# Fundamentos médico terapéuticos que justifican la realización la secuenciación genética en pacientes y familiares de pacientes, portadores de enfermedades retinianas que causan baja visión o ceguera

Lic. Marcela Ciccioli
Presidente
**Stargardt APNES -RETINA ARGENTINA**
Asociación de Pacientes y Padres de Niños
con Enfermedad de Stargardt de Argentina
www.stargardt.com.ar
marcelaciccioli@yahoo.com.ar
Tel.: +54-9-11-6218-6523
Usuario Skype: ***ciccioli.marcela***

Las distrofias de retina (DR) son enfermedades progresivas y degenerativas que llevan a la pérdida de los fotorreceptores (conos y bastones) conduciendo a las personas afectadas a la baja visión o a la ceguera con el impacto personal, familiar y social que ello implica. Algunas afectan principalmente la región central o macular donde predominan los conos, otras deterioran fundamentalmente los bastones de la retina periférica y otras afectan a toda la retina.(1)

Todas las distrofias retinianas son genéticas, pueden ser heredadas o pueden aparecer de novo, pero todas son heredables y el modo de herencia puede ser recesivo, dominante, ligado al X, mitocondrial, multigénico y multifactorial según la patología (1) Se conocen más de 200 genes diferentes que determinan distrofias de retina (2) y este listado se actualiza permanentemente (3).

Existe un gran solapamiento clínico que complica enormemente el diagnóstico (4) de la patología sobre todo en niños pequeños donde las manifestaciones en el fondo de ojo son difíciles de observar hasta que la patología ha realizado un avance importante, y, enfermedades de recorrido y pronóstico completamente diferentes tienen un fondo de ojo muy similar, generando grandes dificultades para orientar a los pacientes y a las familias sobre cuál es la rehabilitación y acompañamiento más conveniente. Por ejemplo, la ceguera nocturna estacionaria afecta la retina periférica desde los primeros meses de vida y determina un campo visual reducido, pero la condición es estacionaria de por vida, mientras que un niño con retinosis pigmentaria tiene las mismas manifestaciones del fundus que la ceguera nocturna estacionaria, pero la enfermedad, dependiendo del gen que la esté determinando, llegará a la ceguera durante la segunda década de la vida, en la adultez o durante la vejez. Esto hace que la estimulación visual, rehabilitación utilización de ayudas ópticas, aprendizaje de Braille y entrenamiento

en orientación y movilidad, son requerimientos absolutamente diferentes en ambas patologías, indistinguibles a través de estudios clínicos comunes.(5)

El mismo solapamiento ocurre en pacientes pequeños con enfermedad de Stargardt o con distrofias de conos o distrofias de conos y bastones, también con pronósticos completamente diferentes.(1,5)

Los estudios clínicos orientan hacia el tipo de distrofia retiniana que presenta el paciente, pero no indican exactamente qué enfermedad tiene. Esto sólo se obtiene con el diagnóstico molecular (secuenciación genética) que permite identificar el gen dañado en el paciente y la mutación que genera ese daño, permitiendo identificar con precisión la patología real del paciente y establecer pautas para su acompañamiento terapéutico en función de la prognosis de la enfermedad que padece. Es decir, que el **diagnóstico molecular o secuenciación genética es el estudio que determina el diagnóstico preciso de las distrofias de retina** y que permite además, estudiando la herencia de la misma y la segregación familiar de las variantes, contemplar las opciones reproductivas de los pacientes y sus familiares.(1,2,5).

El diagnóstico molecular por ser preciso disminuye los costos del sistema de salud en la repetición innecesaria de estudios clínicos hasta llegar al diagnóstico, minimiza el tiempo para llegar al mismo (6) y permite enfocar en las estrategias para preservar el resto visual del paciente y, con ello, su autonomía y proyectos de vida, independientemente de que haya un tratamiento curativo disponible.

