



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“DESARROLLO DE TRATAMIENTOS
EXPERIMENTALES PARA PACIENTES CON RETINOSIS
PIGMENTARIA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

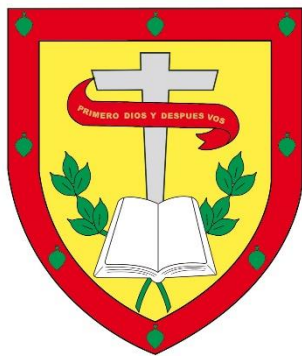
AUTOR: LADY LEONELA LOZANO BRIONES

DIRECTOR: DR. LUIS ALBERTO CERVANTES ANAYA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“DESARROLLO DE TRATAMIENTOS
EXPERIMENTALES PARA PACIENTES CON RETINOSIS
PIGMENTARIA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: LADY LEONELA LOZANO BRIONES

DIRECTOR: DR. LUIS ALBERTO CERVANTES ANAYA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLL

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Lady Leonela Lozano Briones portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1207892397**.
Declaro ser el autor de la obra: **“Desarrollo de tratamientos experimentales para pacientes con retinosis pigmentaria”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 18 de septiembre de 2024

F:


Lady Leonela Lozano Briones

C.I. 1207892397

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Desarrollo de tratamientos experimentales para pacientes con retinosis pigmentaria**" realizado por **Lady Leonela Lozano Briones** con documento de identidad No. **1207892397**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 18 de septiembre de 2024

F:


DR. LUIS ALBERTO CERVANTES A
Especialista Oftalmología
SENECYT: 1921164195
C.I. 0151673365

Dr. Luis Alberto Cervantes Anaya

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico mi tesis de manera especial a mis padres, quienes me han apoyado a distancia, y rezan por mi a diario para poder cumplir mis metas. A mi hermana, porque es sin duda la que mas apoyo me ha dado. A mi abuela, que día a día pregunta por mi y me desea suerte en cada examen. A mi abuelo que, aunque ya no esté aquí, sé que estaría orgulloso de la meta que estoy cumpliendo. Y por último a mis tíos y primos, quienes me llaman para recordarme que cada vez me falta menos para lograr uno de mis sueños.

AGRADECIMIENTO

Primeramente, agradezco a Dios, por darme fuerzas y salud para seguir adelante con mis estudios, que me ha ayudado y siempre ha estado conmigo. También a mi tutor, Luis Cervantes, un amigo y docente ejemplar, que ve a sus alumnos como futuros colegas y nos inspira a seguir adelante siempre con Dios. A mi hermana, que ha sido mi apoyo fundamental en todo momento, quien me ha dicho que si puedo cuando he dudado de mis capacidades y se ha alegrado del más mínimo logro que he tenido en este camino. A mis padres quienes, aunque se ausentan físicamente, me apoyan a la distancia. A mi mejor amiga, quien siempre me ha apoyado y ha estado conmigo no solo en el ámbito académico, sino también cuando la vida se complica un poco. A mi abuelo, que de allá arriba se que me ayudó en cada paso que di, y lo seguirá haciendo. Y por último quisiera agradecer a mi pareja, quien me recuerda de todo lo que puedo ser capaz cuando más necesito recordarlo.

En fin, agradezco a todas las personas que son parte de mi vida, cada una de ellas ha aportado un granito de arena fundamental para poder llegar hasta aquí.

1. RESUMEN

La retinosis pigmentaria es una enfermedad lenta y progresiva de origen hereditario que afecta los fotorreceptores de la retina y luego los conos. La Organización Mundial de la Salud reporta alrededor de 1.300 millones de personas afectadas por algún tipo de deficiencia visual a nivel mundial. La prevalencia es de 1 en cada 4000 habitantes y es la primera causa de ceguera de origen genético, frecuente en los varones con un porcentaje del 60% y el 40% en mujeres. Existe falta de información sobre esta patología en el mundo, principalmente sobre los tratamientos existentes para esta enfermedad, por lo que esta revisión bibliográfica tiene como objetivo actualizar los tratamientos existentes o en estudio e informar las limitaciones que tiene cada una de estas terapias. Se realizó esta revisión de literatura científica mediante la consulta en bases de datos como PubMed y Web of science, la búsqueda será limitada por artículos de los años 2018 al 2022.

Existen varios tipos de terapia en estudios: terapia génica, estimulación eléctrica transcorneal, uso de neuroprotectores, terapia optogénica, trasplantes de células madres y terapia con oligonucleótidos, de los que se hablará en este artículo, tanto sus beneficios y las barreras existentes en cada tratamiento experimental. En conclusión, cada una de estas terapias promete un tratamiento viable en el futuro para grupos selectivos de personas con retinosis pigmentaria, sin embargo, algunas terapias han demostrado beneficio al inicio de la enfermedad, perdiendo su eficacia a largo plazo.

