

CONFERENCIAS **MAGISTRALES**

TERAPIA GÉNICA EN DISTROFIAS HEREDITARIAS DE LA RETINA. APORTACIONES A LA PRÁCTICA CLÍNICA



María Pilar Tejada Palacios

PhD. Oftalmólogo

Jefa de Sección de Oftalmología Pediátrica y coordinadora de la unidad de Terapia Génica de Oftalmología en el Hospital Universitario 12 de Octubre. Profesora asociada de oftalmología. Ciencias de la salud. Universidad Complutense de Madrid (UCM).



OBJETIVO GENERAL:

Informar acerca de la importancia del diagnóstico genético en las distrofias hereditarias de la retina y conocer los primeros resultados de la única terapia génica aprobada hoy en día para una distrofia concreta de la retina, asociada a la mutación del gen RPE65.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer la clínica de estas distrofias de la retina que muchas veces no se identifican y se tarda años en llegar a un diagnóstico.
- Conocer la necesidad de realizar estudio genético a todos los pacientes con diagnóstico clínico de distrofia de la retina para saber si van a ser candidatos en un futuro a las terapias génicas que vayan apareciendo.
- Presentar resultados estructurales y funcionales del primer fármaco de terapia génica, una vez extendido su uso tras su aprobación por las agencias reguladoras.
- Resaltar la importancia de una exploración funcional minuciosa que aporte mucha información acerca del efecto del fármaco.

RESUMEN:

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son enfermedades oculares genéticamente determinadas. Producen disminución grave de visión, incluso ceguera en distintas edades de la vida según el tipo de distrofia. Se conocen más de 270 genes causales.

Son enfermedades muy infrecuentes y marginales, clínicamente poco conocidas o incluso desconocidas para el oftalmólogo general. Hasta hace poco tiempo, el diagnóstico era incierto por falta de medios de confirmación genética y casi siempre se transmitía al paciente la idea de que "poco se podía hacer al respecto".

Se han producido avances en la comprensión de los mecanismos moleculares /genéticos de DHR y en la identificación de genes causales y variantes patogénicas. Los métodos son diagnósticos mucho más potentes y asequibles, y esto ha permitido clasificar genéticamente a los pacientes. Asimismo, la posibilidad de corrección de errores genéticos de células enfermas mediante técnicas de terapia génica ha supuesto un verdadero cambio de paradigma.

Existe un grupo de DHR causadas por la mutación en el gen RPE65 que codifica la proteína RPE65: la



CONFERENCIAS MAGISTRALES

amaurosis congénita de Leber (ACL) que es la forma más temprana y la más severa de todas las DHR, la distrofia retiniana grave de inicio en la infancia temprana y algunos casos de retinosis pigmentaria.

Todas ellas se caracterizan por dificultades para ver en condiciones de baja luminosidad (nictalopía), así como pérdida progresiva del campo visual periférico que dificulta la autonomía en la movilidad, y una pérdida de la visión central, siendo estos cambios dramáticos en la infancia y durante la adolescencia.

La primera y única terapia génica aprobada para las DHR es *Luxturna*® (Voretigen Neparvovec) para las DHR con mutación bialélica en el gen RPE65.

Este fármaco fue aprobado por la FDA en 2017, posteriormente fue aprobado por la EMA en septiembre de 2018 y, en mayo de 2020, el Ministerio de Sanidad lo incluyó entre sus prestaciones dentro del marco de terapias génicas avanzadas. Fue en noviembre de 2020 cuando la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid designó al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario 12 de Octubre como centro para la Administración y Seguimiento del Medicamento de Terapia Avanzada Voretigen Neparvovec (*Luxturna*).

La terapia consiste en la introducción de una copia del gen sano dentro de un virus adenoasociado en el espacio subretiniano de la retina mediante vitrectomía para que infecte al epitelio pigmentario de la retina, traspasándole el gen sano para producir la proteína RPE65 responsable del ciclo visual.

Todos los pacientes deben cumplir los criterios exigidos en el protocolo del Ministerio de Sanidad español y, en la Comunidad Autónoma de Madrid, los candidatos a tratamiento deben ser presentados a un comité de expertos para la decisión final.

Importante valorar los posibles cambios, aunque sutiles tras el tratamiento y por tanto incorporar nuevas

exploraciones o test para tener más información acerca de los objetivos no solo estructurales, sino también funcionales, conseguidos con la terapia.

En el protocolo del ministerio no se recoge el test de Movilidad de Luminancia Múltiple (MLMT) que determina la mejoría o no en la capacidad de navegación o deambulación del paciente en distintos niveles de iluminación tras el tratamiento con *Luxturna*, y que es la prueba que en el ensayo ha sido el objetivo principal para valorar la eficacia de la terapia. Por tanto, nos planteamos construir un MLMT en nuestro hospital.

Presentamos los resultados de *Study12O*: estudio descriptivo usando datos de los pacientes tratados con *Luxturna* en el Hospital 12 de Octubre: complicaciones, problemas de adaptación, resultados funcionales y estructurales comparativamente entre menores y mayores de 18 años.

De forma global los pacientes pediátricos han mejorado más que los adultos. En general, todos los pacientes han mejorado mucho su manejo en condiciones de baja luminosidad lo que les ha permitido una gran mejoría en la movilidad y autonomía con poca luz. También han mejorado en su movilidad y autonomía.

En principio, para lo que se pensó que sería eficaz *Luxturna*, (manejarse mejor en condiciones de baja luminosidad y mejoría en la autonomía) parece que se cumple en la mayoría de nuestros pacientes y se mantiene el efecto al año. Pero en algunos pacientes (adultos jóvenes) han tenido la contrapartida de empeoramiento de agudeza visual, más acentuada de cerca.

No todo se sabe sobre los efectos del tratamiento ni sobre la duración del efecto. Es un primer tratamiento de terapia génica en DHR, del que se ha aprendido mucho y que abre las puertas a un futuro esperanzador para los pacientes con DHR.

ORGANIZA:



AVALA:



COLABORA:



PARTNER
PREFERENTE