Hasta el momento no existen tratamientos que curen las distrofias de retina pero existen más de 100 ensayos clínicos registrados (7). Todos estos ensayos tendientes a detener la pérdida visual o a restaurar la visión, por tratarse de enfermedades genéticas se estudian para cada gen en forma individual, por eso es imprescindible la realización del diagnóstico molecular para saber cuál es el gen dañado del paciente y orientarlo hacia las terapéuticas que van avanzando para tratar su enfermedad. Por ejemplo, ya está en fase III la terapia génica para amaurosis congénita de Leber y retinosis pigmentaria por el gen RP65 (8). Estas patologías que determinan la ceguera desde los primeros días de nacidos se corrigen drásticamente con el protocolo aprobado por FDA y EMA para pacientes desde 9 años hasta adultos que recuperan la visión. Para poder ingresar al ensayo para esta patología es necesario que los pacientes con amaurosis de Leber, o retinosis pigmentaria tengan mutado **exclusivamente el gen RP65** y no otro de los muchos que determinan estas mismas patologías (9). Por lo tanto es imprescindible secuenciarlos para determinar si son candidatos o no para la terapia.

Además de la posibilidad de ingresar a los ensayos clínicos que apuntan a la cura de las distrofias de retina, mientras se espera la disponibilidad de las terapias en prueba se deben utilizar estrategias tendientes a evitar la pérdida masiva de fotorreceptores y a sostener el equilibrio químico de la retina, que, como producto de la mutación no realiza los procesos químicos adecuados, exponiendo a los fotorreceptores a la agresión de los radicales libres sin los mecanismos de compensación adecuados.

Estas estrategias se ponen en marcha frente al diagnóstico preciso del paciente que, actualmente, al realizarse sólo mediante estudios clínicos demora años, perdiendo tiempo de prevención real, afectando la escolaridad en niños pequeños y adolescentes, la situación laboral de pacientes en edad adulta y en general el modo de vida de todos los pacientes que van perdiendo la visión sin saber la causa real de su enfermedad (5)

El objetivo principal es entonces **la prevención de la pérdida de los fotorreceptores**

Coexisten distintos modos de prevención:

**1. Filtros**

(a)La utilización de filtros UV-IR y luz azul para exterior sistema Orma RT de Essilor o F510-550.

(b)El uso de Filtros F450 para interior (color amarillo), que además mejoran la sensibilidad al contraste

Las distrofias maculares de retina se caracterizan por la acumulación durante el ciclo visual de productos que no pueden eliminar ni degradar ya que normalmente deberían reciclarse. La acumulación de este producto en fotorreceptores y células del Epitelio Pigmentario Retiniano (en adelante EPR) determina la intoxicación de las células con ese producto y la destrucción de la célula cuando el producto que se acumula es excitado con la longitud de onda de la luz azul del espectro lumínico.(10,11,12,13,14,15,16) Los filtros mencionados absorben la longitud de onda correspondiente a la luz UV y luz azul disminuyendo la fotofobia del paciente y evitando una exposición constante a la luz que activa el proceso de destrucción celular en el EPR dañando finalmente a los fotorreceptores(17)

**2. Suplementos:**

En particular en las distrofias determinadas por mutaciones en el gen ABCA4 (enf. de Stargardt (11) distrofia de conos, distrofia de bastones, y algunas retinosis

pigmentarias) el producto que se acumula es un dímero del all-trans-retinal (derivado de la vitamina A utilizada para la realización del ciclo visual). El gen ABCA4 codifica para una proteína trasportadora de membrana que debe transportar ese producto. Como el gen está dañado, la proteína no se produce, o no es completamente funcional, entonces no trasporta a la velocidad que es necesaria, el producto se acumula, se forman los dímeros (A2E), se activan con la luz azul y las células mueren. Es decir que el producto químico que induce esta situación es la vitamina A, imprescindible para la realización del ciclo visual, pero cuyo exceso en este caso es nocivo. Los pacientes que tiene dañado el gen ABCA4 no deben agregar absolutamente ninguna dosis de vitamina A a su dieta. Sólo deben consumir la vitamina A que extraen de los alimentos de la dieta. La suplementación de vitamina A en pacientes con mutaciones en el ABCA4 acelera la pérdida de fotorreceptores. . Este punto es de suma importancia debido a que su administración en estos pacientes puede derivar en la pérdida acelerada o total de la visión.

