2.015. A tal respecto, estas resoluciones, además de otras muchas cuestiones, viene a abordar algo tan importante como es la objetivación de la ceguera legal como tributaria de una Gran Invalidez, sin necesidad de entrar a valorar otros aspectos de carácter subjetivo, y sin importar si el gran inválido tiene un cierto nivel de adaptación a la enfermedad y sus circunstancias o incluso si se halla trabajando o lo ha hecho hasta fecha reciente.

Además, y a pesar de lo que los Letrados del INSS insisten en mantener ante los Juzgados, el criterio del Tribunal Supremo respecto de la ceguera legal no se ciñe exclusivamente a los casos que derivan de una deficiente agudeza visual, sino que es extensible a todos aquellos supuestos de restricción visual que sean equiparables funcionalmente a la ceguera.

Y es que a pesar de que el Tribunal Supremo determina de forma objetiva qué parámetros de agudeza visual considera que deben ser tributarios de la calificación de ceguera legal, nada impide (y en la práctica así sucede) que una ceguera pueda venir determinada por una grave restricción del campo visual, como sucede habitualmente en los casos derivados de Retinosis Pigmentaria.

Aunque no viene establecido por el Tribunal Supremo, no son pocos los Tribunales Superiores de Justicia que consideran que cuando un campo visual está por debajo de los 10º centrales, la capacidad visual es tan reducida que estamos ante una situación calificable, normalmente, de ceguera legal (se entiende que hay una restricción visual superior al 90 %).

Así pues, para concluir, indicar que en la actualidad las herramientas legales y jurisprudenciales de que disponemos en el ámbito de la incapacidad permanente en supuestos de baja visión o ceguera están bastante bien definidos, siendo muy factible la obtención de una declaración de invalidez permanente absoluta o gran invalidez, sobre todo en aquellos supuestos de baja visión o ceguera legal, progresiva o sobrevinida con posterioridad a la actividad laboral o profesional.



Rimando con la RP

¿Y qué le pasa en los ojos? me pregunta cabizbaja doña Clara.
Verá, padezco Retinosis Pigmentaria, una enfermedad muy rara.
¡Y tan rara! pues vio el alfiler que me cayó en el suelo
y sin embargo, rara es la vez que Vd. salude a la Consuelo.

Así es, a veces apreciamos una paloma que revolotea alejada
y a menudo no vemos lo que hay a un palmo de nuestra mirada.
Si me permite, le explicaré esta enfermedad muy sencillamente,
y no padezca, pues mi deseo es no calentarle mucho la mente.

Preste atención, doña Clara, en el fondo del ojo está la retina,
donde viven miles de células que forman una delicada cortina.
Las llamadas células fotorreceptoras, tienen una gran misión
pues participan del proceso de transformar la luz en visión.

Las células, conos y bastones, tienen una importancia capital.
Los conos, encargados de los colores y de la visión central;
los bastones, se encargan de la oscuridad y del campo visual,
ambos culpables de los golpes que nos damos de forma usual.

En visión normal este tipo de células tienen una gran función
pero, en nuestras retinas, se produce una enorme degeneración
y las mismas, reciben instrucciones para destruirse sin más,
tocándonos las narices a los afectados y también a los demás.

Se ha quedado perpleja, doña Clara. Si quiere, deme su opinión.
Pues, no sé, mi pregunta sería ¿no existe ninguna operación?
La respuesta, a día de hoy, es que no, ni tampoco medicación,
sin embargo, depositamos gran esperanza en la investigación.

Los investigadores están luchando con esas células traviesas
pero, pasados más de 25 años de duros estudios, ni por esas.
Sin embargo, nosotros no perdemos la esperanza y paciencia
ya que, de toda la vida, confiamos plenamente en la ciencia.

Vecino, he oído sus explicaciones y le tengo más admiración
pues nunca demuestra lo que padece y sí una gran superación.
Le estoy muy agradecido por escucharme con delicada atención
y para que esté más informada, le entrego la Revista Visión.

ACTIVIDADES ASOCIACIÓN DE ANDALUCÍA



Intervención del Doctor D. Juan Ramón Martínez Morales.

Jornada Informativa sobre Investigación en Retinosis Pigmentaria

El pasado 26 de Noviembre de 2016 celebramos, como viene siendo habitual, nuestra Jornada Informativa sobre Avances en Investigación en Retinosis Pigmentaria en el espacio del salón de actos del Pabellón ONCE, en la Isla de la Cartuja. En esta ocasión, tuvimos la oportunidad de contar con el patrocinio de La Obra Social de La Caixa.

En primer lugar tuvo lugar la intervención de Dña. Nuria García Jurado, responsable del Departamento de Cultura y Deportes de la Delegación Territorial de la ONCE en Andalucía, que destacó el servicio que desde este ámbito se presta a sus afiliados.

Posteriormente intervino el Doctor D. Juan Ramón Martínez Morales, investigador principal del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, que expuso de forma amena y participativa la ponencia: "Análisis sistémico de la red génica de especificación y mantenimiento del epitelio pigmentario: hacia nuevas terapias para la Retinosis Pigmentaria".

Desde este espacio no queremos dejar pasar la oportunidad de agradecer tanto a los ponentes por su labor de difusión y su aportación al estudio de la retinosis pigmentaria y otras enfermedades de la retina, como a nuestros asociados por su asistencia y su valiosa colaboración.

La Asociación Andaluza presente en el Día Mundial de las Enfermedades Raras

La Asociación Andaluza de Retinosis Pigmentaria asistió al acto organizado por FEDER, que tuvo

lugar el día 13 de Marzo de 2017 en el Parlamento de Andalucía, en el marco de la celebración del Día Mundial de las Enfermedades Raras. En este acto se dieron cita numerosas entidades del tejido asociativo andaluz, así como destacados representantes del Gobierno local y autonómico.

Las intervenciones de los representantes de las asociaciones en el acto, apuntaban a la necesidad de impulsar la investigación en este tipo de patologías, pese a la carencia de incentivos y el poco interés comercial debido a la baja prevalencia en la población general que señala a las enfermedades raras.



Dña. María José Sánchez Rubio, Consejera de Igualdad y Políticas Sociales junto a representantes de la Asociación.

Desde la organización se defendió que, "la investigación en enfermedades poco frecuentes permitiría ir más allá de la perspectiva sanitaria" y, "el disponer de evidencias científicas relativas a la mejora de la calidad de vida de las personas con ER", favorece la optimización de sus capacidades y la mejora de sus habilidades personales y sociales.

Por su parte, el consejero de Salud, D. Aquilino Alonso, y la consejera de Igualdad y Políticas Sociales, Dña. María José Sánchez Rubio, reafirmaron el compromiso de la Junta para garantizar la equidad en el acceso a los avances que se generen.

Audifacio Reyes Falder
Presidente

Pérdida de nuestro querido Fausto

Desde la Asociación Aragonesa de Retinosis Pigmentaria, queremos manifestar nuestro más profundo dolor por la muerte de nuestro querido amigo Fausto Torio.

Tras más de veinte años de conocerlo y tratarlo, solo puedo decir que, para mí fue un lujo conocerlo. Hombre culto, elocuente, de brillante conversación, que nos hacía pasar veladas deliciosas. Pero lo más importante para todos nosotros, fue

su total entrega a la Federación y cómo aportó todos sus conocimientos para el buen funcionamiento de esta.

Querido Fausto: te has ido, pero vivirás en nuestro recuerdo. Porque vuelvo a reiterarte que fue maravilloso conocerte y que hayas formado parte de nuestras vidas.

Saludos. Maite

Asamblea General



La Asociación de Afectados por Retinosis Pigmentaria de la Comunidad Canaria celebró, en las instalaciones de la ONCE de Las Palmas de Gran Canaria, varios eventos

en el mes de marzo, con la finalidad de acercarse a los nuevos socios y socias y celebrar la asamblea general anual.