Palabras clave: Ceguera, fotorreceptores, origen genético, retinosis pigmentaria, tratamientos experimentales.

2. ABSTRACT

Retinitis pigmentosa (RP) is a slow and progressive disease of hereditary origin that affects the photoreceptors of the retina and then the cones. The World Health Organization (WHO) reports that nearly 1.3 billion people affected by some type of visual impairment worldwide. The prevalence is 1 case in 4000 inhabitants, and the age of onset is from childhood to adulthood. It is the first cause of blindness of genetic origin, frequent in men with a percentage of 60% and 40% in women. There is a great lack of information on this pathology in the world, mainly on the existing treatments for this disease, so this bibliographic review aims to update on existing treatments or under study, also informs the limitations of each of these therapies. This review of scientific literature was carried out by consulting databases such as PubMed and Scielo, the search will be limited to articles from 2018 to 2022.

There are several types of therapy in studies: gene therapy, transcorneal electrical stimulation, use of neuroprotectors, optogenic therapy, stem cell transplants and oligonucleotide therapy, which will be discussed in this article, both their benefits and the existing barriers in each treatment. experimental. In conclusion, each of these therapies promises a viable treatment in the future for selective groups of people with retinitis pigmentosa, however, most of these therapies have shown benefit at the beginning of the disease, losing their efficacy in the long term.

Key Words: Blindness, photoreceptors, genetic background, retinitis pigmentosa, experimental treatments.

3. ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. ABSTRACT.....	6
3. ÍNDICE.....	7
4. INTRODUCCIÓN.....	8
5. MÉTODOLÓGÍA.....	10
6. DESARROLLO DEL TRABAJO.....	11
a. Discusión.....	11
7. CONCLUSIONES.....	15
8. BIBLIOGRAFÍA.....	16
9. GLOSARIO.....	21
10. ANEXOS.....	23

4. INTRODUCCIÓN

La retinosis pigmentaria (RP) es una enfermedad lenta y progresiva de origen hereditario que afecta los fotorreceptores de la retina y posteriormente los conos¹. Esta enfermedad se presenta en la segunda a tercera década de vida donde pierde progresivamente el campo visual periférico de manera bilateral; posteriormente tiene pérdida de la visión central que progresa hasta la ceguera total¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) notifica que existen 1.300 millones de personas afectadas por algún tipo de deficiencia visual en todo el mundo². La prevalencia es de 1 en 4000 personas y la edad de inicio comprende desde la niñez hasta la edad adulta³. Es la primera causa de ceguera de origen genético y es más frecuente en varones con un porcentaje del 60%, mientras que el 40% corresponde a mujeres⁴.

Esta patología, se encuentra en el grupo de las enfermedades hereditarias de la retina, puesto que se puede heredar de manera autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X o mitocondrial². En los últimos años, se han identificado nuevos genes alterados, lo que explica que esta patología no es un trastorno único sino un grupo de entidades distintas genéticamente pero que poseen similitudes fenotípicas³. Se ha visto que la RP la afectación de más de 300 genes, razón por la que se dificulta encontrar su patogénesis y un tratamiento efectivo para esta enfermedad⁵.

La edad de inicio se considera desde que el paciente informa los primeros síntomas visuales, el cual puede ser en la niñez o en la etapa adulta^{6,7}. El primer síntoma es la nictalopía o pérdida de la visión nocturna y la pérdida del campo visual periférico². Después de esto se produce el daño de los conos, que conduce a la pérdida de la agudeza visual y consigu podría conducir a la ceguera total⁸.

El diagnóstico de esta condición se basa en la presentación clínica y el examen de fondo de ojo, no obstante, se confirma la RP con electrofisiología y pruebas genéticas. Al momento del diagnóstico, se puede evidenciar la reducción de los conos y los bastones⁹. Además, se debe tener en cuenta que los pacientes pierden entre el 10% al 17% de la función de los conos anualmente¹⁰. Actualmente, el uso de fluorescencia de campo amplio del fondo de ojo es uno de los exámenes más usados, ya que sirve para visualizar la extensión completa del epitelio pigmentario en la retina y la atrofia de la misma¹¹. Los pacientes con RP suelen mostrar un anillo de hiperfluorescencia en la mácula que delimita la zona de retina central viable de la zona más grande de retina periférica atrofiada¹².

