

1-1-2017

Terapia génica en el manejo de las distrofias retinianas

Tatiana Tachack Abril
Universidad de La Salle

Luz Ángela Hernández
Universidad de La Salle

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria>

Citación recomendada

Tachack Abril, T., & Hernández, L. Á. (2017). Terapia génica en el manejo de las distrofias retinianas. Retrieved from <https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria/268>

This Trabajo de grado - Pregrado is brought to you for free and open access by the Facultad de Ciencias de la Salud at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Optometría by an authorized administrator of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

TERAPIA GÉNICA EN EL MANEJO DE LAS DISTROFIAS RETINIANAS

José Luis Henao Calderón¹, Ginna Tatiana Tachack Abril², Luz Ángela Hernández².

1. *Optómetra y Magíster en Ciencias de la Visión de la Universidad de La Salle. Docente Facultad de Ciencias de la salud, Universidad de La Salle.*
2. *Estudiantes X semestre Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de La Salle*

Resumen: La terapia génica se define como los procedimientos de transferencia de material genético a órganos específicos con el propósito de generar efectos terapéuticos para así corregir defectos y/o enfermedades genéticas, ya sea de forma directa (*in vivo*) o indirecta (*ex vivo*), a través del uso de células como vehículo de liberación. Las enfermedades oculares principalmente las maculares tienen un alto componente genético, esto ha llevado a varios estudios que sugieren tratamientos alternativos como la terapia génica para su manejo, los estudios han concluido que la terapia génica es una estrategia terapéutica novedosa y prometedora que podría proporcionar una forma más efectiva para tratar estas enfermedades. **Objetivo:** Elaborar un artículo de revisión con los conceptos de la terapia génica, los tipos de vectores y la terapia génica en las distrofias retinianas.

Palabras clave: Terapia genética, mácula, configuración genética, distrofias retinianas.

Abstract: Gene therapy is defined as the genetic material transfer procedures to specific organs with the purpose of generate therapeutic effects to correct genetic defects and/or diseases, directly (*in vivo*) or indirectly (*ex vivo*), through the use of cells as freedom vehicles. Eye diseases, macular mainly, have a highly genetic component, this had led to several studies that suggest alternative treatments like gene therapy for their management. Studies have concluded that gene therapy is a novel and promising method that could provide a more effective way in treating eye diseases. **Objective:** Elaborate a review article with the concepts of gene therapy, vector types and gene therapy in the management of retinal dystrophies.

Key Words: Genetic therapy, macula, genetics, retinal dystrophies.

INTRODUCCIÓN

La terapia génica se define como los procedimientos de transferencia de material genético a órganos específicos con el propósito de generar efectos terapéuticos para así corregir defectos y/o enfermedades genéticas restaurando, añadiendo, eliminando o modificando la expresión génica para prevenir o reducir efectos de la enfermedad a través del uso de células como vehículo de liberación, ya sea de forma directa (*in vivo*) donde la modificación genética de la célula es en el interior del organismo, o de forma indirecta (*ex vivo*) cuando la manipulación genética ocurre fuera del organismo, en un tubo de ensayo (figura 1) (1) (2) (3) (4). La terapia génica evolucionó luego que estudios confirmaran que algunas enfermedades son causadas cuando un individuo hereda un gen que se encuentra disfuncional. La modificación de los procesos de transferencia tiene enfoques como: Sustitución de un gen mutado por una copia funcional del gen, inactivar un gen mutado que está funcionando incorrectamente o introducir un gen completamente nuevo para ayudar a combatir la enfermedad, reparación de un gen anormal a través de una mutación reversa selectiva o la regulación del grado de activación o desactivación de un gen (5) (6) (7).

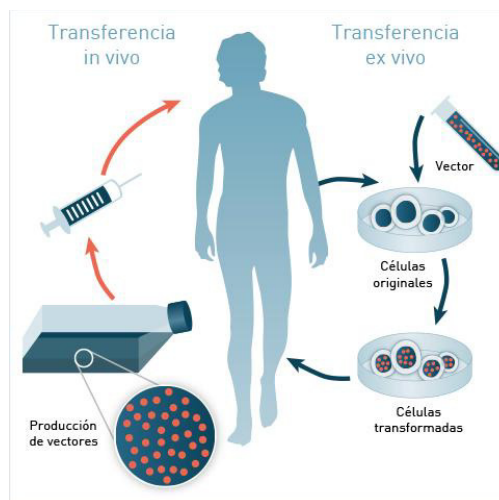


Figura 1. Vehículos de liberación: *In vivo*, modificación genética en el interior del organismo. *Ex vivo*, modificación genética fuera del organismo. (8)

El propósito de este artículo de revisión es dar a conocer los conceptos relacionados con la terapia génica en el manejo de las distrofias retinianas. Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica, disponible en bases de datos Science direct, Pubmed, Scielo, Taylor and Francis y libros en castellano e idioma inglés. Las fechas de publicación de la bibliografía se encuentran entre el año 1999 y 2017. Se aplicarán factores de impacto y de prestigio de los artículos revisados teniendo en cuenta el artículo “*Evaluación de la calidad de los artículos y de las revistas científicas: propuesta del factor de impacto ponderado y de un índice de calidad*” (9)

BREVE HISTORIA DE LA TERAPIA GÉNICA

El estudio de la terapia génica, tuvo sus primeras aproximaciones en 1928, en el momento en el que el investigador británico James Alloway, descubre un “factor transformante” que permitía transformar “algo” dentro de las células bacterianas modificando sus funciones y modos de acción, conclusión a la que llegó luego de participar en estudios junto con Frederick Griffith en pneumonia con pneumococo tipo I y tipo II; gracias a posteriores investigaciones acerca de este “factor transformante”, en 1944 terminó entendiéndose que los genes están compuestos por proteínas, llevando a posteriores estudios que recibieron incluso el premio nobel en genética bacteriana (10).