Estos encuentros de acercamiento de nuevos socios y socias, tenían dos objetivos claramente diferenciados: Conocer los objetivos, el funcionamiento y las actividades de la asociación y, por otro lado, respondernos al "¿hacia dónde vamos?"; proponiendo y reflexionando sobre nuevas líneas de trabajo y de acción.

Como cada año, se convoca la asamblea anual, presentando la memoria anual y proyectando nuevos actos y gestiones para 2017.

Este año se celebra el Año de La Retina, en la que nuestra asociación desea sumarse a todos los eventos que se realizan a nivel nacional, proyectando próximos actos.

Un gallego en el corazón de la retinosis manchega

Permítame, estimado lector, que dedique hoy mi columna a la figura de nuestro gallego más admirado: Fausto Torio, y que hoy no se incida en nuestra labor cotidiana sino en glosar la memoria de este gran hombre que nos ha dejado. Para el neófito, debe saberse que la Retinosis nacional le debe mucho a este hombre, cuyo afán fue hacer grande la Federación y que luchó para que nadie se sintiese desplazado en las reuniones de Federación en Madrid.

Siempre conciliador, Torio acogió con cariño a nuestro Presidente Fundador desde nuestras primeras andaduras en FARPE. Personalmente, le recuerdo con ese verbo florido, dispuesto a agradar con la sonrisa en sus labios. Hombre erudito, con gran formación académica, hizo "buenas migas" en las reuniones de la Federación con nuestro señor Gómez, compartiendo aficiones literarias, prueba de lo cual, en casa tenemos el poema "Manchego" que le dedicó en el homenaje que FARPE rindió a

mi padre en Valencia el día 15 de Junio de 2007, tras el infarto que dejó herido de muerte a nuestro Gómez.

La sintonía entre ellos era tal que, sin poder verse, ya que los dos habían perdido completamente la visión, me impresionaba en gran medida, puesto que sus caracteres se complementaban y constituían un todo que me impulsaba a seguir ayudando desde la sombra, para que la figura de mi padre y fundador no desmereciese con las demás figuras responsables de las distintas asociaciones de España.

Tras la muerte de mi padre, y al retomar su labor y decidirme a seguir sus pasos, encontré en Fausto un báculo imprescindible para seguir en la brecha. Ocupé distintos cargos a nivel nacional, encontrando en su persona a un aliado con el cual

siempre podía contar. No dudó en cruzar España para estar en uno de mis actos en Albacete y darme así su espaldarazo público a mi persona, respaldándome con su presencia y con ese desparpajo que siempre le caracterizaba.

En pocas ocasiones perdió ante mí su compostura y yo estaba convencida que nuestro Fausto nos duraría más de lo que ha sido. La enfermedad cruel y traicionera te priva de los bienes más preciados y en nuestro caso, Fausto, has dejado huérfana no solo a la Retinosis Nacional sino también a ese trocito de España que tanto te aprecia.

Amigo Fausto, allá donde estés, que me consta que estarás con tu Gómez, guía nuestros pasos y no nos dejes, porque ese trocito de cielo que tanto ansiabais Gómez y tú, ya lo estáis disfrutando.

La paternidad de un invidente.

Es indudable que la ceguera acarrea grandes dificultades en nuestro día a día. Soy afectado de una retinosis pigmentaria bastante agresiva que provocó mi pérdida visual en pocos años y antes de cumplir la treintena de edad. A pesar de ello, me considero una persona enormemente feliz, siempre he contado con el apoyo de mi mujer para afrontar todas aquellas dificultades que la ceguera pone en nuestro camino, convirtiéndolo en retos y consiguiendo satisfacciones.

Con el paso de los años, un instinto fue apareciendo en nuestras vidas, tomamos la decisión más importante que un ser humano pueda tomar, decidimos formar una familia. Uno de mis temores fue que pudiese dejar en herencia a mis hijos una retinosis, por lo que procedimos a hacernos un estudio genético, el cual descartó la probabilidad de que nuestros pequeños padecieran dicha enfermedad.

Durante el embarazo, los especialistas se sorprendían cuando en los primeros meses de gestación, les indicaba donde colocar su ecógrafo para escuchar al bebé, creían imposible que pudiese oír un corazón tan minúsculo, y su sorpresa era mayor al confirmar que en el punto indicado latía el corazón de mi pequeña.

Cada mañana rastreaba la barriga de mi mujer en busca de ese latido rápido y tenue, tras descubrirlo, la futura mamá sonreía e impaciente, me ofrecía su mano para que replicase en ella aquel virtuoso ritmo.

La casa tuvo algunos cambios, la decoración del cuarto del bebé y la colocación rigurosa de todo lo

necesario para sus cuidados la hicimos con tiempo suficiente para que yo pudiese adaptarme y memorizar la situación de cada cosa. Me surgieron muchos miedos como padre conociendo mis limitaciones y fueron innumerables las conversaciones de pareja donde buscábamos los posibles trucos a todas aquellas situaciones a las que me tendría que enfrentar.

Con paciencia, antes o después, encontrábamos una solución a cada problema. Por ejemplo, la preparación de un biberón puede ser francamente difícil cuando no hay forma de saber con exactitud la cantidad de líquido que se vierte en un recipiente, este problema, como otros muchos que parecen de fácil solución, no lo es. Pero os diré que encontramos la forma de preparar el biberón con los mililitros exactos en cada momento.

Lo que sí puedo contaros es que la primera vez que sostuve a mi bebé en brazos una cascada de emociones recorrió mi cuerpo, un sentimiento que las palabras no llegan a describir se hundió en lo más profundo de mi corazón. A la vez llorando y riendo de alegría desmedida, le entregué mi vida y me prometí estar siempre a su lado. Por supuesto que cada día es un reto, y que necesito ayuda para muchas cosas, pero cuando jugamos, me abraza, se ríe a carcajadas, dice papá en mitad de la noche para que la calme o simplemente le de agua, el tiempo se detiene y mi mundo gira en torno a ella, un mundo en el cual, la ceguera resta muy poco y mi hija suma y suma a medida que crece.

Por Jesús Matarranz Peñas.

Noticias de Cataluña

En el mes de diciembre, como viene siendo habitual, se organizó una conferencia científica en la Delegación Territorial de la ONCE Cataluña. Los temas y ponentes fueron:

Dra. Esther Pomares, responsable del Departamento de Genética del Instituto de Microcirugía Ocular (IMO), con la ponencia: "Heterogeneidad genética en las Distrofias de Retina: retos en el diagnóstico molecular".

La doctora Pomares nos habló sobre los avances del diagnóstico genético y la importancia de dicho diagnóstico para el posible futuro tratamiento mediante terapia génica.

Dra. Anniken Burés, Departamento de Retina Médica y de Uveítis e Inflamación Intraocular del IMO, con la ponencia: "Novedades en el campo de la visión artificial".

La doctora Burés hizo un recorrido de las terapias que se han utilizado a lo largo de la historia para tratar distrofias de la retina hasta llegar a la visión artificial. Explicó el estado actual de esta técnica, sus limitaciones y las posibilidades de futuro. La doctora también nos avanzó que en el próximo mes de enero del año 2017 el IMO realizaría el primer implante con el prototipo Iris II, que según informa el propio Instituto ya se ha efectuado.



El día 28 de Febrero, coincidiendo con el Día Mundial de las Enfermedades Raras, asistimos a las jornadas organizadas por la Plataforma de Enfermedades Raras que tuvo lugar en Hospital San Juan de Dios de Barcelona. En estas jornadas participaron autoridades sanitarias, responsables hospitalarios y pacientes, con el objetivo de poner en común

las necesidades y la planificación futura del diagnóstico y seguimiento de estas enfermedades raras.



