

VISION

Nº 48 1º Semestre 2016

lucha contra la ceguera

NOTICIAS

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

- **Funciones no visuales de la retina**



- **Efecto protector de la melatonina en DR**



ASOCIACIONES

ACTUALIDAD CIENTÍFICA

- **Nuevos genes**



FARPE
Federación de Asociaciones
de Retinosis Pigmentaria de España



Sumario

EDITA: FARPE, Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España

Montera 24, 4º J - 28013 Madrid
Tel: 915320707 Fax: 915222118
e-mail: farpe@retinosisfarpe.org

DIRECTOR

Francisco Rodríguez Antelo

DIRECTOR CIENTÍFICO

Miguel Fernández Burriel

FOTO DE PORTADA

Shutterstock.com

Colaboran en este número

• **Gema Esquivá, Pedro Lax y Nicolás Cuenca.** Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante, Alicante.
• **Lorena Fuentes Broto, Lorena Perdices Royo, Francisco Segura Calvo, Emma Lara Navarro, Elvira Orduna Hospital, Gema Insa Sánchez, Ana Isabel Sánchez Cano e Isabel Pinilla Lozano.** Grupo "Investigación en Retina". Instituto de Investigación Sanitaria Aragón.

DISEÑO Y PRODUCCIÓN

LUAL Producciones S.L.

C/ General Zabala, 12, LOCAL
Telf.: 915151195
ediciones@luaediciones.es

Tirada: 4.000 ejemplares. Distribución gratuita.

Coste: 1,5 € por ejemplar

Depósito Legal: M-6-1992

ISBN 84-604-1293-B

ISSN 2172-5586

Todos los artículos se publican bajo la responsabilidad de sus autores. La revista VISION no comparte necesariamente las opiniones y comentarios vertidos en los mismos. Se autoriza la reproducción total o parcial de esta publicación citando su procedencia y previa notificación al autor.

Boletín informativo subvencionado por la Dirección General de Coordinación de Políticas Sectoriales sobre la Discapacidad.

2. EDITORIAL

2. Información o desinformación

3. NOTICIAS

3. FARPE-FUNDALUCE premia a la investigación en la Universidad de Murcia.

4. FARPE y FUNDALUCE siguen estableciendo relaciones.

6. Premios a la investigación FUNDALUCE 2015.

9. Visión de futuro.

9. Donativos.

12. ARTÍCULO CIENTÍFICO

12. Funciones no visuales de la retina: Razones para cuidar la retina en la ceguera total.

17. Efecto protector de la melatonina en DR.

25. ASOCIACIONES

25. Andalucía.

26. Canarias.

27. Castilla La Mancha.

29. Castilla y León.

30. Cataluña.

31. Comunidad Valenciana.

33. Extremadura.

34. Murcia.

36. ACTUALIDAD CIENTÍFICA

36. Nuevos genes.

41. DIRECTORIO



ÍNDICE DE ANUNCIANTES

| | |
|--------------|---------------|
| Eurocanarias | 10 |
| BANKIA | 9 |
| FUNDALUCE | Contraportada |

Información o desinformación

En el mundo que nos rodea existen dos tipos de noticias: las fidedignas y las falsas, con toda la escala de matices existente entre los dos términos. Así mismo, entre los medios que difunden dichas noticias, también se cuenta con toda una escala entre los que merecen confianza y los que no.

Quiero llegar con esto a lo que afecta a las enfermedades heredo degenerativas de la retina y a todo lo que se mueve a su alrededor que, aunque enfermedades raras, no están exentas de noticias, aunque casi todos estaríamos de acuerdo en que son excesivamente pocas, algo que puede conllevar que las que aparecen, tengan una influencia mayor. Y es que en pleno siglo XXI y en la era de la información, contamos con todo tipo de dispositivos que nos proporcionan noticias prácticamente en tiempo real, lo que nos lleva a una necesidad casi compulsiva de estar informados de todo en todo momento. Queremos estar también a la última de lo que acontece en torno a la enfermedad que nos quita el sueño.