Realmente se conceptualizó el estudio de la terapia génica entre los años setenta y ochenta, pero se aplicó hasta los noventa, llegando a tener un conocimiento del genoma humano y el descubrimiento de genes y vías que desempeñan un papel clave en el funcionamiento del cuerpo humano, acompañado con el desarrollo del vector de transferencia. Análogamente, comenzó un programa internacional de investigación que fue diseñado para documentar y comprender las secuencias que componen el ADN humano, apoyando muchos objetivos en medicina molecular, incluyendo una mejor comprensión y manejo de cáncer y enfermedades raras. (6) (11).

TIPOS DE TERAPIA GÉNICA Y VECTORES

Existen dos tipos de terapia génica (Figura 2):

1). Somática: Es la modificación genética de las células somáticas del cuerpo de una determinada estirpe celular, se lleva a cabo modificando un gen enfermo a través de la sustitución en la parte interna de la célula interesada, seguido a esto se intercambian genes remplazando un gen alterado por uno sin alteración, esta terapia es específica para la persona por lo tanto no se transmite a la descendencia (12).

2). Germinal, tiene como finalidad evitar el progreso de enfermedades congénitas por dicha razón se modifica la dotación genética de las células germinales o gametos transmitiéndose a futuras generaciones (13).

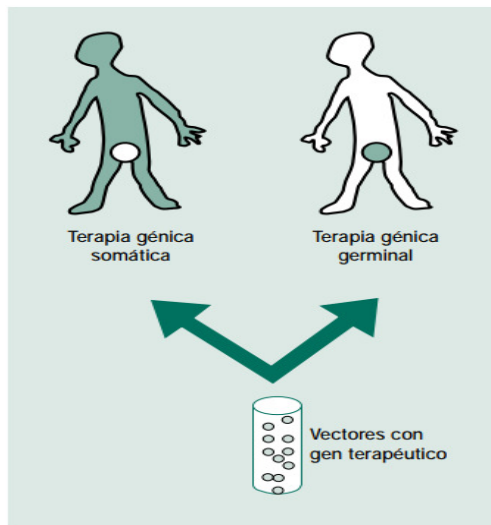


Figura 2. Terapia somática: es específica para la persona por lo tanto no se transmite a la descendencia. Terapia germinal: se modifica la dotación genética de las células germinales o gametos. (14)

La terapia génica tiene tres componentes: el vector, el constructo y la célula diana.

- 1) El vector es un portador, es decir, el que transporta el constructo dentro de la célula diana (7).
- 2) El constructo, es el componente terapéutico, el mismo gen, proteína funcional o faltante para la célula diana, que incluye un promotor y un ácido nucleico que puede ser: ADN complementario (ADNc), ARN de interferencia pequeño (ARNsi), microARN (miARN) o ARNh de horquilla pequeño (shARN) (15).
- 3) La célula diana, es la célula que contiene el gen alterado sobre la cual hay que realizar la modificación. (16)

Por otro lado, se encuentran vehículos de administración comúnmente conocidos como vectores, estos se clasifican en dos clases: Vectores de ADN (no virales) y vectores virales.

- 1) Los no virales fueron los primeros en ser desarrollados, el ADN se encuentra en un plásmido (molécula de ADN de doble cadena circularizada) molécula que puede estar de manera estable e independiente al genoma de la célula huésped (17). El ADN plasmídico (ADNp) puede ser introducido directamente *in vivo* mediante una variedad de técnicas de inyección hidrodinámica, alcanzando la máxima eficiencia de transferencia génica en órganos principales inyectando rápidamente un gran volumen de solución de ADNp e induciendo temporalmente poros en la membrana celular (18) Para ayudar a las moléculas de ADNp cargadas negativamente a penetrar en las membranas celulares hidrófobas, se han utilizado productos quí

micos que incluyen lípidos catiónicos y polímeros catiónicos para condensar ADNp en lipoplexos y policelices, respectivamente. Estas nanopartículas protegen el ADNp de la degradación de nucleasa en el espacio extracelular y facilitan la entrada en células diana (17) (19).

- 2) Los vectores virales (VV) aprovechan la naturaleza infecciosa y la capacidad de transmisión de genes de ciertos virus, pero se diseñan deliberadamente para minimizar el daño eliminando tantos genes víricos como sea posible. Se obtienen por eliminación de uno o más genes indispensables para la replicación del virus, y su sustitución por el gen terapéutico (17). Es decir, el nuevo virus es imperfecto, por tal razón tiene la capacidad de infectar las células, pero no se multiplica entre ellas. Es necesario recalcar que el virus se puede transformar estructuralmente por medio de diversas técnicas, ocupando en este lugar un vector recombinante relativamente seguro, solo si se sustituye los genes responsables de su replicación y virulencia por los genes terapéuticos, manteniendo su capacidad infecciosa intacta. Los VV poseen una elevada eficacia de transfección de genes, siendo capaces de infectar las células diana que en algunos casos llega a ser incluso del 100% (20).