Viajes con Fausto

De todos es sabido que Fausto disfrutaba viajando, pero ¡caray!, el destino quiso que emprendieras un viaje, desgraciadamente, sin retorno.

Podría hablar largo y tendido de las muchas reuniones en Madrid, en pro de nuestras patologías de retina, pero voy a ceñirme a los viajes de convivencia que realizamos el grupo de FARPE a través del IMSERSO.

En estos viajes, conocí la personalidad de este gran hombre, ya que convivir con él más de 12 horas dan para mucho.

Encontraremos a faltar tus frases filosóficas, llenas de buen humor. Tus amplios conocimientos sobre los lugares que visitábamos, dejando alguna vez en evidencia a los guías. Tu modestia al compartir las comidas, "servirme lo que buena mente queráis". Te cogías del brazo del primero que te lo tendía. Eras participativo, contando tus batallitas de juventud, chistes o cantando.

¡Qué horas y días tan felices nos has dado amigo Fausto! Es una pena que sólo hable de ti por unos viajes, pero éstos me han servido para sacar las esencias de una gran persona, es decir: Culta, trabajadora, dispuesta, honesta, amable, simpática y con un gran corazón... que al final te ha jugado una mala pasada.

Fausto, continúa viajando y se feliz. Nosotros, no sabemos cuándo, pero nos uniremos a ti algún día para seguir disfrutando del mismo.

Informamos y compartimos

Continuando con la buena costumbre de ofrecer charlas informativas a nuestros socios, los días 15 y 17 de noviembre, se ofrecieron sendas charlas en Valencia y Alicante, con el título: "Estado actual y retos de los implantes visuales"; ofrecidas por el Dr. Eduardo Fernández Jover, Catedrático de Biología Celular, Director del Grupo de Neuroingeniería Biomédica, Director de la Cátedra de Investigación en Retinosis Pigmentaria Bidons Egara y Subdirector del Departamento de Histología y Anatomía de la Universidad Miguel Hernández de Elche.



Mientras que el 7 de abril tuvimos la charla: "Técnica HITI. El futuro de la terapia para enfermedades monogénicas."; ofrecida por el Dr. Jerónimo Lajara Blesa, Oftalmólogo Investigador Principal de GIMCIVI (Grupo de Investigación Multidisciplinar en Ciencias de la Visión), Decano de Ciencias de la Salud de UCAM. Para lo que contamos con la colaboración del Hospital La Fe de Valencia.

Pero como no todo puede ser información, también tuvimos nuestra tradicional comida de Navidad, donde tuvimos ocasión de reunirnos una vez más a renovar amistades y compartir momentos.

Con todo, la noticia más importante, para nosotros, es que la que ha sido Trabajadora Social de nuestra Asociación durante tantos años, por no decir desde siempre, Francisca Lon "Paquita", se nos jubila.

Querida amiga:

Te jubilas, pero no te vas.

Han ido pasando los años y con ellos muchas cosas. Hemos ido creciendo como Asociación de afectados por una patología algo desconocida por la inmensa mayoría de la gente.

Empezaste siendo una Trabajadora Social en prácticas. Desde ese momento, nos fuiste cono-

ciendo poco a poco, uno a uno. Si hay algo que te ha caracterizado, es eso: la gran implicación tuya a nivel personal con cada uno de nosotros. Y éste ha sido uno de los secretos de nuestro crecimiento.

A ti, a tu trabajo, le debemos tantas cosas.

Gracias a ello, hemos ido consolidando nuestra economía, nuestro lugar en el ámbito sanitario, científico, social. Pero, sobre todo, has contribuido en gran medida a que seamos, lo que ahora somos, una gran familia. A que sintamos a la Asociación, como nuestra segunda casa.

Todo ello pasa por una labor de amparo, de acogida, de mano tendida ante un diagnóstico y un proceso difíciles de asumir...cruel en muchas ocasiones.

Todos los que hemos oído tus palabras, tus consejos, tus iniciativas, nos hemos sentido reconfortados, animados a seguir luchando por mejorar nuestra calidad de vida.

Nunca te ha importado dedicar horas fuera del trabajo para que nuestros proyectos salieran adelante ya que todo ello lo has hecho tuyo.

Va a ser difícil llegar al despacho y no encontrarte, no oírte protestar o reír, no discutir, no compartir confidencias personales.

Aquí, no hay ni un adiós ni un hasta luego. Sólo existe un "suma y sigue". Seguimos sumando contigo.

Te queremos, te diría muchas más cosas... por suerte te las puedo seguir diciendo, porque sólo te jubilas.



XV congreso de la Sociedad Extremeña de Oftalmología: presentación del protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con distrofias hereditarias de retina y coroides.



El pasado 25 de Noviembre tuvo lugar la presentación, en el Cortijo de Santa Cruz, sede del XV Congreso regional de la Sociedad Extremeña de Oftalmología (SEOF), del “Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con distrofias retinianas y coroides hereditarias” ya aprobado y respaldado por el Servicio Extremeño de Salud (SES). Ya en la presentación del acto, y en representación del Consejero de Salud, el Dr. Ceciliano Rubio Franco, Director Gerente del SES remarcó la importancia de la presentación de la guía en el congreso.

La presentación tuvo lugar en la Mesa II: Innovación en Retina, moderada por la Dra. Sánchez de la Morena, Jefe de Servicio de Oftalmología y responsable de la Sección de Retina del Hospital de Mérida, y en la que actuaban como ponentes el Dr. Francisco Espejo, de la unidad de Oncología oftalmológica del Hospital Virgen Macarena de Sevilla,

que nos mostró su excelencia quirúrgica en los videos de su ponencia “Novedades en el diagnóstico de imagen. Aplicaciones clínicas”. Posteriormente intervino el Dr. González González, de la Sección de retina del Servicio de Oftalmología del Hospital Perpetuo Socorro de Badajoz, que expuso las “Novedades en técnicas quirúrgicas”. Posteriormente, el Dr. Fernández-Burriel, de la Unidad de Genética del Hospital de Mérida, presentó el protocolo y desmenuzó algunos de los aspectos del mismo junto con algunos ejemplos de los logros conseguidos gracias a la aplicación de dicho protocolo en algunos pacientes y a la inestimable colaboración y el buen hacer de los oftalmólogos de los servicios implicados. Mostró por ello su agradecimiento por la labor realizada durante la elaboración de dicho protocolo. Así mismo, agradeció a los Organizadores del Congreso, la Dra. Calzado del Servicio de Oftalmología de Don Benito y al Dr. José Luis Cotallo de Cáceres, Presidente de la SEOF, y a la Dra. Sánchez de La Morena moderadora de la mesa, el haber tenido la deferencia de invitarle a presentar dicho protocolo. Se instó a los presentes a utilizarlo y presentar ante la comisión de trabajo todas las dudas y mejoras que creyeran oportunas, ya que dicho protocolo, como todos, puede ir y de hecho irá variando y será mejorado con su uso y el avance de los conocimientos científicos.

Dicho protocolo ya se encontraba albergado desde esa misma mañana, por orden de la Dirección General de Servicios Asistenciales, en la página web interna del SES (Portal del SES). Exactamente dentro del gestor documental, bajo el epígrafe 02 “Programas, Protocolos y Guías Clínicas”, a disposición de todos los facultativos que lo necesitaran.