Este estudio tiene como objetivo investigar las actualizaciones de tratamiento para pacientes con retinosis pigmentaria, discutir los criterios clínicos para el diagnóstico de retinosis pigmentaria, argumentar los tipos de tratamiento y comparar los tratamientos existentes para esta condición

5. METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica posee un abordaje descriptivo, mediante la recopilación de artículos científicos tomadas de diferentes bases de datos tales como PubMed y Web of Science. El proceso de búsqueda se realizó mediante el uso de palabras clave, en español se empleó Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) “Terapias en investigación”, “Retinitis pigmentosa”, “Tratamiento”, en inglés se empleó la terminología MESH, los cuales fueron “Treatment”, “Retinitis Pigmentosa”, “Therapies investigational”, tales términos se combinaron con operadores booleanos “AND”, “OR”, “NOT”. Se incluyeron ensayos clínicos, revisiones bibliográficas y sistémicas, estudios de campo, publicados en inglés y español durante los últimos cinco años.

Se obtuvieron de Pubmed 6 artículos, los cuales se aplicó los criterios de exclusión, teniendo finalmente 5 artículos, de igual manera en Web of Science se recolectaron 22 artículos y se seleccionaron 14 artículos. Posteriormente, con los artículos filtrados se procedió a realizar tablas de contenido que contenía autor, año, país, tamaño de muestra y resultados de los mismos, que fueron analizados respectivamente.

6. DESARROLLO DEL TRABAJO

a. Discusión

La RP es una enfermedad progresiva, en la cual la presentación inicial de la enfermedad consiste en alteraciones de la visión²⁸. No existen signos o síntomas específicos, ya que al inicio de la enfermedad se presentan síntomas muy leves, por esta razón la RP puede pasar desapercibida o se diagnostica en fases avanzadas²⁸. Esta patología puede presentarse como una enfermedad aislada, esporádica, autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X (Xr), raramente mitocondrial o con una causa digénica²⁹.

Las primeras manifestaciones de signos y síntomas de esta enfermedad varían en función a la herencia y el genotipo, pero en la mayoría de los casos al momento de diagnosticar, el electroretinograma ya está muy alterado²⁹. Al principio de la enfermedad, las funciones de la retina están ligeramente alteradas, lo que quiere decir que el paciente posee agudeza visual buena, en ocasiones completa y una visión discreta de los colores²⁹. Para evaluarlas, se necesita una refracción detallada y una prueba de agudeza visual, así como una prueba cromática (prueba desaturada D-15 del panel de Lanthony). Como primera pista diagnóstica, se suele encontrar en la retina un defecto en la visión de los colores a lo largo del eje azul-amarillo²⁹.

La retinosis pigmentaria no tiene un tratamiento que permita recuperar la visión por completo, aunque en la actualidad existen varios estudios y ensayos clínicos creándose para ayudar a las personas con esta patología³⁰. La investigación actual se centra en descubrir tratamientos que brinden neuroprotección, que pueden enlentecer o detener la progresión de la enfermedad y prolongar la visión funcional³⁰. Para comprobar y observar la eficacia terapéutica de los tratamientos experimentales es importante evaluar la gravedad de la enfermedad antes y después de realizarlos³⁰. Las pruebas más usadas para

monitorizar el curso de la enfermedad es la evaluación clínica y la agudeza visual, sin embargo, también se puede usar el campo visual de Goldman (GVF) y la electroretinografía (ERG)³⁰. También existe la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), que se ha usado con más frecuencia en los últimos años, ya que puede revelar cambios definitivos y progresivos en la retina externa, específicamente en la zona elipsoide³⁰.

Como se sabe, la retinosis pigmentaria se debe a varias mutaciones genéticas, por lo que los tratamientos de terapia génica deben estar individualizados para cada mutación genética específica²⁸. Antes el tratamiento para estos pacientes se limitaba a cuidados de apoyo, en las cuales se incluye administración de suplementos vitamínicos de vitamina A, protección de la luz solar, entre otras. Se han realizado ensayos clínicos para ver el beneficio de la vitamina A y vitamina E, donde no se ha demostrado efectos beneficiosos en estos pacientes²⁸. Por lo que, para la mayoría de los pacientes con RP no existe una cura actualmente, ni tratamiento eficaz para ralentizar o detener la progresión de la enfermedad²⁸.

Después de revisar varios estudios, se ha demostrado que el uso de Voretigene neparvovec-rzyl es útil para el tratamiento de la RP con el RPE65 mutado¹⁹, además del acetato de 9-cis-retinol, que se encuentra en ensayos de fase 3, y el 9-cis- β -Caroteno, que se encuentra aprobado por la FDA de Estados Unidos, también tienen resultados comprometedores, ya que la unión de 9-cis-retinol con la opsina, forma la isorodopsina, regenerando el cromóforo visual 11-cis-retinal, recordando que la ausencia de este cromóforo causa disfunción grave de conos y bastones que provoca la degeneración de la retina.. Así mismo el 9-cis- β -caroteno se convierte en 9-cis-retinol en la retina, y sigue el mismo procedimiento mencionado anteriormente²⁰. De esta manera evade los defectos visuales y regenera el pigmento visual²⁰.