Algunos de los diferentes tipos de virus utilizados como vectores virales de terapia génica son (tabla 1):

- 1) Retrovirus: Pertenecen a una clase de virus con material genético ARN de cadena sencilla creando copias de ADN de doble cadena con la enzima transcriptasa inversa en el genoma, pueden ser integradas en el cromosoma de la célula huésped por otra enzima que lleva el virus llamado integrasa, esta célula es modificada para contener un nuevo gen (21). La mayor desventaja de este tipo de vector es que la enzima integrasa puede insertar material genético del virus en cualquier posición del genoma del huésped conduciendo a mutagénesis de inserción, es decir podría llegar al cáncer (22) (23). Empero, el ensayo clínico que usa el vector retroviral para tratar la deficiencia inmunológica combinada grave ligada al cromosoma X representa una de las aplicaciones más exitosas de la terapia génica. A medida que los investigadores se han vuelto más seguros, han comenzado a inyectar retrovirus alterados directamente en los tejidos donde se necesitan los genes corregidos (24) (25)
- 2) Adenovirus, son más grandes y complejos que los retrovirus, por esta razón tienen capacidad de infectar una cantidad más amplia de células de forma eficaz incluyendo las células pulmonares (17). Algunos investigadores para evitar el problema de insertar genes en sitios erróneos han recurrido a esta clase de virus, no obstante, por su composición de ADN lineal de doble cadena pueden causar infección respiratoria, intestinal y/u ocular (26). Cuando el adenovirus infecta una célula huésped, el material genético del

virus no se integra en el material genético de la misma, por el contrario, la molécula de ADN que se introduce queda libre en el núcleo de la célula huésped, y la instrucción en la molécula extra de ADN se transcribe como cualquier otro gen. Su mayor desventaja es que son muy predispuestos a ser atacados por el sistema inmune del paciente y los altos niveles de virus requeridos para el tratamiento a menudo provocan una respuesta inflamatoria inesperada. A pesar de estos inconvenientes, estos vectores se han utilizado para tratar el cáncer de hígado y ovarios, de hecho, el primer producto de terapia génica con licencia para tratar cáncer de cabeza y cuello es Gendicina, producto adenoviral p53 (27).

- 3) Los virus adeno-asociados [VAA] poseen un genoma de ADN monocatenario, son virus no patógenos, razón por la cual no presentan respuestas inmunes en los pacientes, la carga útil de los VAA es relativamente limitada ya que son pequeños, no autónomos, y poseen sólo dos genes en su estado natural. Podrían provocar daño genético no intencionado debido a que el virus inserta sus genes directamente en el ADN de la célula huésped (28). El ADN recombinante, es decir, la molécula de ADN artificial invitro, no contiene ningún genoma viral y sólo el gen terapéutico, no se integra en el genoma, pero sí se fusiona en su extremo para crear formas episómicas circulares que vaticinan la causa primaria de la expresión génica a largo plazo. Actualmente se utiliza en estudios preliminares para tratar la enfermedad de la sangre hereditaria, la hemofilia, el músculo y la enfermedad ocular. También se han iniciado ensayos clínicos para utilizar vectores VAA para administrar genes al cerebro, ya que el virus puede infectar células no divisorias como las neuronas en las que se expresa su genoma a largo plazo (11).
- 4) Virus del herpes simple [VHS] Es un virus neurotrópico, utilizándose principalmente para la transferencia de genes en el sistema nervioso. Tiene un amplio genoma lo cual permite insertar grandes cantidades de gen terapéutico en solo un virus llevando a cabo durante periodos largos de tiempo infecciones latentes en la célula hospedadora. El VHS puede infectar una gran parte de tejidos incluyendo células nerviosas, pulmonares, musculares, pancreáticas y hepáticas. El Virus Herpes Simple tipo 1 (VHS-1) es capaz de infectar neuronas que no son rechazadas por el sistema inmunológico. Los anticuerpos contra VHS-1 son comunes en los seres humanos, sin embargo, las complicaciones debidas a las infecciones por herpes son raras. Estos virus están asociados a alteraciones linfoproliferativas, por tanto, para su uso como vectores es necesario identificar estos genes y eliminarlos, seleccionando los que permitan la replicación del virus y el mantenimiento del plásmido viral (29).

Tanto los vectores virales como los no virales pueden entregar directamente genes en el cuerpo humano.

Tabla 1. Vectores utilizados para la terapia génica con ventajas e inconvenientes descritos (30).