En dicho sitio web, se encuentran los cuatro documentos que dan cuerpo a dicho protocolo. El primero es un algoritmo de trabajo, donde se exponen de forma sintética los pasos a dar en el caso de sospecha de dicha patología en un paciente atendido en cualquier centro sanitario perteneciente al SES. El segundo documento es, donde se recogen los datos que deben ser recabados por los servicios de Genética y Oftalmología referentes a la patología del paciente para facilitar su caracterización y, en la medida de lo posible, su orientación diagnóstica, principalmente distinción entre patologías maculares y difusas, distrofias de conos-bastones, retinopatías sindrómicas, etc. El tercer documento es el consentimiento informado que deben firmar los pacientes y familiares en la consulta de Genética para poder realizarse el estudio molecular. El cuarto documento es el protocolo, explicado paso a paso para su posterior desarrollo. Este documento se basa en los primeros documentos elaborados

por EsRetNet (Red española de Retina) para el estudio de estos pacientes, modificado y corregido por los integrantes del grupo de trabajo para la elaboración del protocolo:

Dra. Ana Isabel Sánchez de la Morena. Servicio de Oftalmología. Hospital de Mérida.

Dra. Elena Rodríguez Neila. Servicio de Oftalmología. Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres.

Dr. Fernando González González. Servicio de Oftalmología. Hospital Infanta Cristina de Badajoz.

Dr. Máximo Vicente Guillén Sánchez. Servicio de Neurofisiología. Hospital Infanta Cristina de Badajoz.

Dr. Enrique Galán Gómez. Unidad de Genética Clínica. Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil / Perpetuo Socorro de Badajoz

Dr. Miguel Fernández-Burriel Tercero. Unidad de Genética. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida.

Con la Coordinación de D Francisco Javier Félix Redondo, del Servicio de Procesos Asistenciales de la Dirección General de Asistencia Sanitaria.

Nuevo 'look', nuevo nombre, nuevo impulso



RETIMUR actualiza su imagen e incrementa su actividad para ponerse al alcance todos los afectados de retina de la Región de Murcia.

El colectivo amplía su jornada anual a toda una semana en la que visitará los hospitales y universidades de la Comunidad para sumarse a la celebración del Año de la Retina

La Asociación de Afectados de la Retina de la Región de Murcia pasa a llamarse Asociación Retina Murcia, aunque mantiene su acrónimo RETIMUR. Además, la actualización de su imagen también pasa por la presentación de un nuevo logotipo que pretende ser más moderno y llamativo, a la vez que sencillo. Estos cambios persiguen dar un nuevo impulso a la asociación, con el fin de darse a conocer más y ponerse al alcance de todos los profesionales y afectados por enfermedades de la retina de la Región y ofrecerles la ayuda que precisen en casa caso

La fuerte apuesta de RETIMUR da un paso importante al sumarse a la celebración del Año Nacional de la Retina, con la organización de su primera Semana de la Retina. El acto central es la VI Jornada Retina Murcia que, en esta ocasión, se desarrolla en el Colegio del Paseo Rosales de Molina de Segura el próximo sábado 13 de mayo, en se-

sión de mañana y tarde, aunque durante los días previos, el colectivo visitará varias facultades de las universidades de la Región y varios hospitales para impartir charlas sobre los aspectos clínicos y científicos de las enfermedades de la retina.

La cita principal del sábado 13 de mayo se inicia con la conferencia sobre 'Investigación en Retina', impartida por el doctor Jerónimo Lajara, decano de la Facultad de Ciencias de la Salud, vicedecano del Grado de Medicina de la Universidad Católica de Murcia y director de la cátedra de Ciencias de la Visión en dicha Universidad. Se da la circunstancia de que Lajara integra un equipo de la UCAM que ha participado en la investigación que lidera el prestigioso científico Juan Carlos Izpisua, que ha conseguido grandes avances para corregir las mutaciones que provocan la retinosis pigmentaria, la principal causa de ceguera hereditaria en el mundo.

La jornada también aborda la importancia del mundo asociativo para impulsar la investigación, así como los derechos sociales de las personas afectadas y sus familias. Y lo hace en una mesa redonda en la que intervienen el director técnico del Observatorio de Enfermedades Raras y profesor

Asociaciones

Murcia

de la Universidad de Almería, Antonio Miguel Bañón; el presidente de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), Juan Carrión; y el técnico de la concejalía de Participación Ciudadana del ayuntamiento de Molina de Segura, Juan Francisco García Saorín.

La mañana culmina con la ponencia sobre nuevas lentes intraoculares para pacientes con degeneración macular, a cargo del catedrático y director del Laboratorio de Óptica de la Universidad de Murcia, el doctor Pablo Artal.

Tras la comida, se celebran dos charlas que pueden servir a los afectados en su día a día. La primera aborda los efectos de la alimentación en la visión y la imparte la directora de la Unidad de Investigación Oftalmológica 'Santiago Grisolla', la doctora María Dolores Pinazo. Por último, el especialista en accesibilidad Ramón Corominas, muestra las ventajas que ofrecen las nuevas tecnologías a las personas con baja visión.

Las Jornadas Retina Murcia están declaradas de Interés Científico Sanitario regional y son un foro de encuentro de científicos, estudiantes y profesionales de la retina.

Además, la actividad de RETIMUR en el primer trimestre del año ha sido tan frenética, como de costumbre en los últimos años. El año comenzó con la asistencia a las Jornadas de Enfermedades Raras e Investigación organizadas por la consejería de Sanidad. También participó la asociación en la Feria de Voluntariado de la Universidad Católica San Antonio (UCAM) en el paseo Alfonso X El Sabio, donde instaló la librería solidaria del colectivo. Se ha impartido una conferencia en una ponencia en la III Jornada Regional de Enfermedades Raras, celebrada en Molina de Segura. El colectivo estuvo presente en la entrega de premios de FEDER en Madrid, en la que se le otorgó un premio a la Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades por la edición de la Guía de Valoración de la discapacidad de enfermedades raras, en la que se recoge la Retinosis Pigmentaria. Se instaló una caseta informativa por el Día Mundial del Glaucoma en la plaza Santo Domingo de Murcia. Y RETIMUR también se sumó con un stand a Expomed Salud, la Feria de la Vida Saludable del Mediterráneo que se desarrolló en el recinto ferial de Ifepa en Torre Pacheco.



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**

Revisión bibliográfica

Tratamientos farmacológicos

Un equipo anglo-americano, liderado por el Dr. Coffey del Instituto de Oftalmología del University College de Londres, ha realizado un estudio "in vitro" con células del epitelio pigmentario obtenidas de células pluripotentes inducidas (iPSC) obtenidas de fibroblastos (Ramsden y cols, 2017). Han estudiado la efectividad de dos fármacos (G418 y PTC124), utilizados para restaurar la lectura en mutaciones que producen terminación de cadena, en este caso en el gen MERTK. Se demostró que al menos PTC124 fue capaz de restaurar la actividad de la MERTK significativamente, aunque a un nivel bajo. Además, estos estudios confirman la utilidad del uso de las células derivadas de iPSC como modelo para el estudio de la patogénesis y el tratamiento en estas enfermedades.

Un nuevo estudio dirigido por el Dr. De la Rosa del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC en Madrid, ha iniciado una búsqueda de moléculas que sirvan de inhibidores de GSK-3 (Marchena y cols, 2017), que actuarían como neuroprotectores y posibles agentes protectores de la retina. Hasta ahora usando una aproximación químico-genética, se han seleccionado diversas moléculas con dicha actividad, con mayor o menor potencia y capacidad de unión a GSK-3, y que abren una nueva vía de tratamiento o más bien modificación de la evolución de la enfermedad.