Con esta necesidad a la espalda, resulta muy fácil dejarse llevar por los grandes titulares, aquellos que nos dan cuenta de un progreso decisivo en la carrera por alcanzar la curación, cuando no nos la dan directamente en bandeja. Se requiere un gran conocimiento o una gran templanza para no dejarse llevar, algo en lo que nos ayuda, tal vez, nuestra propia desesperación o necesidad. Habrá que leer detenida y pausadamente la noticia, más allá de su titular, para conocer el contenido real y su alcance, evaluar cuál es realmente el avance conseguido del que se nos da cuenta y sus consecuencias, e incluso su veracidad, porque en el mundo de la enfermedad, como en cualquier otro, hay desaprensivos dispuestos a aprovecharse.

Si no queremos o no podemos dar por bueno cualquier cosa que leamos o escuchemos y, por qué no decirlo, simplemente no sabemos separar el trigo de la paja, lo mejor es consultar con aquellas personas que si nos puedan orientar. Aquí cobran un papel fundamental las asociaciones de afectados, las cuales, en su mayoría, cuentan con páginas web, facebook, twitter, tuenti y un largo etcétera de aplicaciones para mantener informados a sus socios que, no en vano, es uno de sus principales objetivos. Son el primer punto de referencia tanto para obtener información como para contrastarla, sin embargo, los que dirigen la asociaciones, en la mayoría de casos saben más por estar siempre encima de la investigación que por su preparación, y no son escasas las

ocasiones en que, dada la complejidad de los temas a tratar, se les escapan. Afortunadamente, las asociaciones que forman parte de FARPE, cuentan con la "herramienta definitiva", su Comité Asesor de Expertos, compuesto por personas sobradamente preparadas que nos pueden asesorar sobre cualquier tipo de noticia, y si no fuera ese el caso, saben a quién dirigirse, de forma que estamos en las mejores manos.

Cabe señalar que, las asociaciones, con toda la buena intención, a veces caen en la tentación de, por mantener activa en todo momento su página web, algo nada fácil, o por ser los primeros, de publicar todo aquello que cae en sus manos, siempre y cuando cuenten con el típico caza noticias que se sumerge en la red a la caza y captura de cualquier referencia a las distrofias de retina.

Conviene evaluar fríamente las consecuencias que pueden tener estas aptitudes pues si bien habrá lectores mas cautos que se lo piensen dos veces antes de dar credibilidad a lo que leen, siempre estarán los mas crédulos, particularmente aquellos que se estrenan en la enfermedad y están sedientos de conocerlo todo sobre esa cruz, en forma de enfermedad, que les ha caído encima y que les quita el sueño, aquellos que en su ansia de encontrar explicaciones para lo que les ocurre, pueden caer en una "sobredosis de información", una información desordenada y caótica, lo que hemos llamado desinformación.

Ante esos titulares que no son otra cosa que mera publicidad buscando captar voluntades que les permita continuar con proyectos no siempre bien orientados y sin garantías de éxito, cabe anteponer la prudencia que los que ya llevan mucho tiempo haciendo un seguimiento a las noticias que giran en torno a estas enfermedades, han oído en alguna ocasión y que indica que la investigación requiere de sus plazos y que difícilmente se van a dar las curas milagrosas. Aunque es desesperante oír en boca de aquellos que nos han de proporcionar la cura o tratamiento, que será necesario esperar algunos años más, es lo que hay, y si luego resulta que realmente se equivocan, eso que nos encontraremos. En cualquier caso, es fácil pensar que cuando llegue, será como una marea y no como una ola aislada.

NOTICIAS

FARPE-FUNDALUCE premia a la investigación en la Universidad de Murcia

El pasado 23 de Octubre, se celebró en el Hemiciclo de la Facultad de Letras de la UMU, las XVII Jornadas de Investigación FARPE-FUNDALUCE 2015, bajo el lema, "Haz lo imposible posible"; ayúdanos a investigar

En este acto, se le hizo entrega a la Dra. María Elena Rodríguez González-Herrero del premio a la investigación FUNDALUCE 2014, auspiciado por la Fundación Lucha Contra la Ceguera (FUNDALUCE), concediéndole financiación para el desarrollo de un proyecto de investigación referido a las posibles estrategias terapéuticas en el campo de la Retinosis Pigmentaria.