VECTOR	VENTAJAS	INCONVENIENTES
RETROVIRUS	<ul style="list-style-type: none"> -Integración estable. -Fácil manejo. -No provocan respuesta inmune. -Transducción eficiente. 	<ul style="list-style-type: none"> -Bajo título. -Posible mutación insercional. -Extinción de transgén <i>in vivo</i>. -Requieren proliferación celular.
ADENOVIRUS	<ul style="list-style-type: none"> -Células en reposo o replicación. -Episomales. -Estables <i>in vivo</i>. -Títulos altos. 	<ul style="list-style-type: none"> -Respuesta inmune e inflamatoria. -Direccionalidad difícil. -Difícil manejo.
VIRUS ADENOASOCIADOS (VAA)	<ul style="list-style-type: none"> -Células en reposo o replicación. -Posible integración específica. -Poco inmunogénicos. -Títulos altos. -No son patógenos en humanos. 	<ul style="list-style-type: none"> -Poca longitud del transgén. -Difíciles de producir en gran cantidad. -No parecen transducir a todo tipo de células <i>in vivo</i>. -Posible mutación insercional.
VIRUS HERPES SIMPLE (VHS)	<ul style="list-style-type: none"> -Células en reposo. -Episomales. -Adecuados para el sistema nervioso. 	<ul style="list-style-type: none"> -Patogenicidad. -Difícil manejo.

TERAPIA GENICA EN ENFERMEDADES OCULARES

Las enfermedades oculares tienen un alto componente genético, esto ha llevado a varios estudios que sugieren tratamientos alternativos como la terapia génica para su manejo (31), los estudios han concluido que la terapia génica es una estrategia terapéutica novedosa y prometedora que podría proporcionar una forma más efectiva para tratar estas enfermedades (32).

El ojo es un órgano fácilmente accesible, con privilegio inmunológico que proporciona ventajas para que sea un blanco terapéutico ideal, dentro de las enfermedades oculares que más se han estudiado desde la biología molecular,

genética y terapia génica se encuentran: las neovascularizaciones coroideas y retinales como la retinopatía diabética, la retinopatía de la prematuridad y la degeneración macular relacionada con la edad (de la cual se hablará más adelante), encontrándose otros genes-factores inmunológicos con propiedades antiangiogénicas además del conocido factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que han respondido muy bien en experimentos con retinas isquémico-inducidas en ratones (33) (34).

También, estudios en enfermedades que conllevan degeneración del nervio óptico, células ganglionares y fotorreceptores, como la Retinosis Pigmentosa muestran que la liberación de vectores con genes modificados para el tratamiento de la enfermedad, incrementan la sensibilidad visual en las neuronas del colículo superior, estos resultados son muy específicos del gen Prph2, gen con el que se han realizado otras investigaciones en donde se han encontrado incluso funciones de protección de los segmentos externos de los fotorreceptores (35) (36). En cuanto a glaucoma, se han encontrado factores como el factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar y factor neurotrófico de las células ciliares que luego de ser transmitidos con vectores adenoasociados en ratones, demuestran propiedades neuroprotectoras y supervivencia de las células ganglionares de la retina. Algunos estudios han apuntado a la disminución de la presión intraocular por medio de la terapia génica como alternativa de tratamiento para glaucoma, sin embargo, debido a respuestas inflamatorias no deseadas, los vectores han tenido que ser reconsiderados (37) (38) (39) (40) (41) (42).

Se han reportado estudios en otras enfermedades como la aniridia, en donde se ha demostrado que la implantación postnatal del gen PAX6 (gen causante de la aniridia) en ratones, restaura la actividad eléctrica en la retina (43) (44) (45). En el retinoblastoma, la terapia génica ha generado reducción y detención del crecimiento de la masa, por medio de los mecanismos antiapoptóticos del gen RB1, que no permite el crecimiento del mismo, sin embargo, efectos inflamatorios severos por el tipo de vector usado han hecho que los estudios se mantengan en fases experimentales (46) (47).

La neovascularización corneal, melanoma de coroides, y otras malformaciones congénitas relacionadas con el ojo han sido estudiadas con resultados prometedores. Todas estas enfermedades están relacionadas con condiciones de baja visión y ceguera lo que hace de la terapia génica una alternativa a considerar en la prevención y manejo de estas patologías (48) (49).

TERAPIA GÉNICA EN LAS DISTROFIAS RETINIANAS

Las distrofias retinianas son una de las principales causas de deficiencia visual severa. La retina, es la encargada de la visión central detallada y periférica para el

movimiento y la adaptación a las condiciones de iluminación, está formada por diversas capas de fotorreceptores llamados conos y bastones, de células ganglionares y de pigmentos de xantofilas, luteína y zeaxantina; la alteración de la función retiniana hace que se pierdan las habilidades de lectura, el reconocimiento de rostros, la percepción del movimiento, luz y de los colores (50).

Una clasificación de las distrofias retinianas se encuentra en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de las capas retinianas y las distrofias que presentan cada una (51).

CAPAS DE LA RETINA	DISTROFIAS
Capas de fibras nerviosas	Retinosquisis juvenil ligada al X
EPR y fotorreceptores	-Acromatopsia. -Distrofia de conos y bastones. -Enfermedad de Stargardt. -LCA (Retinitis pigmentosa pericentral). -Distrofia macular atrofica progresiva.
EPR	-Distrofia Viteliforme. - Flavimaculatus. -Distrofia del pigmento en forma de mariposa, o distrofia en patrón. -Distrofia reticular. -Distrofia macular cistoidea dominante.
Membrana de Bruch's	Distrofia Pseudoinflamtoria. -DMRE.
Coroides	-Distrofia coroidea central areolar.

