

Bajo embargo hasta el Lunes 12 de Octubre, 3.00 pm (EST, EEUU)

Contacto servicio prensa: Katherine Unger Baillie a kbaillie@upenn.edu o (1) 215-898-9194

(Traducido del inglés por Guillermo Beltran)

Un estudio de la Universidad de Pensilvania demuestra cese de la pérdida de visión en perros causada por retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X en etapa avanzada.

12 de Octubre 2015

Hace tres años un equipo de investigadores de la Universidad de Pensilvania anunció que había curado retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X, una enfermedad de la retina hereditaria que causa ceguera en perros. Ahora han demostrado que pueden curar la enfermedad a largo plazo, y esto pese a que el tratamiento es administrado en perros donde la mitad o más de las células fotorreceptoras enfermas han sido destruidas.

Debido a que esta enfermedad afecta a los humanos en una forma muy semejante a la de los perros, los resultados del estudio plantean que este tratamiento pudiera ser eficaz y duradero en los humanos, y por ende abre el camino para lanzar ensayos clínicos y de hecho evaluar la seguridad del tratamiento en humanos.

“El estudio de 2012 demostró que la terapia génica es eficaz cuando se utiliza como tratamiento preventivo o si se aplica inmediatamente después del inicio de la muerte celular”, declaró William A. Beltran, autor colíder de este estudio y profesor titular de oftalmología de la Escuela Veterinaria de la Universidad de Pensilvania. Ese resultado fue muy halagador, pero ahora hemos logrado ir más adelante, demostrando que el tratamiento es duradero a largo plazo y eficaz, aún cuando se inicie la terapia en etapas medianas o avanzadas en el desarrollo de la enfermedad”.

“Esta es una enfermedad muy grave en los humanos, con un comienzo precoz en las primeras dos décadas de vida”, declaró Artur V. Cideciyan, autor colíder del estudio y profesor de investigación en oftalmología en el Scheie Eye Institute de la Escuela Perelman de Medicina de la Universidad de Pensilvania. “Dado que la evolución de la enfermedad en los perros se empareja muy de cerca con la evolución en los humanos, esto nos brinda gran esperanza para trasladar estos resultados en una terapia futura en pacientes humanos”.

Este trabajo involucró una estrecha colaboración entre los profesores Beltran y Cideciyan además de Samuel G. Jacobson, profesor de oftalmología del Scheie Eye Institute y de Gustavo D. Aguirre, autor principal del estudio y profesor de genética médica y de oftalmología en la Escuela Veterinaria de la Universidad de Pensilvania. Los investigadores de la Universidad de Pensilvania también vienen colaborando desde hace varios años con científicos de la Universidad de la Florida encabezados por William Hauswirth, Professor “Rybackzi-Bullard” de oftalmología de la Escuela de Medicina.

Los resultados de estos trabajos aparecen hoy en la revista *“Proceedings of the National Academy of Sciences”*.

La retinosis pigmentaria ligada al X (RPLX), es causada principalmente por mutaciones en el gen *RPGR*, las cuales engendran una pérdida de visión progresiva desde una temprana edad. Por ser una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, afecta en su gran mayoría a niños y hombres. Es una de las formas más comunes de degeneración retiniana hereditaria.

Aunque ampliamente estudiado, poco se entiende de la función del gen *RPGR*. Se piensa que juega un papel en la función del cilio de conexión, una estructura que se encuentra tanto en los bastones como en los conos, siendo, respectivamente, las células fotorreceptoras que permiten la visión en bajos y altos niveles de iluminación.

En pacientes que padecen de RPLX, las células fotorreceptoras se degeneran progresivamente y mueren. Para contrarrestar este fenómeno, en los trabajos iniciales, los científicos de la Universidad de Pensilvania, inyectaron en el espacio subretiniano una copia normal del gen *RPGR*, tratando así específicamente los bastones y conos afectados.

En la nueva publicación, el equipo de científicos informa que la terapia implementada en cachorros de cinco semanas de edad logró detener la destrucción de las células fotorreceptoras y mantuvo la visión en los perros durante más de tres años de seguimiento.

Utilizando el mismo vector viral y protocolo anterior, este estudio fue más allá al iniciar la terapia génica en dos etapas más avanzadas de la enfermedad: a 12 semanas de edad, llamada por los científicos “etapa intermedia de la enfermedad”, donde aproximadamente el 40 por ciento de las células fotorreceptoras han muerto; y a 26 semanas de edad “etapa avanzada de la enfermedad”, donde entre el 50 y 60 por ciento de los bastones y conos han sido destruidos.