También un equipo chino-americano dirigido por el Dr. Hsiao de la Facultad de Medicina de Taipéi (Taiwán, China Nacionalista), ha probado también la utilidad como protector de la retina del crisofanol, principio activo obtenido de las semillas de *Cassia* spp, hierba que se utiliza en medicina tradicional en Asia para tratar determinadas enfermedades oculares (Lin y cols, 2017). El modelo usado para el estudio fue un ratón con RP obtenido por tratamiento con el agente mutagénico Metil-nitroso-Urea (MNU). El crisofanol mostró un efecto protector sobre el efecto de degeneración retiniana producida por la MNU en los ratones, mediante el uso de RERG, OCT y análisis inmunohistoquímico de las opsinas y rodopsinas. Se observó que el tratamiento con crisofanol inhibe la formación de proteínas implicadas en la muerte celular (apoptosis), disminuyendo por tanto la

muerte de los fotorreceptores, mejora la inflamación de la glía (gliosis reactiva), y disminuye la acción de las metaloproteasas implicadas encargadas de la destrucción del tejido de sostén. Todos estos datos sugieren la posibilidad de su uso para el tratamiento o mejora de los síntomas y la evolución de las DR.

Un estudio conjunto Hispano-Irlandés dirigido por el Dr. Nicolás Cuenca de la Universidad de Alicante y el Dr. Cotter del University College de Cork, ha estudiado el efecto neuroprotector de un análogo sintético de la progesterona, el Norgestrel sobre la retina (Roche y cols, 2016). Estudios anteriores de este grupo habían demostrado dicho efecto neuroprotector, pero quedaba por dilucidar el mecanismo. Este estudio, realizado sobre tejido de ratones modelo de RP rd10, ha revelado que la actuación del Norgestrel se produce a dos niveles: por un lado, disminuyendo la actividad dañina pro-inflamatoria de la microglía y por otro; multiplicando la actividad hasta mil veces de la vía protectora de señalización conocida como Fractalkine-CX3CR1, que también modula la acción tóxica de la microglía. En conjunto estos efectos demuestran una posible aplicación como modulador de la enfermedad para este fármaco.



También, un equipo de la Universidad de Tohoku en Sendai (Japón) y liderado por el Dr. Abe, ha probado el uso de un dispositivo hecho a base de polímeros para la liberación sostenida de

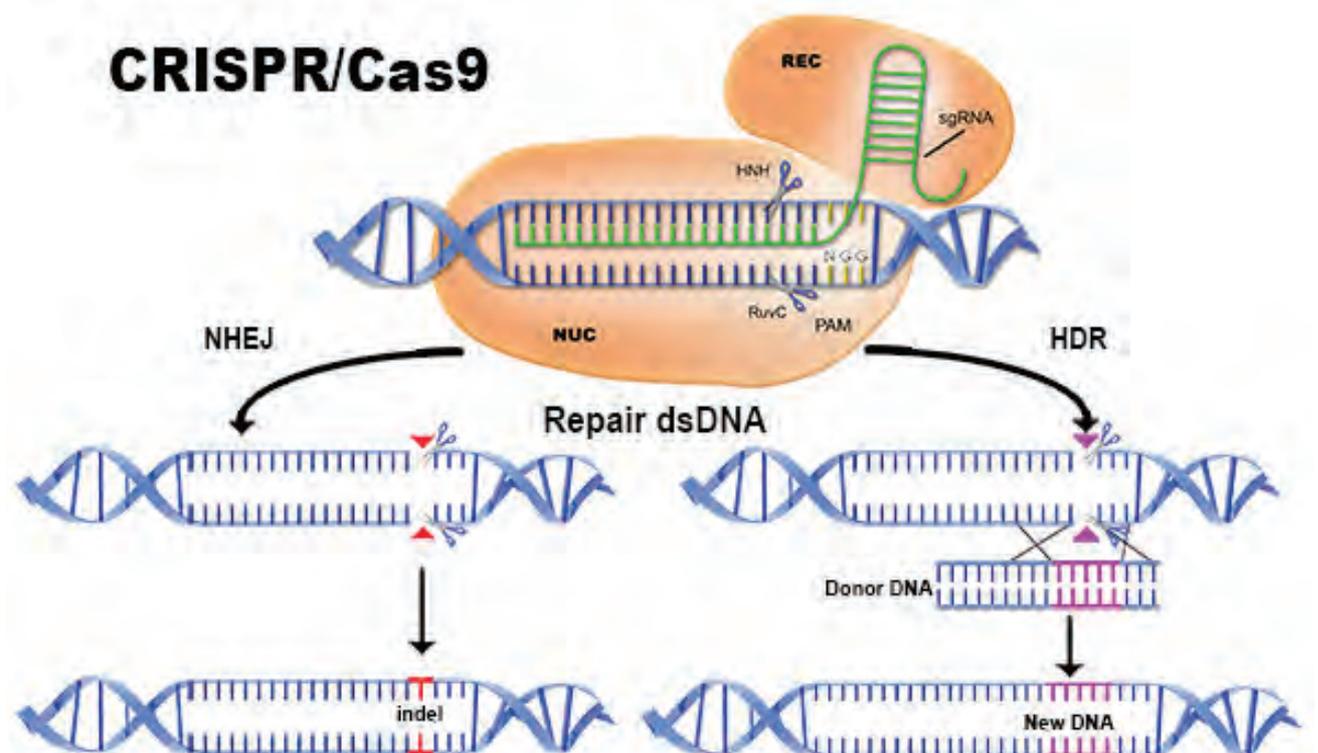
fármacos, en este caso Isopropil Unoprostona (UNO), para valorar su actividad neuroprotectora en la retina (Nagai y cols, 2016). El dispositivo fue implantado en la esclera de unos ratones modelo de RP con una mutación en el gen de la rodopsina, valorándose la mejora comparada con ratones sin tratamiento o con tratamiento tópico con UNO, mediante ERG y valoración histológica del grosor del epitelio pigmentario de la retina. Se observó que los ratones tratados con el implante, comparados con los tratados con placebo o UNO tópico, tenían una mejora significativa en el ERG, y que se producía una disminución en las proteínas responsables de la degeneración retiniana. Es por ello que se ha demostrado la utilidad de estos dispositivos para la liberación sostenida de fármacos para el tratamiento de la RP.

Tratamientos genéticos

El Dr. Wu, en el National Eye Institute en Bethesda (EEUU), ha dirigido un trabajo mediante el que ha ensayado un tratamiento con la nueva tecnología CRISPR/Cas9 liberado mediante un adenovirus en las células de la retina para lograr mantener la funcionalidad de los conos, mediante la interrupción del gen *Nrl* (Yu y cols, 2017) encar-

gado de la destrucción de los bastones en el proceso degenerativo de las DR. El ensayo se realizó sobre tres modelos distintos de DR en ratones y mediante dicha interrupción, se produjo una mejora de la supervivencia de los bastones, adquiriendo en cierta medida características de conos y mejorando, también a su vez, la supervivencia de los conos. Todo esto sugiere la posibilidad del uso de esta tecnología para el tratamiento de pacientes con Retinosis Pigmentaria (RP).

Aunque se ha demostrado ya en diversas ocasiones que el factor BDNF tiene un efecto protector en las distrofias de retina (DR), hasta ahora no se había conseguido ninguna forma efectiva de liberarlo en las células de la retina para que pudiera ejercer su función. El equipo del Dr. Li del Beijing Tongren Eye Hospital (China), ha desarrollado, con su equipo, un vector de expresión en células eucariotas que la ha permitido observar su expresión en un modelo de DR en células en cultivo (línea celular ARPE-19), mediante el cultivo conjunto con células transfectadas de la línea 239T con el vector experimental (Yan y cols, 2016). Tras 96 horas de cultivo, las células que se cultivaron conjuntamente y que, por tanto recibían el aporte de BDNF, se mantenían más vi-



bles que otro cultivo que no recibiera el aporte, demostrándose una secreción estable y continua por parte de las células 239T. Estos resultados aportan una nueva vía para el tratamiento, al menos del proceso degenerativo, en estas enfermedades y que hasta ahora no estaba disponible.