La **enfermedad de Stargardt**, es la degeneración retiniana juvenil más común caracterizada por un daño rápido de la visión central causada por diferentes mutaciones en el gen ABCA4; presenta un gran tamaño y elevada heterogeneidad polimórfica, que se traduce en una amplia variabilidad clínica. Los lentivirus (retrovirus) han sido los vectores que mejor han funcionado para la transducción

de genes de los fotorreceptores con gen ABCA4 en conejos y macacos sin producirse efectos secundarios (52). De acuerdo a los resultados anteriores, ya se ha procedido a realizar ensayos clínicos en humanos. El único reporte hasta la fecha, está en el primer nivel de dosis, mencionando que 8 pacientes han sido tratados con inyección subretinal empleando el vector lentivirus que porta el gen ABCA4 sin ningún efecto adverso serio y que se va a proceder al siguiente nivel de dosis, sin embargo, su eficacia aun esta por probarse, podría llegar a beneficiar principalmente en la detención de la progresión de la enfermedad (53).

La amaurosis congénita de Leber (ACL) es causada por mutaciones en el gen RPE65 (epitelio pigmentario de la retina de 65 kDa) clasificándose como LCA2. Los pacientes con LCA2 presentan nictalopia, nistagmus y mala visión antes del año de vida. Encontrando mejoría de la visión hacia la adolescencia y disminución progresiva de la misma entre la tercera y quinta década. En modelos murinos, se demostró la seguridad y la eficacia de la terapia génica subretinal, utilizando el virus recombinante adenoasociado 2 (rAAV2) que porta el gen RPE65 encontrando una restauración de la función visual (32) (54) (55) (56).

Dado que el éxito de la terapia génica en modelos animales deficientes en RPE65 tuvo gran auge, investigadores decidieron realizar ensayos clínicos en ojos humanos. Los pacientes estudiados (n=12) debieron ser sometidos a vitrectomía para la posterior aplicación de inyecciones subretinianas de RPE65 humano por medio del vector rAAV2 (rAAV-CB-hRPE65) en el ojo con menor visión evidenciando tolerancia a la transducción sin encontrar efectos adversos graves relacionados con el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes estuvieron relacionados principalmente con el procedimiento quirúrgico como: hemorragia subconjuntival e hiperemia ocular. La investigación encontró en el ojo tratado aumento de la agudeza visual mejor corregida en 5 pacientes, mejoría en el área de campo visual cinético, mejoría en el volumen total de la isla de visión completa (campo visual periférico completo) y en la porción de 30° centrales de la isla de visión. Un solo sujeto mostró disminución de la agudeza visual y dos pacientes demostraron disminución en el área de campo visual cinético (57).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ha sido identificado como el factor proangiogénico promotor de la neovascularización coroidea en la **Degeneración Macular Relacionada a la Edad (DMRE)** húmeda. A pesar que un experimento de modelo animal ideal de DMRE aún no se ha podido realizar, la neovascularización coroidea se ha inducido por medio de la ruptura de la membrana basal de Bruch por medio de laser o la implantación local de citoquinas pro-angiogenicas, incluido el VEGF y el factor de crecimiento de fibroblastos básico. La neovascularización se disminuyó significativamente luego de hacer inyecciones intravítreas con vectores adenoasociados ligados a una proteína quimérica soluble nueva fms-like tyrosine kinase-1 (AAV-sFLT-1) conocida como inhibidora de VEGF expresado de manera endógena, ligando y neutralizando el

VEGF-A. Este estudio se realizó en primates no humanos. Vectores alternativos para la terapia génica en la neovascularización coroidea incluyen sistemas retrovirales-lentivirales.

Por otro lado, el advenimiento de la terapia génica anti-VEGF ha mejorado notablemente el resultado del tratamiento de la DMRE exudativa, con la creación de un panel de ARNs de horquilla corta anti-VEGF (shRNA) y basado en los shRNAs más potentes, se desarrollaron horquillas de microRNA (miRNA) empleados a partir de vectores adeno-asociados (AAV) o lentivirus (LV) (58).

Las **distrofias de conos** constituyen un amplio de grupo de enfermedades clínicamente heterogéneas en las cuales los fotorreceptores-conos o el EPR están principalmente afectados. La acromatopsia, presenta una prevalencia estimativa de 1:40.000 individuos y se hereda exclusivamente de manera autosómica recesiva. Su etiología genética está casi descubierta, las mutaciones en los 5 genes asociados con la enfermedad explican el 93% de los casos en población caucásica, estos genes causantes codifican proteínas esenciales en la cascada de la fototransducción de los conos. El número reducido de genes relacionados hacen de la acromatopsia una enfermedad candidata para la terapia génica, no obstante, estas terapias pueden ser exitosas solamente en los casos en los que los conos aún están presentes en la retina. Los genes relacionados con esta enfermedad son: CNGB3, CNGA3, PDE6C, GNAT2 y PDE6H (59). Estudios realizados en ratones con gen CNGB3 deficiente, mostraron incremento en la densidad y supervivencia de los conos, estructura mejorada de los segmentos externos del cono y adecuada compartimentación subcelular de las opsinas del cono, luego de terapia con el gen CNGB3-cDNA humano y un promotor cono-arrestina humano a través del vector adenoviricoasociado rAAV2/8, este estudio representa la más grande restauración de la función visual en modelos animales de acromatopsia usando un constructo humano, el cual tiene ahora un alto potencial para ser utilizado en ensayos clínicos (60). Los estudios con el gen CNGA3 se han realizado en ovejas con mutación del mismo, realizándose terapia génica bajo el control de un promotor de opsinas rojo-verde y el vector adenovirus asociado AAV5, encontrándose marcada mejoría en la respuesta de los conos a través de electroretinograma (61). Estudios con los genes PDE6C, GNAT2 y PDE6H se encuentran en fases experimentales y protocolos con animales, sin conclusiones por el momento (36).