Otra terapia que parece ser la próxima terapia viable es la modulación del enzima glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3)¹⁶. Esta enzima es una serina/treonina quinasa, que se expresa principalmente en el SNC y desarrolla un papel fundamental en la regulación del equilibrio entre las respuestas celulares proinflamatorias y antiinflamatorias. En este estudio se agregó un inhibidor competitivo de GSK-3, familia de iminotiadiazoles VP3.15, en donde se logró comprobar que proporciona protección en las células fotorreceptoras y disminuye la expresión de genes neuro inflamatorios en la retina, sin embargo, este estudio aún se encuentra en fase experimental y solo se ha realizado en ratas¹⁶.

Por otro lado, tenemos las inyecciones intravítreas, que al igual que la mencionada anteriormente, son estudios que se encuentran en fase experimental¹⁷. Esta inyección contiene microesferas biodegradables de ácido poli (láctico co-glicólico) cargadas de proinsulina¹⁷, que ha demostrado disminuir de manera significativa la muerte celular durante el desarrollo neuronal, es decir preserva la estructura y la función de conos y bastones, así como sus contactos con neuronas postsinápticas, lo que demostró en ratones retraso de la degeneración de la retina. Estos resultados indican que este tratamiento puede ser usado en un futuro como un neuroprotector¹⁷.

También se están ensayando las terapias optogénicas, en las cuales usan virus adenoasociado mutado en fusión con la opsina microbiana ChR-tdt, que causó en primates una mayor sensibilidad a la luz con expresión en más células y sensibilidad más alta en las células ganglionares de la retina¹⁵. Esto demuestra la transducción de la capa de células ganglionares en el anillo perifoveal de la retina de manera efectiva en primates con degeneración de la retina. Gracias a los resultados de este estudio, se podrán empezar ensayos clínico para la aplicación de este tratamiento a futuro¹⁵.

Con respecto al trasplante de fotorreceptores derivados de las células madres, pueden restaurar la función de estos, sin embargo, existe limitaciones por la presencia de células retinianas distintas a los fotorreceptores injertados, y su organización por lo que dificulta la reconexión en el tejido huésped y por lo consiguiente, la restauración visual¹³.

En otro tipo de estudio, utilizan los oligonucleótidos antisentido, que son diseñados para reducir específicamente el nivel de un ARN mensajero patógeno, alterar su patrón de empalme o bloquear la traducción²¹. Esta sustancia podría bloquear la traducción de los genes causantes de la enfermedad, frenando así su progresión²¹. Este tratamiento complementaría el aumento génico mediado por vectores virales, que suele estar limitado por el tamaño del transgén. Este estudio ha demostrado seguridad, durabilidad viable y eficacia temprana. Hay que recordar que esta terapia beneficiaría solamente a los pacientes con RHO alterado, es decir, aproximadamente el 25% de pacientes con retinosis pigmentaria²¹.

Respecto a los resultados entre la estimulación eléctrica transcorneal y terapia génica, tenemos varias limitaciones y desventajas en ambas terapias, ya que según varios estudios la estimulación eléctrica transcorneal mejoran después de unas semanas de iniciado el tratamiento, sin embargo, estos efectos desaparecen conforme pasan los meses^{23,24,31}. En cambio, la terapia génica, tiene buenos resultados a largo plazo, pero la mayoría de estas terapias son para pacientes con genes específicos alterados, como RPE65, que corresponde a menos del 10% de los pacientes con esta patología, por lo que estas terapias son limitadas^{17,26,27}.