Un equipo en el que ha participado el Dr. Millán del Hospital La Fe de Valencia, y dirigido por el Dr. Van Wijk del Donders Institute en Nijmegen (Holanda), ha realizado un estudio sobre el tratamiento con oligonucleótidos antisentido para producir una interferencia génica en el gen USH2A (Slijkerman y cols, 2016). El método se ha utilizado para valorar su uso en una mutación en concreto que es intrónica (no está en zona codificante, pero produce una alteración en el corte y empalme del ARN mensajero que da lugar a una proteína aberrante). En ensayos *in vitro* con fibroblastos obtenidos de pacientes con la mutación, y en un ensayo biológico con mini genes, se ha visto que el oligonucleótido sin sentido dirigido mostró una capacidad significativa de corrección del efecto de la mutación en ambos ensayos, lo que demuestra la utilidad de la metodología ensayada como posible tratamiento futuro, en este caso, el Síndrome de Usher.

Científicos del Salk Institute for Biological Studies, en colaboración, entre otros, con investigadores del Hospital Clínic de Barcelona/DIBAPS y la Universidad Católica San Antonio de Murcia, han descubierto una importante herramienta para la edición de genes. Es la primera vez que se consigue insertar ADN en una localización concreta en células que no se dividen, es decir, las células de la mayor parte de los órganos y tejidos adultos. Esta técnica, con la que el equipo ha conseguido restablecer parcialmente la visión en roedores ciegos, abre nuevas vías para la investigación básica y para el desarrollo de una gran variedad de tratamientos en enfermedades de la retina, neurológicas o cardíacas. La nueva tecnología es diez veces más eficiente que otros métodos para incorporar nuevos ADN en cultivos de células en división. Pero, lo que es más importante, la técnica permite por primera vez insertar un nuevo gen en una localización exacta del ADN en células adultas que ya no se dividen, como las del ojo, cerebro, páncreas o corazón, ofreciendo nuevas posibilidades para terapéuticas en estas células.

Los investigadores del Salk Institute se han centrado en una vía celular de reparación de la doble hebra ADN denominada recombinación no homóloga o unión de extremos no homólogos (NHEJ, por sus siglas en inglés). Emparejando este proceso con la tecnología existente de edición de genes, han conseguido colocar con éxito el nuevo ADN en una ubicación precisa en células que no se dividen.

En primer lugar, los investigadores trabajaron en la optimización de la maquinaria NHEJ para su uso con el sistema CRISPR/Cas9, que permite insertar el ADN en lugares muy precisos dentro del genoma. El equipo creó un paquete de inserción personalizado compuesto por un cóctel de ácidos nucleicos, al que denominaron HITI (homology-independent targeted integration). Después, utilizaron un virus inerte para entregar el paquete de instrucciones genéticas de HITI a neuronas derivadas de células madre embrionarias humanas. Los investigadores, entonces, consiguieron transportar el paquete de inserción a cerebros de ratones adultos. Por último, para explorar la posibilidad de utilizar HITI para la terapia de reemplazo de genes, el equipo probó la técnica en un modelo de rata para retinitis pigmentosa. Esta vez, el equipo utilizó HITI para implantar en las células de la retina de ratas de tres semanas de edad, una copia funcional de uno de los genes dañados en esta enfermedad. El análisis, realizado cuando las ratas tenían ocho semanas de edad, mostró que los animales eran capaces de responder a la luz y se llevaron a cabo diversas pruebas que indicaban la curación en sus células retinianas.

(Servicio de información y noticias científicas SINC)

Tratamientos con células madre

Bajo la dirección del Dr. Vaharan, científicos de la universidad de Teherán (Irán), han realizado un ensayo clínico, fase I, para valorar la seguridad del implante, mediante una sola inyección intravítrea, de células madre mesenquimales de la médula ósea (BD-MSCs) del propio paciente (Satarian y cols, 2017). El ensayo fue realizado en un solo ojo en tres pacientes con RP avanzada y se realizó un seguimiento de un año con estudios de los pacientes antes y después del implante mediante OCT, CV, ERG multifocal, Angiografía y

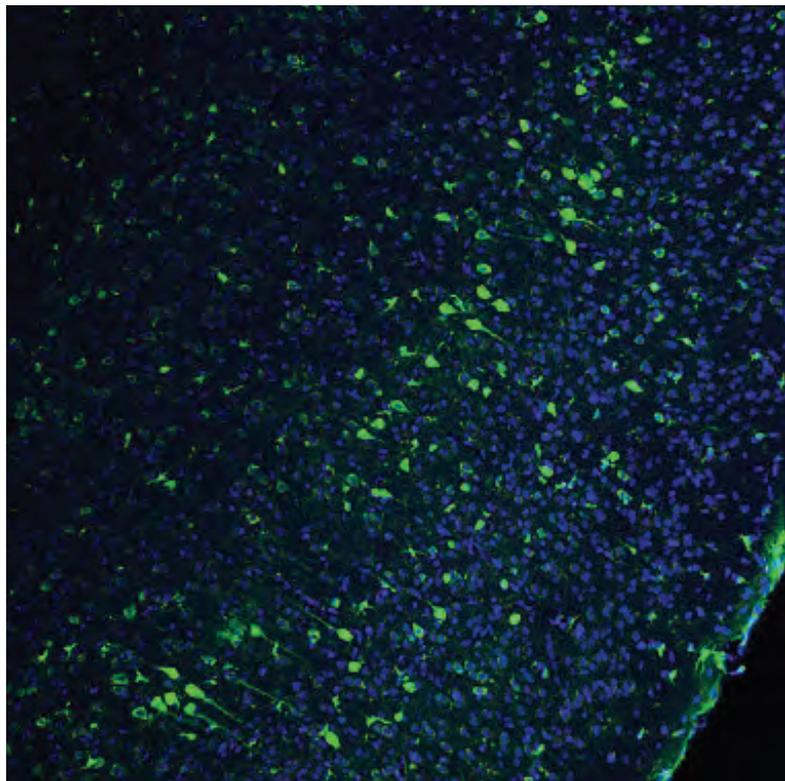


Figura 3. En la imagen, parte del cerebro de un ratón adulto. En azul se muestran los núcleos de las células y, en verde, las neuronas editadas genéticamente. / Salk Institute

autofluorescencia. A su vez, se realizó en paralelo un ensayo con las mismas características en ratones. Dos de los tres pacientes no sufrieron efectos adversos y manifestaron una mejoría en la percepción de luz, que comenzó a las dos semanas, pero que duró sólo 3 meses. En el tercer paciente se desarrolló una proliferación fibrosa en la cavidad vítrea y el espacio retrolental que dio lugar a un desprendimiento de retina, neovascularización en el iris y formación de una catarata madura. En el lote de ratones, también se observó la formación de fibrosis en la cavidad vítrea. Como resultado, concluyen que por ahora, y con la metodología utilizada, no es seguro el uso de BD-MSCs como tratamiento de la RP mediante inyección intravítrea.

También, un equipo dirigido por el Dr. Ozkul, de la Facultad de Medicina de la universidad de Kyseri (Turquía), ha realizado igualmente un ensayo clínico en fase I para valorar la seguridad de implantes subretinianos de células madre mesenquimales (Oner y cols, 2016), en este caso derivadas de tejido

adiposo subretiniano (ADMSC). Los resultados, al igual que los del ensayo anterior, no han sido muy alentadores, ya que sólo 1 paciente, de los 11 en los que se realizó el ensayo, mostró una mejoría del ERG, CV y agudeza visual. Por el contrario, y aunque ninguno mostró complicaciones sistémicas serias durante el seguimiento de seis meses al que fueron sometidos, un paciente presentó una membrana coroidea neovascular, y en otros cinco se formó una membrana epirretiniana y, en todos los casos, se produjo en el lugar de inyección. Por lo tanto, los autores sugieren que se hagan más estudios y con más pacientes para obtener un panorama más certero sobre la posible utilización de estas células como terapia de las DR. Las complicaciones asociadas halladas en este estudio deben servir de guía para futuras modificaciones sobre el protocolo establecido.