Los pacientes con distrofia de conos, presentan función normal de los conos inicialmente, no obstante, entre la primera y segunda década de vida presentan pérdida importante de la agudeza visual y alteraciones en la visión al color, además de fotofobia o hemeralopía. En los casos de mutación de la región ORF15 del gen RPGR, el primer síntoma es la hemeralopía precedido de pérdida de la agudeza visual, además pueden presentar defectos refractivos miopicos de 6 o más dioptrías

as. Su fenotipo puede presentar desde retinas sanas hasta patrones en ojo de buey o atrofas del EPR. Presenta una prevalencia estimativa de uno 1:30.000 - 40.000 y su patrón de herencia mendeliana más común es autosómico recesivo (62). Estudios realizados en caninos a través de la inyección del virus adenoasociado AAV5 o AAV8 codificando el gen RPGRIP1, muestran supervivencia mejorada de los fotorreceptores en las áreas retinianas transducidas, manifestando así, una mejor función retiniana (63).

La ***distrofia macular viteliforme de Best*** está causada por mutaciones con herencia autosómica dominante en el gen BEST1 (o VMD2) que decodifica la proteína bestrophin-1, un canal de cloruro de calcio activado localizado en la membrana baso-lateral de las células del EPR. La edad de adquisición de la pérdida de visión central varia ampliamente entre la primera y sexta década. Actualmente se encuentran estudios de posibles modelos animales con vectores adenoasociados mediados por ribozima, sin embargo, estos estudios aún no presentan conclusiones (64).

Otras distrofias retinianas como la ***retinosquiasis juvenil ligada a X, distrofia pigmentaria en patrón de mariposa, distrofia reticular, distrofia macular cisoidea dominante, distrofia pseudoinflamatoria*** y la ***distrofia coroidea central aerolar*** se encuentran en estudios de su biología molecular y no han entrado seriamente dentro de la investigación en terapia génica (36).

CONCLUSIONES

La terapia génica en el manejo de las distrofias retinianas es una alternativa novedosa y prometedora. En la actualidad, no existen tratamientos efectivos para este tipo de enfermedades genéticas, manteniendo a las personas con estas condiciones dentro de clasificaciones de discapacidad visual. Se necesitan de mayor cantidad de investigaciones en el campo de la genética ocular para ampliar las posibilidades de manejo para este tipo de población.

Los ensayos clínicos que actualmente se han publicado, demuestran que día a día la comunidad científica se acerca más a la prevención de estas enfermedades y a evitar la progresión en los pacientes que ya las presentan. Los efectos secundarios son una de las debilidades de esta terapia, empero, los efectos a largo plazo de los tratamientos exitosos prueban que estamos muy cerca de la prevención de muchos tipos de ceguera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agudelo C, Martínez L. Terapia genica: una opción de tratamiento y una controversia etica. Salud Uninorte. 2013 Mayo/Agosto; 29(2).
2. -

EN ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 2006 Diciembre; XXX(117).
3. Hajjar R. Potential of gene therapy as a treatment for heart failure. The journal of clinical investigation. 2013 Enero; 123(1).
4. Del Hoyo Gil L, Sevilla Azzati E, Serrano Garrote O, Campo Angora M, Tejada Hd, López-Coterilla A. GENE AND BIOLOGICAL THERAPY FOR THE TREATMENT OF CANCER. Farmacia Hospitalaria. 1999 mayo; 23(3).
5. García RS, González M. TERAPIA GENICA. PERSPECTIVAS Y CONSIDERACIONES ETICAS EN RELACION CON SU APLICACION. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2008 Enero/Marzo; VII(1).
6. Moss J. Gene Therapy Review. RADIOLOGIC TECHNOLOGY. 2014 Noviembre/Diciembre; 86(2).
7. Bikou O, Ishikawa K. Gene therapy for heart failure: status quo and quo vadis. Discovery Medicine. 2017 Junio; 129: p. 371-377.
8. Mencía F. Fundación Mencí: Dreams come true. [Online].; 2017 [cited 2017 09 20. Available from: <http://www.fundacionmencia.org/es/enfermedades-geneticas/terapia-genica/>.
9. -

calidad. Psicothema. 2003; 15(1): p. 23-35.
10. Wirth T, Herttuala S. History of gene therapy. 2013 Marzo.
11. Kantor B, McCown T, Leone P, Gray S. Clinical Applications Involving CNS Gene Transfer. HHS Public Access. 2014 Julio; 87.
12. Ronchera CL. La terapia del nuevo milenio: La manipulación genética. Farmacia Hospitalaria. 2000 Marzo; 24(2).
13. Valdés F. La terapia génica y sus aplicaciones. Revista Científico Estudiantil de las Ciencias Médicas de Cuba. 2013 Diciembre; 253.
14. Isamat M. Universitat de Barcelona. [Online].; 2017 [cited 2017 09 20. Available from: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/isamat.pdf>.
15. Bionganino R, Priori S. Gene therapy to treat cardiac arrhythmias. Nat Rev Cardiol. 2015 Septiembre; 12(9).