El equipo de investigadores estaba preocupado, dado el estado avanzado de la enfermedad, que la inyección subretiniana provocase un desprendimiento permanente de la retina o que hubiese toxicidad por la introducción del vector viral, tomando en cuenta el más alto grado de degeneración de las células fotorreceptoras. Los ensayos posteriores no presentaron indicios de que estos riesgos existieran.

“Hemos dedicado mucho tiempo para asegurarnos de que el sitio y el momento en que el gen terapéutico se exprimiera fuera muy bien controlado” dijo Aguirre. “Afortunadamente, hemos visto que esta terapia parece ser bien tolerada en la retina”.

Efectivamente, utilizando pruebas no invasivas de la medicina humana, incluyendo electroretinografía, una técnica de imagen llamada “tomografía de coherencia óptica”, lo que los investigadores encontraron fue un cese significativo y duradero en la degeneración de las células fotorreceptoras en la zona tratada de la retina. También vieron desaparecer anomalías estructurales en los bastones y conos en perros que fueron tratados en etapas tardías de la enfermedad. Estos descubrimientos se han visto plasmados en un mejor desempeño en pruebas de comportamiento visual. Para esto se utilizó un laberinto en “Y” que mide la capacidad de los perros a detectar una luz tenue, y un camino de obstáculos para determinar las habilidades visuales de navegación. La mejora en el comportamiento visual del grupo de perros de enfermedad avanzada ha durado, al día de hoy, más de dos años y medio desde el inicio de la terapia génica.

Este estudio demuestra, particularmente en el caso de perros en etapa avanzada de la enfermedad, que se puede tratar una región relativamente pequeña (20 por ciento o menos de la superficie de la retina que haya perdido el 50 por ciento de las células

fotorreceptoras antes del tratamiento) y aún así detectar no solamente una mejora electrofisiológica, pero además una verdadera recuperación en el comportamiento visual”. declaró Beltran.

“Mi experiencia en el desarrollo de terapias génicas en varios modelos animales para tratar otros tipos de enfermedades hereditarias de la retina” declaró Hauswirth de la Universidad de la Florida, “ me permite decir que este estudio ofrece las mejores perspectivas hasta ahora para un futuro exitoso tratamiento en humanos que padecen de RPLX.”

Al igual que en el estudio inicial, los investigadores han demostrado una recuperación en las funciones de los bastones y de los conos, y además que estas células fotorreceptoras están correctamente conectadas a los neuronas responsables por enviar señales visuales al cerebro.

“En vista que esta es una enfermedad de las células fotorreceptoras afectando tanto a los bastones como a los conos, (o sea respectivamente las células de visión de día y de noche), haber comprobado que hay recuperación en las dos estructuras es una maravillosa noticia”, dijo Cideciyan.

“Yo me preocupo bastante por mis pacientes que han perdido muchas células fotorreceptoras y probablemente padecen de una conectividad y estructura abnormal en sus retinas, si una terapia génica pudiera funcionar para ellos en etapas avanzadas de la enfermedad” dijo Jacobson. “Lo que hemos demostrado en este trabajo es que la terapia génica utilizada mantiene las neuronas retinianas robustas y conectadas, lo cual es muy importante para un tratamiento eventual en los humanos”.

Para llevar este trabajo al ámbito de tratamiento humano, el equipo de investigadores está examinando pacientes padeciendo de RPLX para determinar un lugar idóneo en la retina donde inyectar el vector viral y establecer cuales pacientes pudieran calificar para un eventual ensayo clínico. También están estudiando otros genes que interactúan con el gen *RPGR* a nivel del cilio de conexión para determinar si existen otros posibles blancos terapéuticos.

Además de Beltran, Cideciyan, Aguirre, Jacobson, y Hauswirth la investigación fue llevada a cabo por Simone Iwabe, Kendra McDaid, y Inna Martynyuk de la Escuela Veterinaria de la Universidad de Pensilvania; Malgorzata Swider, Mychajlo S. Kosyk, Gui-shuang Ying y James Shaffer de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pensilvania; y Wen-Tao Deng, Sanford L. Boye y Alfred S. Lewin de la Universidad de la Florida.

La investigación recibió apoyo financiero de los siguientes organismos: National Institutes of Health, Foundation Fighting Blindness, Macula Vision Research Foundation, Hope for Vision y el Van Sloun Fund for Canine Genetic Research.