Para limitar su ingesta, siendo la vitamina A un producto de tradicional de indicación oftalmológica, es imprescindible saber si el paciente es portador de mutaciones en el gen ABCA4, y eso se determina con exactitud sólo mediante el diagnóstico molecular.(12)
La ingesta de suplementos mejora la condición general de la retina haciendo más lenta la inducción del proceso de apoptosis celular en el EPR y en los fotorreceptorres

De acuerdo con la bibliografía científica que se adjunta, los suplementos dietarios que mencionaremos refuerzan vías no dañadas por la mutación permitiendo mantener el equilibrio químico de la retina evitando que induzcan señales que llevan a fotorreceptores a entrar en apoptosis como respuesta al mal funcionamiento determinado por la mutación, por lo tanto no curan la patología pero son importantes para retrasar su avance y conservar la visión el mayor tiempo posible.

a-Luteína 20 a 40 mg por día (pigmento amarillo que se deposita frente a la mácula y que se toma de la dieta. Este pigmento constituye el filtro interno de la retina para la luz azul y suele estar en déficit en pacientes con distrofias de retina como Stargardt) (20,22,23)

b-Zinc quelado 50mg por día ( este mineral para el que nuestra población es deficitaria al punto de que la Soc. Argentina de Pediatría gestionó la suplementación de harinas con zinc debido a que las fuentes tradicionales no cubren el aporte diario requerido, es el se asocia a más de 2000 proteínas, y es el núcleo metámlico de las enzimas antioxidantes que actúan en la retina, estabilizando la visión periférica y nocturna) (24)

c-Vaccinium Mirtillus 375 mg por día (derivado concentrado del arándano que aporta antocianidinas e isoflavonas que mejoran la elasticidad de los vasos de la retina mejorando el aporte de nutrientes y oxígeno, que se reduce al progresar el proceso degenerativo en algunas distrofias retinianas, también estimula la produción de rodopsina, principal pigmento involucrado en la cascada de fototransducción reiniana).(18)

d- DHA y EPA (Omega 3) 1000 a 2000mg por día (principal constituyente de las membranas de los fotorreceptores, cuyo segmento externo es fagocitados y reorganizado por las células pigmentarias continuamente. Estos ácidos grasos de origen animal son centrales para la reorganización de las membranas y su aporte es imprescindible para que la luteína se deposite frente a la mácula y no sólo alrededor de la misma protegiendo a los conos que son los fotorreceptores capaces de producir la visión de detalle y en color).(20,22,23)

e-Otras antocianidinas (resveratrol) Tienen acciones equivalentes a las del arándano potenciando los mecanismos de estabilización de la retina y permitiendo que los nutrientes lleguen a los fotorreceptores.(19)

.

**Es imprescindible tener el diagnóstico molecular para: a)saber con precisión cuál es la patología que padece el paciente a b) iniciar rápidamente la prevención de la muerte de los fotorreceptores permitiéndole definir las estrategias de rehabilitación y autonomía acordes a su patología, c) establecer sus proyectos personales con una visión clara de posibilidades utilizando todos los apoyos tecnológicos que le permitan adquirir autonomía y realizar sus objetivos escolares y laborales, etc , d) establecer su posibilidad de participar en ensayos clínicos que puedan curar las patología que padece en la medida que estos se vayan estableciendo, e) realizar el consejo genético al paciente y a su familia a fin de que puedan tomar decisiones reproductivas con toda la información pertinente.**

**Bibliografía:**


1. den Hollander**,** A., Black, A., Bennett, J.,Cremers,F. 2010.- Lighting a candle in the dark: advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. J Clin Invest. 2010; 120(9): 3042–3053.

2. Millan, J.M. et al.2008.- El asesoramiento genético en los déficits visuales y auditivos. Arch Soc Esp Oftalmol . 2008, vol.83, n.12, pp. 689-702**.**

3. http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/

4. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J.2010.- The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. Progress in Retinal and Eye Research 2010, 29(5):335-375.