16. Cossetti C, Iraci N, Mercer T, Leonardi T, Alpi E, Drago D, et al. Extracellular Vesicles from Neural Stem Cells Transfer IFN-g via Ifngr1 to Activate Stat1 Signaling in Target Cells. *Molecular Cell*. 2014 Octubre; 56(2): p. 193-204.
17. Wang D, Gao G. STATE-OF-THE-ART HUMAN GENE THERAPY: PART I. GENE DELIVERY TECHNOLOGIES. *Discov Med*. 2015 Mayo; 18(97).
18. Li L KLWJHJRACLCTCTCMGAGNKKLPHULEGPLQHMCPZJDD. Genomic editing of the HIV-1 coreceptor CCR5 in adult hematopoietic stem and progenitor cells using zinc finger nucleases. *Mol Ther*. 2013 Enero ; 21(6): p. 1259-1269.
19. Foldvari M, Chen D, Nafissi N, Calderon D, Narsineni L, Rafiee A. Non-viral gene therapy: Gains and challenges of non-invasive administration methods. *Journal of Controlled Release*. 2016 Octubre; 240.
20. Misra S. Human Gene Therapy : A Brief Overview of the Genetic Revolution. *J Assoc Physicians India*. 2016 Febrero ; 61(2).
21. Walther W, Stein U. Viral vector for gene transfer: a review of their use in the treatment of human disease. *Drug*. 2000 Agosto; 60(2): p. 249-71.
22. Rochat T, Morris M. Viral vector for gene therapy. *J Aerosol Med*. 2002; 15(2).
23. Baum C, Düllmann J, Li Z, Fehse B, Meyer J, Williams D, et al. Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells. *Blood*. 2003 Marzo; 101(6).
24. Durai S, M M, Kandavelou K, J W, Porteus M, Chandrasegaran S. Zinc finger nucleases: custom-designed molecular scissors for genome engineering of plant and mammalian cells. *Nucleic Acids Res*. 2005 Octubre; 33(18).
25. Gasper H, Thrasher A. Gene therapy for severe combined immunodeficiencies. *Expert Opin Biol Ther* 2005;9:1175-82. 2005; 9.
26. Vorburger S, Hunt K. Adenoviral gene therapy. *The Oncologist*. 2002 Febrero; 7(1): p. 46-59.
27. Peng Z. Current Status of Gene Therapy in China: Recombinant Human Ad-P53 Agent for Treatment of Cancers. *Hum Gene Ther*. 2005 Septiembre; 16(9): p. 1016-27.
28. Sibbald b. Death but one unintended consequence of gene therapy trial. *CMAJ*. 2001 Mayo; 164(11).
29. Varghese S, Robkin D. Oncolytic herpes simplex virus vector for cancer virotherapy. *Cancer Gene Therapy*. 2002 Diciembre; 9(12): p. 967-78.
30. REvista de la oficina de farmacia. 2003 Septiembre; 22(8).
31. Gupta P, Huckfeldt R. Gene therapy for inherited retinal degenerations: initial successes and future challenges. *Journal of Neural Engineering*. 2017 Agosto; 14.
32. -Camacho O, Astorga-Carballo A,

- dica de México. 2015 Enero 12; 151: p. 501-11.
33. BAINBRIDGE J, MISTRY AR, THRASHER A, Ali R. Gene therapy for ocular angiogenesis. *Clinical Science*. 2003; 104: p. 561-575.
 34. Campochiaro P. Gene transfer for ocular neovascularization and macular edema. *Gene Therapy*. 2012; 19: p. 121-126.
 35. Stieger K, Lorenz B. Gene Therapy for Vision Loss — Recent Developments. *Discovery Medicine*. 2010 Noviembre; 10(54): p. 425-33.
 36. Roosing S, Thiadens A, Hoyng C, Klaver C, Hollander A, Cremers F. Causes and consequences of inherited cone disorders. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2014 Septiembre; 42: p. 1-26.
 37. Guy J, Feuer W, Davis J, Porciatti V, Gonzalez P, Koilkonda R, et al. Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. 2017 Junio.
 38. Cwerman-Thibault H, Augustin S, Ellouze S, Sahel JA, Corral-Debrinski M. Gene therapy for mitochondrial diseases: Leber Hereditary Optic Neuropathy as the first candidate for a clinical trial. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2014 Septiembre; 42: p. 1-26.
 39. Borrás T. The Pathway From Genes to Gene Therapy in Glaucoma: A Review of Possibilities for Using Genes as Glaucoma Drugs. *Asia Pacific Journal of Ophthalmology*. 2017 Enero-Febrero; 6(1): p. 80-93.
 40. Borrás T, Buie L, Spiga M. Inducible scAAV2.GRE.MMP1 lowers IOP long-term in a large animal model for steroid-induced glaucoma gene therapy. *Gene Therapy*. 2016 Mayo; 23(5): p. 438-49.
 41. Wilson A, Di Polo A. Gene therapy for retinal ganglion cell neuroprotection in glaucoma. *Gene Therapy*. 2012 Febrero; 19(2): p. 127-36.
 42. Alqawlaq S, Huzil J, Ivanova M, Foldvari M. Challenges in neuroprotective nanomedicine development: progress towards noninvasive gene therapy of glaucoma. *Nanomedicine*. 2012 Julio; 7(7): p. 1067-8.
 43. Hickmott J, Chen C, Arenillas D, Korecki A, Lam S, Molday L, et al. PAX6 MiniPromoters drive restricted expression from rAAV in the adult mouse retina. *Molecular Therapy. Methods & clinical development*. 2016 Agosto; 10(3): p. 16051.
 44. Wang X, Gregory-Evans K, Wasan K, Sivak O, Shan X, Gregory-Evans C. Efficacy of Postnatal In Vivo Nonsense Suppression Therapy in a Pax6 Mouse Model of Aniridia. *Molecular therapy. Nuclear acids*. 2017 Junio; 16(7): p. 417-428.
 45. Lee H, Colby K. A Review of the Clinical and Genetic Aspects of Aniridia. *Seminars in Ophthalmology*. 2013 Septiembre-Noviembre; 28(5-6): p. 306-12.
 46. Danda R, Krishnan G, Ganapathy K, Krishnan U, Vikas K, Elchuri S, et al. Targeted Expression of Suicide Gene by Tissue-Specific Promoter and MicroRNA Regulation for Cancer Gene Therapy. *PloS One*. 2013 Diciembre; 31(8 (12)).