7. CONCLUSIONES

Después de esta revisión, se puede concluir que los tratamientos experimentales de la retinosis pigmentaria pueden ser útiles a futuro para las personas con esta patología, sin embargo, cada una de ellas tiene ciertas limitaciones. También hay que recordar que estas terapias se encuentran aún en estudios, por lo que para la administración de estos tratamientos y el uso de las terapias tendrá que esperar algún tiempo para que sea certificada y pueda ser administrada. Todos los tratamientos que aún se encuentran en estudios experimentales prometen ser viables y útiles a futuro, sin embargo, hay que tener presente que las terapias genéticas tienen mayor limitación, debido a que están hechas para pacientes con alteraciones genéticas específicas. Respecto a las otras terapias, no discriminan a los pacientes por su alteración genética, sin embargo, sus resultados solo han dado buenos resultados al inicio del tratamiento perdiendo su eficacia a largo plazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Wang AL, Knight DK, Vu T-TT, et al. Retinitis Pigmentosa: Review of Current Treatment. *Int Ophthalmol Clin* 2019;59(1):263–280; doi: 10.1097/IIO.0000000000000256.
2. Ducloyer J-B, Le Meur G, Cronin T, et al. [Gene therapy for retinitis pigmentosa]. *Med Sci MS* 2020;36(6–7):607–615; doi: 10.1051/medsci/2020095.
3. Anonymous. Retinitis Pigmentosa: Recent Advances and Future Directions in Diagnosis and Management - PubMed. n.d. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30234647/> doi: 10.1097/MOP.0000000000000690
4. Palacios-Andrade FX, Espinosa-Martín L, Cumbe-Guerrero KM. Retinosis Pigmentaria. *Rev Estud CEUS Cienc Estud Unidad Salud* 2019;1(1):25–28.
5. Gawęcki M. Laser treatment in retinitis pigmentosa-a review. *Lasers Med Sci* 2020;35(8):1663–1670; doi: 10.1007/s10103-020-03036-9.
6. Dyonne T Hartong 1, Eliot L Berson, Thaddeus P Dryja. Retinitis Pigmentosa - PubMed. n.d. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17113430/> doi: 10.1016/S0140-6736(06)69740-7
7. Hu ML, Edwards TL, O'Hare F, et al. Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities. *Clin Exp Optom* 2021;104(4):444–454; doi: 10.1080/08164622.2021.1880863.
8. Bruninx R, Lepièce G. [Retinitis pigmentosa]. *Rev Med Liege* 2020;75(2):73–74.

9. Gasparini SJ, Llonch S, Borsch O, et al. Transplantation of photoreceptors into the degenerative retina: Current state and future perspectives. *Prog Retin Eye Res* 2019;69:1–37; doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.11.001.
10. Jin Z-B, Gao M-L, Deng W-L, et al. Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells. *Prog Retin Eye Res* 2019;69:38–56; doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.11.003.
11. Macrae WG. Retinitis pigmentosa in Ontario - a survey. *Birth Defects Orig Artic Ser* 2019;18(6):175–185.
12. Sharma R, Bose D, Maminishkis A, et al. Retinal Pigment Epithelium Replacement Therapy for Age-Related Macular Degeneration: Are We There Yet? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2020;60:553–572; doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023245.
13. Goureau O, Orioux G. [Photoreceptor cell transplantation for future treatment of retinitis pigmentosa]. *Med Sci MS* 2020;36(6–7):600–606; doi: 10.1051/medsci/2020097.
14. Giacalone JC, Andorf JL, Zhang Q, et al. Development of a Molecularly Stable Gene Therapy Vector for the Treatment of RPGR-Associated X-Linked Retinitis Pigmentosa. *Hum Gene Ther* 2019;30(8):967–974; doi: 10.1089/hum.2018.244.
15. Gauvain G, Akolkar H, Chaffiol A, et al. Optogenetic therapy: high spatiotemporal resolution and pattern discrimination compatible with vision restoration in non-human primates. *Commun Biol* 2021;4(1):125; doi: 10.1038/s42003-020-01594-w.

16. Sanchez-Cruz A, Villarejo-Zori B, Marchena M, et al. Modulation of GSK-3 provides cellular and functional neuroprotection in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa. *Mol Neurodegener* 2018;13:19; doi: 10.1186/s13024-018-0251-y.
17. Isiegas C, Marinich-Madzarevich JA, Marchena M, et al. Intravitreal Injection of Proinsulin-Loaded Microspheres Delays Photoreceptor Cell Death and Vision Loss in the rd10 Mouse Model of Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(8):3610–3618; doi: 10.1167/iovs.16-19300.
18. Artero-Castro A, Long K, Bassett A, et al. Gene Correction Recovers Phagocytosis in Retinal Pigment Epithelium Derived from Retinitis Pigmentosa-Human-Induced Pluripotent Stem Cells. *Int J Mol Sci* 2021;22(4):2092; doi: 10.3390/ijms22042092.
19. Russell S, Bennett J, Maguire AM, et al. Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. *Expert Opin Orphan Drugs* 2018;6(8):457–464; doi: 10.1080/21678707.2018.1508340.
20. Hussain RM, Gregori NZ, Ciulla TA, et al. Pharmacotherapy of retinal disease with visual cycle modulators. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(5):471–481; doi: 10.1080/14656566.2018.1448060.
21. Xue K, MacLaren RE. Antisense oligonucleotide therapeutics in clinical trials for the treatment of inherited retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29(10):1163–1170; doi: 10.1080/13543784.2020.1804853.
22. Di Pierdomenico J, Scholz R, Javier Valiente-Soriano F, et al. Neuroprotective Effects of FGF2 and Minocycline in Two Animal Models of Inherited Retinal

Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(11):4392–4403; doi: 10.1167/iovs.18-24621.