Por su parte, el Dr. Zin del Southwest Eye Hospital en Chongqin (China), ha realizado un estudio sobre ratas RCS en las que se realizó un implante intravítrea combinado de BD-MSCs y células madre progenitoras de retina de origen humano (Qu y cols, 2017). Se observó que las ratas trasplantadas con la combinación de células madre mantenían una mejora en el electroretinograma mayor que las que recibían los trasplantes simples. También se observó una mejora de la capa externa nuclear de la retina, y hubo una mejor migración de las células trasplantadas dentro de la retina, así como una mayor diferenciación de los fotorreceptores que en los casos de los trasplantes simples. También, hubo una mayor activación de la microglía y la gliosis de las células de Müller fue menor. Todo ello indica que el implante combinado produce mejores resultados que los implantes individuales.

Asimismo, un equipo liderado por el Dr. Zhang, del Hospital Universitario de Pekín (China), ha realizado un estudio en ratas donde han valorado la utilidad de las células BD-MSCs para el posible tratamiento de DR debidas a alteraciones en *Mertk* (Peng y cols, 2017). Para ello se valoró la capacidad de dichas células de expresar el gen *Mertk* y por tanto de fagocitar el segmento externo de los fotorreceptores. Los resultados indican

que las células BD-MSCs expresan de forma continua y a veces en mayor cuantía el gen *Mertk*, y además el proceso de fagocitosis es similar al de las células del epitelio pigmentaria de la retina, e incluso lo realizaban de una manera más efectiva. Todo ello indica que son células que pueden utilizarse en el tratamiento de las DR.

En el Cedars-Sinai Medical Center de California (EEUU), un equipo liderado por el Dr. Wang, ha probado también el uso combinado de dos terapias celulares basadas en BD-MSCs (Bacondi y cols, 2017). Por una parte usaron la inyección intravítrea que los autores anteriormente habían demostrado que produce una recuperación focal, a la que además han combinado la terapia intravenosa, que vieron que produce una recuperación panóptica. Ambas terapias se usaron en la cepa de rata RCS, obteniéndose evidencias de que ambas terapias combinadas conducen a resultados mejores debido a que actúan por vías y con mecanismos distintos para la restauración y protección del epitelio pigmentario de la retina, produciéndose una sinergia entre ambas.

Nuevos genes

Las nuevas tecnologías de secuenciación masiva están permitiendo encontrar nuevos genes asociados a las distrofias retinianas puras o sindrómicas, como es el caso de los descubiertos en el último periodo de seis meses, aumentando el número de genes descritos a 260, más dos posibles candidatos descritos por ahora sólo en ratones.

Empezamos por un estudio realizado en la Universidad de California en Davis, liderado por el Dr. Murphy, que ha descubierto mutaciones en el gen *Arap1* en ratones que producen un fenotipo de retinosis pigmentaria de carácter autosómico recesivo (Moshiri y cols, 2017). Esta proteína es una activadora de GTPasas, con una diversidad de funciones todavía no conocida completamente. Es por tanto su equivalente en humanos (*ARAP1*) un buen candidato como gen causante de RP.

Un equipo multinacional, en el que ha participado el laboratorio de la Dra. Ayuso de la Fundación Jiménez Díaz, mediante se-

cuenciación exómica han descubierto mutaciones en el gen *CWC27* implicado en el proceso de corte y empalme de los genes, conocido como spliceosoma (Xu et al, 2017). Mutaciones en este gen se han encontrado en 7 familias con herencia autosómica recesiva de patologías que van desde la RP aislada a formas sindrómicas severas. Además, se ha podido emular en un modelo de ratón con mutaciones en el gen equivalente y que presentan una patología similar a la humana.

Un equipo del University College de Londres, en colaboración con un equipo de la Universidad de California en San Francisco (EEUU) dirigido por el Dr. Webster, ha descubierto mediante secuenciación exómica también, mutaciones en el gen *ARHGEF18* en tres individuos de distintas familias con RPAR y de aparición en el adulto, no resueltas con las metodologías previas (Arno y cols, 2017). Este gen está implicado en una vía de la que *CRB1*, gen ya conocido por producir RPAR. De hecho, el fenotipo producido es similar y las mutaciones detectadas producen una combinación que retiene cierta actividad de *ARHGEF18*, ya que como ocurre con *CRB1*, y tal y como se ha visto en un modelo animal de estas mutaciones, las mutaciones que anulan ambas copias del gen son letales.

El mismo equipo del Dr. Webster, esta vez en colaboración con el Baylor College Of Medicine de Houston (EEUU), ya había publicado en la misma revista los resultados de otro estudio en el que describen otro gen responsable de RPAR (Arno y cols, 2016). En este caso, el gen implicado es el *REEP6*, del que se han encontrado mutaciones causales en 7 individuos de 5 familias no relacionadas. El estudio del efecto patogénico de las mutaciones fue realizado en un ratón modelo creado mediante la tecnología CRIPR/Cas9, con las mutaciones presentes en un paciente, dando lugar a un fenotipo de RP en dicho ratón. Asimismo, otro método novedoso utilizado en el estudio para comprobar el efecto patogénico de las mutaciones ha sido el desarrollo de copias ópticas en cultivo, en las que se ha visto tanto la expresión del gen como el efecto deletéreo de las mutaciones.

Por último y aunque no por ello menos importante, un estudio colaborativo español, en el que han estado implicados el grupo de la Dra. Ayuso, de la Fundación Jiménez Díaz; el Dr. Cuenca, de La Universidad de Alicante y; el Dr. Dopazo, del CI Príncipe Felipe de Valencia, ha detectado, mediante mapeo por homocigosis y secuenciación exómica, una mutación dañina en homocigosis en el gen SAMD11, responsable de RPAR de aparición en el adulto en cinco individuos de dos familias consanguíneas no relacionadas (Corton y cols, 2016). SAMD11 se ha visto que se localiza en las tres capas nucleares de la retina con un fuerte nivel de expresión, lo que concuerda con que pueda ser un factor implicado en la regulación transcripcional, como lo es su equivalente en el ratón.

REFERENCIAS

- Arno y cols. Am J Hum Genet. 2016 Dec 1;99(6):1305-1315.
- Arno y cols. Am J Hum Genet. 2017 Feb 2;100(2):334-342.
- Bacondi y cols. Stem Cells Transl Med. 2017 Feb;6(2):444-457.
- Corton y cols. Sci Rep. 2016 Oct 13;6:35370.
- Lin y cols. Sci Rep. 2017 Jan 23;7:41086.
- Marchena y cols. J Enzyme Inhib Med Chem. 2017 Dec;32(1):522-526.
- Moshiri y cols. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Mar 1;58(3):1709-1718.
- Nagai y cols, 2016. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2016 Nov;104(8):1730-1737.
- Oner y cols. Stem Cell Res Ther. 2016 Dec 1;7(1):178.
- Peng y cols. Mol Vis. 2017 Jan 28;23:8-19.
- Qu y cols. Sci Rep. 2017 Mar 15;7(1):199.
- Ramsden y cols. Sci Rep. 2017 Dec;7(1):51.
- Roche y cols. PLoS One. 2016 Nov 4;11(11):e0165197.
- Satarian y cols. J Ophthalmic Vis Res. 2017 Jan-Mar;12(1):58-64.
- Slijkerman y cols. Mol Ther Nucleic Acids. 2016;5:e381.
- Suzuki y cols. Nature. 2016 Dec 1;540(7631):144-149.
- Xu et al. Am J Hum Genet. 2017 Mar 6. pii: S0002-9297(17)30075-7.
- Yan y cols. Neural Regen Res. 2016 Dec;11(12):1981-1989.
- Yu y cols. Nat Commun. 2017 Mar 14;8:14716.