5. Koenekoop,R., Lopez, I., den Hollander, A., Allikmets, R., Cremers, F. 2007.- Genetic testing for retinal dystrophies and dysfunctions: benefits, dilemmas and solutions .Clinical and Experimental Ophthalmology 2007; 35: 473–485

6. ACMG 2015. Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics www.nature.com/gim/journal/vaop/ncurrent/full/gim201541a.html

7. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=retinal+dystrophy&pg=6

8. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00999609

9. http://www.sparktx.com/pipeline/inherited-retinal-dystrophies

10. Allikmets R, et al. 1997.- A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. Nat Genet. 1997;15(3):236–246.

11. Sparrow JR, Fishkin N, Zhou J, Cai B, Jang YP, Krane S, Itagaki Y, Nakanishi K. 2003.- A2E, a byproduct of the visual cycle. Vision Res 2003;43: 2983-90.

12. Radu RA, Yuan Q, Hu J, Peng JH, Lloyd M, Nusinowitz S, Bok D, Travis GH. 2008.- Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following Vitamin A supplementation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:3821-9.

13. Wielgus,A., Collier, R., Martin, E., Lih, F., Tomer, K., Chignell, F., and Roberts, J. 2010.- Blue light induced A2E oxidation in rat eyes – experimental animal model of dry AMD. Photochem. Photobiol. Sci., 2010,9, 1505-1512

14. Molday,R., Zhang, K. 2010.-Defective Lipid Transport and Biosynthesis in Recessive and Dominant Stargardt Macular Degeneration . Prog Lipid Res. 2010; 49(4): 476–492 .

15. Sun, H and Nathans, J. 2001.- ABCR, the ATP-binding Cassette Transporter Responsible for Stargardt Macular Dystrophy, Is an Efficient Target of All-*trans*-retinal-mediated. Photooxidative Damage in Vitro. Implications for retinal disease. The Journal of Biological Chemistry, 276, 11766-11774.

16. Rosemberg, R. 1997. Luz, deslumbramiento y contraste en el cuidado de la baja visión. Clínica de la baja visión. Libro de ELEANOR E. FAYE. Editorial SS Manuales.

17. Jang Y. P., Zhou J., Nakanishi K. and Sparrow J. R. 2005.- Anthocyanins Protect Against A2E Photooxidation and Membrane Permeabilization in Retinal Pigment Epithelial Cells. Photochem Photobiol. 2005; 81(3): 529–536.

18. Komeima K., Rogers B. S., Lu L. and Campochiaro P. A. 2006.- Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa. *PNAS*. 2006; 103(30): 11300-11305.

19. Chucair, A., Rotstein, N.,SanGiovanni, J.P.,During, A., Chew, E., and Politi, L. 2007.- Lutein and Zeaxanthin Protect Photoreceptors from Apoptosis Induced by Oxidative Stress: Relation with Docosahexaenoic Acid. IOVS, 2007, Vol. 48, No. 11

20. Sabour-Pickett, S., Beatty,S., Md, Frcophth,M., Connolly, E., Loughman, Bs., Stack, J., Howard, A.,Klein, S., Klein, B., Md, Meuer, S., Myers, Ch. Akuffo,K., Nolan, J., 2014.- Supplementation with three Different macular carotenoid Formulations in patients With early age-related Macular degeneration.Retina, The Journal Of Retinal And Vitreous Diseases 2014.

21. Chew EY, SanGiovanni JP, Ferris FL, et al. 2013.- Lutein/zeaxanthin for the treatment of age-related cataract: AREDS2 randomized trial report no. 4. JAMA Ophthalmol 2013;131:843–850.

22. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, et al. 2013.- Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report no. 3. JAMA Ophthalmol 2013;132:142–149.

23. Julien S1, Biesemeier A, Kokkinou D, Eibl O, Schraermeyer U., 2011.- Zinc deficiency leads to lipofuscin accumulation in the retinal pigment epithelium of pigmented rats. PLoS One. 2011;6(12):e29245