23. Kahraman NS, Oner A. Effect of Transcorneal Electrical Stimulation on Patients with Retinitis Pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020;36(8):609–617; doi: 10.1089/jop.2020.0017.

24. Demir MN, Acar U, Sobaci G, et al. Outcomes of transcorneal electrical stimulation therapy in the early stages of retinitis pigmentosa. *Turk J Med Sci* 2022;52(3):741–746; doi: 10.55730/1300-0144.5368.

25. Kwak JJ, Kim HR, Byeon SH. Short-Term Outcomes of the First in Vivo Gene Therapy for RPE65-Mediated Retinitis Pigmentosa. *Yonsei Med J* 2022;63(7):701–705; doi: 10.3349/ymj.2022.63.7.701.

26. Wang SK, Xue Y, Rana P, et al. Soluble CX3CL1 gene therapy improves cone survival and function in mouse models of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(20):10140–10149; doi: 10.1073/pnas.1901787116.

27. Wagner JE, Zobel L, Gerhardt MJ, et al. In Vivo Potency Testing of Subretinal rAAV5.hCNGB1 Gene Therapy in the Cngb1 Knockout Mouse Model of Retinitis Pigmentosa. *Hum Gene Ther* 2021;32(19–20):1158–1170; doi: 10.1089/hum.2021.121.

28. Cross N, van Steen C, Zegaoui Y, et al. Current and Future Treatment of Retinitis Pigmentosa. *Clin Ophthalmol* 2022;16:2909–2921; doi: 10.2147/OPHTH.S370032.

29. Zobor D, Zrenner E. Retinitis pigmentosa - a review . Pathogenesis, guidelines for diagnostics and perspectives. *Ophthalmologe* 2012;109(5):501–514; doi: 10.1007/s00347-012-2555-6.

30. Iftikhar M, Lemus M, Usmani B, et al. Classification of disease severity in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2019;103(11):1595–1599; doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313669.

31. Jolly JK, Wagner SK, Martus P, et al. Transcorneal Electrical Stimulation for the Treatment of Retinitis Pigmentosa: A Multicenter Safety Study of the OkuStim (R) System (TESOLA-Study). *Ophthalmic Res* 2020;63(3):234–243; doi: 10.1159/000505001.

9. GLOSARIO

Autosómica dominante: Afección genética ocurre cuando el niño hereda una sola copia de un gen mutado de uno de los padres.

Esporádico: Sin relación con otros casos anteriores o posteriores.

Autosómica recesiva: la afección genética se presenta cuando el niño hereda una copia de un gen mutado de cada uno de los padres.

Herencia digénica: es necesaria la mutación en 2 genes diferentes para provocar una enfermedad o fenotipo determinado.

Genotipo: Constitución genética completa de un individuo.

Agudeza visual: Capacidad de nuestro sistema visual para distinguir detalles de forma nítida a una distancia y condiciones determinadas.

Prueba cromática: Examen que verifica su capacidad para distinguir entre diferentes colores.

Neuroprotección: Empleo de cualquier modalidad terapéutica que previene, retarda o "revierte" la muerte celular.

Voretigene neparvovec-rzyl: Terapia génica basada en un vector del virus adeno-asociado (AAV).

Enzima: Acelera la velocidad de una reacción química específica en la célula.

Inhibidor competitivo: El inhibidor se une al centro activo, bloqueando la interacción del sustrato con el sitio de unión.

Células fotorreceptoras: Células que cuando se estimulan por la luz generan un impulso neural que pasa al cerebro y produce la experiencia de la visión.

Conos: Son células especializadas que se encuentran en la retina y son responsables de la visión. Los conos son capaces de detectar un amplio espectro de fotones y son responsables por la visión a color.

Bastones: Células que se encuentran en la retina. Los bastones son altamente fotosensibles con una función en la visión nocturna.