Acucela recibe la designación de medicamento huérfano por parte de la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de Stargardt

Acucela Inc. es una compañía de oftalmología en fase clínica especializada en identificar y desarrollar nuevas terapias para tratar y retardar la progresión de enfermedades que amenazan la visión. Esta compañía ha anunciado el pasado 6 de enero que la FDA (Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos) ha otorgado

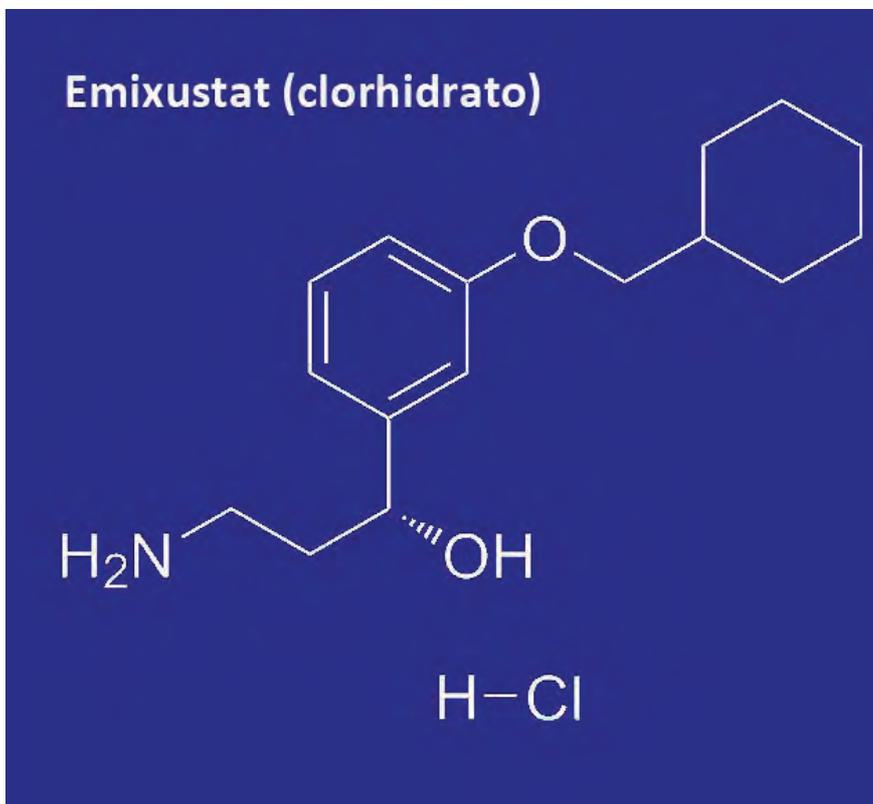


Figura 4. Emixustat HCl + Label

la designación de medicamento huérfano al fármaco estrella de Acucela, el llamado Emixustat clorhidrato (ACU-4429), para el tratamiento de la enfermedad de Stargardt. La Ley de Medicamentos Huérfanos de Estados Unidos proporciona un estatuto especial a los fármacos y productos biológicos destinados a un tratamiento seguro y efectivo, el diagnóstico o la prevención de enfermedades raras y trastornos que afectan a menos de 200.000 personas en el país. Este es el caso de la enfermedad de Stargardt, que afecta a menos de 40.000 personas en Estados Unidos.

La enfermedad de Stargardt es genética y afecta directamente a la retina, a menudo causando una progresiva y lenta pérdida de visión en niños. También se denomina distrofia macular de Stargardt, y afecta aproximadamente a 1 de cada 10.000 personas en el mundo. La forma más común es recesiva y está causada por una mutación en el gen ABCA4 que origina una acumulación de subproductos tóxicos de la vitamina A (principalmente el llamado A2E) en la retina. Ello tiene como resultado un deterioro gradual de los fotorreceptores y de la visión. Los síntomas del Stargardt suelen aparecer durante la niñez o la adolescencia, pero en algunos casos los problemas visuales pueden no ser identificados hasta más tarde. En la actualidad, no existen terapias conocidas que permitan ralentizar su avance.

El ciclo visual es el proceso mediante el cual la vitamina A se recicla en el ojo, siendo esta última crucial para el proceso de la visión. El Emixustat modula el ciclo visual inhibiendo una enzima crítica de esta ruta, la llamada proteína del epitelio pigmentario de la retina 65 (RPE65). Al retardar el ciclo visual disminuye la disponibilidad de

los derivados de la vitamina A (11-cis-retinal y todo-trans-retinal) para formar precursores del A2E y compuestos relacionados. En animales modelo de la enfermedad de Stargardt y degeneración de la retina se encontró que el Emixustat era capaz de detener y revertir la acumulación de A2E, y con ello de preservar la integridad de la retina. Administrado por vía oral, se determinó que el Emixustat era generalmente bien tolerado en estudios clínicos llevados a cabo en personas que experimentaban un retraso en la adaptación a la oscuridad. Acucela planea explorar el potencial del Emixustat para detener o ralentizar la progresión de la pérdida de visión en pacientes diagnosticados de enfermedad de Stargardt en futuros estudios clínicos.

**Noticia traducida por:
José Martín Nieto.**

Para mayor información:

Acucela Inc. Press Release (2017) Acucela receives orphan drug designation from the FDA for the treatment of Stargardt disease.

http://www.pharmweb.com/PressReleases/pressrel.asp?ROW_ID=198649#.WHa7bX0gv9D#ixzz4VUuhYTp4

Dugel, P.U. et al. (2015) Phase II, randomized, placebo-controlled, 90-day study of emixustat hydrochloride in geographic atrophy associated with dry age-related macular degeneration. *Retina*. 35(6): 1173-1183.

Bavik, C. et al. (2015) Visual cycle modulation as an approach toward preservation of retinal integrity. *PLoS One* 10(5): e0124940

Martín Nieto, J. (2010) Un modulador del ciclo visual como potencial tratamiento farmacológico de la DMAE seca y el Stargardt. *Visión* 36: 23-26.



FARPE: Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España

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



Fundaluce: Fundación Lucha Contra la Ceguera

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



Retina International

Ausstellungsstrasse 36, CH-8005 Zürich (Suiza)
Tel.: +41 (0)44 444 10 77 Fax: +41 (0)44 444 10 70
E-mail: cfasser@e-link.ch 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 Aragonesa de Retinosis Pigmentaria

Paseo Echegaray y Caballero, 76.- 2ª Planta
Teléfono: 976 282477. Ext. 112057
E-mail: mtmelero@gmail.com
Presidente: José Luís Catalán Sanz



Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de la Comunidad de Canarias (AARPCC)

Avenida Primero de Mayo, 10 - 4º Edif. ONCE).
35002 Las Palmas de Gran Canaria
Tel.: 928 932 552/ Móvil: 650 883 390 - Fax: 928 364 918
E-mail: asociacion@canariasretinosis.org 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 Retina Madrid

C/ Carretas, 14 - 4ª - G1
28012 Madrid.
Tlf: 91216084 / Mov: 615362357
e-mail: trabajosocial@retina.es
web: www.retina.es
Presidente: José María Regodón Cercas

Asociación Castellano Leonesa de Afectados por Retinosis Pigmentaria (ACLARP)

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



Associació d afectats per Retinosis Pigmentaria de Catalunya (AARPC)

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



Asociación Extremeña de Retinosis Pigmentaria (AERP)

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



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

Centro Cultural de Churra. C/Mayor, 22
30110 Churra. Murcia
Tel. 672 347 282
E-Mail: info@retimur.org
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



**“Trabajo en RED, fortalece
la investigación”**