47. Indovina P, Pentimalli F, Casini N, Vocca I, Giordano A. RB1 dual role in proliferation and apoptosis: Cell fate control and implications for cancer therapy. *Oncotarget*. 2015 Junio; 20(6 (20)): p. 17873-90.
48. Mohan R, Tovey J, Sharma A, Tandon A. Gene Therapy in the Cornea: 2005-present. *Progress in retinal and eye research*. 2012 Enero; 31(1): p. 43-64.
49. Liu MM, Tuo J, Chan CC. Gene therapy for ocular diseases. *British Journal of Ophthalmology*. 2011 Mayo; 95(5): p. 604-612.
50. Ryan SJ. *Retina*. 4th ed. Fam P, editor. Philadelphia: ELSERVIER; 2006.
51. Deutman A, Hoyng C, van Lith-Verhoeven J. Macular Dystrophies. In Fam P, editor. *Retina*. Philadelphia: ELServier; 2006. p. 1163-1209.
52. Auricchio A, Trapani I, Allikmets R. Gene Therapy of ABCA4-Associated Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015 Enero; 8(5(5)).
53. Han Z, Conley S, Naash M. Gene Therapy for Stargardt Disease Associated with ABCA4 Gene. *Advances in experimental medicine and biology*. 2014; 801: p. 719-24.
54. -
- el gen RPE65: el inicio de la fase IV. *Gaceta Médica de México*. 2017; 153: p. 276-8.
55. - - -Borunda J. Vectores virales adeno-a
ón Clínica. 2012 Septiembre-Octubre; 64(5).
56. Weleber R, Pennesi M, Wilson D, Kaushal S, Erker L, Jensen L, et al. Results at 2 Years after Gene Therapy for RPE65-Deficient Leber Congenital Amaurosis and Severe Early-Childhood-Onset Retinal Dystrophy. *Ophthalmology*. 2106 Julio; 123(7): p. 1606-1620.
57. Weleber R, Pennesi M, Wilson D, Kaushal S, Erker L, Jensen L, et al. Results at 2 Years after Gene Therapy for RPE65-Deficient Leber Congenital Amaurosis and Severe Early-Childhood-Onset Retinal Dystrophy. *Ophthalmology*. 2016 Julio; 123(7): p. 1606-20.
58. Askou A. Development of gene therapy for treatment of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica*. 2014 Julio; 3: p. 1-38.
59. Azam M, Collin R, Shah S, Shah A, Khan M, Hussain A, et al. Novel CNGA3 mutations in Chinese patients with achromatopsia. *Molecular Vision*. 2010 Abril; 29(16): p. 774-81.
60. Carvalho L, Xu J, Pearson R, Smith A, Bainbridge J, Morris L, et al. Long-term and age-dependent restoration of visual function in a mouse model of CNGB3-associated achromatopsia following gene therapy. *Human molecular genetics*. 2011 Agosto; 15(20(16)): p. 3161-75.
61. Banin E, Gootwine E, Obolensky A, Ezra-Elia R, Ejzenberg A, Zelinger L, et al.

- Gene Augmentation Therapy Restores Retinal Function and Visual Behavior in a Sheep Model of CNGA3 Achromatopsia. *Molecular therapy*. 2015 Septiembre; 23(9): p. 1423-33.
62. Lh riteau E, Petit L, Weber M, Le Meur G, Deschamps J, Libeau L, et al. Successful gene therapy in the RPGRIP1-deficient dog: a large model of cone-rod dystrophy. *Molecular Therapy*. 2014 Febrero; 22(2): p. 265-277.
 63. Wu Z, Hiriyanna S, Qian H, Mookherjee S, Campos M, Gao C, et al. A long-term efficacy study of gene replacement therapy for RPGR-associated retinal degeneration. *Human molecular genetics*. 2015 Julio; 15(24(14)): p. 3956-70.
 64. Yang T, Justus S, Li Y, Tsang S. BEST1: the Best Target for Gene and Cell Therapies. *Molecular therapy*. 2015 Diciembre; 23(12): p. 1805-9.