Terapias optogénicas: Técnica en neurociencia en la que los genes de proteínas sensibles a la luz se introducen en tipos específicos de células cerebrales para monitorear y controlar su actividad con precisión usando señales de luz

10. ANEXOS

Tabla 1. Terapias experimentales de la retinosis pigmentaria

Autor	Año	Título	Muestra	Tipo de estudio	Resultados
Goureau O, Orieux G. ¹³	2020	Nuevo enfoque terapéutico para la retinitis pigmentaria Trasplante de fotorreceptores derivados de Células madre	-	Revisión Bibliográfica	El trasplante de láminas retinales derivadas de organoides retinales podría conducir a una restauración funcional. Sin embargo, la presencia de células retinianas distintas a los fotorreceptores injertados, así como la organización de estos fotorreceptores, dificultan su capacidad para reconectarse en el tejido huésped y restaurar la función visual.
Giocalone J, et al. ¹⁴	2019	Desarrollo de un vector de terapia génica molecularmente estable para el tratamiento de la retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X asociada a RPGR	-	Estudio experimental	RPGR es el gen más afectado entre las personas que padecen retinitis pigmentaria por lo que se ideó una construcción terapéutica molecularmente estable para clonar RPGR ORF15 y evitar mutaciones.
Gauvain G, et al. ¹⁵	2021	Terapia optogenética: alta resolución espaciotemporal y discriminación de patrones compatible con la restauración de la visión en primates no humanos	18 primates (macaca fascicularis)	Estudio experimental	Se demostró una mayor eficacia tanto para la cápside AAV mutada, AAV2.7m8, como para la proteína de fusión ChR2-tD, en primates. Por lo que se espera que la inyección intravítrea de AAV2.7m8-ChR2-tD transduzca la retina de manera efectiva también en pacientes ciegos.
Sanchez A, et al. ¹⁶	2018	La modulación de GSK-3 proporciona neuroprotección celular y funcional en el modelo de ratón rd10 de retinosis pigmentaria	-	Estudio experimental	La aplicación de VP3.15, inhibidor de la GSK-3 demostró un efecto neuro protector en las células fotorreceptoras y amplió la visión, además, disminuyó la expresión de genes neuroinflamatorios en la retina.
Isiegas C, et al. ¹⁷	2018	Inyección intravítrea de microesferas cargadas de proinsulina Muerte de células fotorreceptoras y pérdida de visión en el modelo de ratón rd10 de retinosis pigmentaria	-	Estudio experimental	La degeneración de la retina en el ratón rd10 se enlenteció mediante una inyección de dosis única intravítrea de hPI-PLGA-MS. La proinsulina recombinante humana provocó un efecto neuroprotector rápido y efectivo.

Castro A, et al. ¹⁸	2021	La corrección génica recupera la fagocitosis en el epitelio pigmentario de la retina derivado de la retinosis pigmentaria: células madre pluripotentes inducidas por humanos	-	Estudio experimental	Se pudo demostrar la diferenciación de las células madre pluripotentes derivadas de pacientes, corregidas genéticamente de un paciente con mutación en p.Ser331Cysfs*5 la que mostraba deficiencia de la proteína MERTK, a la que también se reestableció. También se logró la reversión de la función fagocítica perdida de la retinosis pigmentaria. Este es el primer estudio en este campo.
Russell S, et al. ¹⁹	2018	Voretigene neparvovec-rzyl para el tratamiento de la distrofia de retina asociada a la mutación bialélica RPE65 distrofia de retina	-	Estudio experimental	Se demostró una mejora a la sensibilidad de la luz, y la capacidad de navegación en sujetos con distrofias hereditarias de retina asociada a la mutación RPE65. Esta mejora significativa se dio a los 30 días de la inyección y ha sido duradera durante 4 años hasta la fecha.
Hussain RM, Gregori NZ, et al. ²⁰	2018	Farmacoterapia de las enfermedades de la retina con moduladores del ciclo visual	-	Revisión bibliográfica	El acetato de 9-cis-retinil acetato (zuretinol) y el 9-cis-β-Caroteno (alga dunaliella bardawil) eluden los defectos hereditarios del RPE65 y el LRAT con el fin de regenerar el cromóforo visual 11-cis-retinal, ya que su ausencia causa disfunción grave de conos y bastones que provoca la degeneración de la retina.
Xue KM, Maclaren RE. ²¹	2020	Terapéutica con oligonucleótidos antisentido en ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades hereditarias de la retina.	-	Ensayo clínico fase II	Los ensayos clínicos de fase I/II han demostrado un buen perfil de seguridad y una farmacocinética viable de los oligonucleótidos antisentido administrados por vía intravítrea.
Pierdomenico J, Scholz R, et al. ²²	2018	Efectos neuroprotectores del FGF2 y la Minociclina en dos modelos animales de degeneración hereditaria de la retina	-	Estudio experimental	La IVI de CNTF, PEDF o FGF2 mejoró la morfología del segmento externo de los fotorreceptores, pero solo el FGF2 rescató un número significativo de fotorreceptores. El tratamiento con minociclina redujo la activación y migración de la microglía y produjo un rescate significativo de

fotorreceptores. Por lo que el tratamiento combinado obtuvo mejores resultados.

GSK-3: Enzima glucógeno sintasa cinasa 3, hPI-PLGA-MS: Microesferas de poliácido láctico-glicólico biocompatibles y biodegradables. AAV: Virus adenoasociado, IVI: Inyección intravítrea, CNTF: Factor neurotrófico ciliar, PEDF: Factor derivado del epitelio pigmentario, FGF2: Factor básico de crecimiento de fibroblastos.

Tabla 2. Resultados entre la estimulación eléctrica transcorneal y terapia génica.

Autor	Año	Título	Muestra	Tipo de estudio	Desarrollo
Kahraman N., Oner A. ²³ .	2020	Efecto de la estimulación eléctrica transcorneal en pacientes con retinosis pigmentaria	101 pacientes	Estudio retrospectivo	La BCVA y VF mejoraron al mes después de iniciado el tratamiento con TES y las mejoras fueron estadísticamente significativas, sin embargo, fueron desapareciendo a lo largo de los 6 meses de seguimiento.
Jolly J., Wagner S., Martus P., et al. ²³ .	2020	Estimulación eléctrica transcorneal para el tratamiento de la retinosis pigmentaria: estudio multicéntrico de seguridad del sistema OkuStim (R) (estudio TESOLA)	105 pacientes	Estudio prospectivo abierto	En este estudio, tanto los ojos estimulados como los de control no mostraron cambios en la agudeza visual, el campo visual no reveló cambios significativos a lo largo del tiempo.
Dermir M., Acar U., Sobaci G., Goksuluk D., et al. ²⁴ .	2022	Resultados de la terapia de estimulación eléctrica transcorneal en las fases iniciales de la retinosis pigmentaria	21 pacientes	Ensayo clínico	Existieron cambios clínicos significativos en los aumentos del nivel de BCVA, el nivel de visión del color, la respuesta de mf-ERG en la amplitud p1 del anillo 1 y los puntos del cuestionario LVQOL, sin embargo, los cambios en la prueba de VF y otras respuestas de mf-ERG no lo fueron.
Isiegas C, et al. ²⁵	2018	Resultados a corto plazo de la primera terapia génica in vivo para la retinosis pigmentaria mediada por RPE65	1 paciente	Reporte de caso	Paciente de 30 años con mutación RPE65, muestra 3 meses después de la inyección subretiniana de VN en el ojo izquierdo, una mejoría sostenida de VA, VF y FST.

Wang Sk., Yunlu S., et al. ²⁶	2019	La terapia génica con CX3CL1 soluble mejora la supervivencia y la función de los conos en modelos de ratón de retinosis pigmentaria	-	Estudio experimental	En los ratones rd10 y Rho-/-, el AAV8-GFP más el AAV8-sCX3CL1 produjo de nuevo un mayor número de conos en la retina central en comparación con el AAV8- sCX3CL1 solo.
Wagner J., Zobel L., et al. ²⁷ .	2021	Prueba de potencia in vivo de la terapia génica subretiniana con rAAV5.hCNGB1 en el modelo de ratón knockout Cngb1 de retinosis pigmentaria.	-	Estudio experimental	El tratamiento subretiniano con rAAV5.hCNGB1 dio como resultado una expresión eficiente de la proteína CNGB1 (proteína mutada en RP45) en bastones de ratón y fue capaz de normalizar la expresión de la subunidad CNGA1 endógena de ratón.

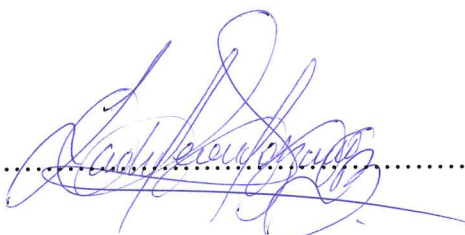
BCVA: Agudeza visual media, VF: Campo visual, TES: Estimulación eléctrica transcorneal, BCVA: Mejor agudeza visual corregida, mf-ERG: electrorretinógrafo multifocal LVQOL: Calidad de vida con baja visión, VN: Voretigene neparvovec-rzyl, VA: Agudeza visual, FST: Prueba de umbral de estímulo de campo completo, Rho-/-: Rhodopsinnull, RP45: Retinosis pigmentaria tipo 45.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Lady Leonela Lozano Briones portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1207892397**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Desarrollo de tratamientos experimentales para pacientes con retinosis pigmentaria**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 18 de septiembre de 2024

F:



Lady Leonela Lozano Briones

C.I. 1207892397