La mesa inaugural, tuvo un alto nivel, estando formada por la Consejera de Sanidad de la Región de Murcia, Dra. Doña Encarna Guillén, por el Rector Magnífico de la Universidad de Murcia, Dr. Don José Orihuela, la Vicepresidenta Segunda de ONCE Doña Patricia Sanz, por la Presidenta de la Sociedad Murciana de Oftalmología, Dra. Doña Paz Villegas, por el presidente de FARPE y FUNDALUCE, Don Germán López, y el presidente de RETIMUR, Don David Sánchez.

Asistieron unas 200 personas entre afectados de Retinosis Pigmentaria y de otras distrofias hereditarias de la retina, así como personalidades del colectivo médico científico. La finalidad del evento fue abordar las investigaciones actuales para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas de dichas patologías.

Los asistentes que llenaron el Hemiciclo disfrutaron, tras la entrega del premio, de tres relevantes ponencias. La Mesa de Investigación estuvo moderada por el Dr. José María Marín, Jefe

del Servicio de Oftalmología y muy vinculado al proyecto galardonado, presentando a los doctores que están llevando a cabo las últimas investigaciones: Dr. José María Millán, del Hospital La Fe de Valencia; Dr. Nicolás Cuenca de la Universidad de Alicante y ganador del Premio FUNDALUCE 2014 y; la propia premiada, la Dra. María Elena Rodríguez, del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, que presentó su proyecto "Inyección intravítrea de células mononucleadas de médula ósea autóloga para el tratamiento de la Retinosis



Pigmentaria. Estudio preclínico de seguridad y eficacia”.

Los investigadores nos dejaron claro que, la cura para la Retinosis Pigmentaria y otras distrofias hereditarias de la retina todavía no existe, pero que el esfuerzo y el trabajo de investigadores como ellos, y junto con el apoyo de los afectados y sus familias, harán que un día llegue la ansiada noticia del tratamiento que ponga fin a estas enfermedades.

Hay que destacar que la Consejera de Sanidad, Doña Encarna Guillén, subrayó la importancia del “Mecenazgo que unido a la inversión pública, fomentará la investigación biosanitaria”. Destacar también, el 25 Aniversario de la fundación de RETIMUR.



La clausura del acto corrió a cargo de Don Albert Español, relaciones públicas de FARPE y FUNDALUCE.

Estas jornadas se pudieron seguir en directo en todo el mundo a través de la retransmisión de la Televisión de la Universidad de Murcia.

FARPE y FUNDALUCE siguen estableciendo relaciones

Por parte de FARPE y FUNDALUCE FIRMA SU PRESIDENTE Don Germán López Fuentes

Convenio con Ferrer Internacional (FERRER).



Este convenio fue firmado, por parte de Ferrer Internacional, el 11 de noviembre de 2015 por D Antoni Villaró Martí en calidad de apoderado.

Ferrer es una empresa farmacéutica internacional de capital privado con sede en Barcelona y presencia en más de 90 países. Contribuyen a mejorar la salud y calidad de vida de las personas a través de los sectores farmacéutico, sanitario, de química fina y de alimentación. Su misión es impulsar el bienestar de la sociedad

Convenio con Fundació Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).



Firmado el 23 de diciembre de 2015 por Don Alexandre Puerto Valdivieso en calidad de Director de

Gestión en nombre y representación de la Fundación IDIBELL.

El Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) es un centro de investigación en medicina celular, donde la investigación básica de alto nivel está al servicio de preguntas clínicas relevantes y del desarrollo económico.

El IDIBELL es una fundación creada el año 2004, a partir de la fusión de varias entidades de investigación, participado por el Hospital Universitario de Bellvitge, el Instituto Catalán de Oncología y la Universidad de Barcelona. El Instituto está situado en espacio Biopol'H.

El año 2009 se convirtió en uno de los cinco primeros centros de investigación españoles acreditados como instituto de investigación sanitaria por el Instituto de Salud Carlos III.

Convenio EL INSTITUT DE BIOENGINYERIA DE CATALUNYA (IBEC)

Firmado el 15 de diciembre de 2015 por Don Josep Samitier Martí en calidad de Director de la Fundación IBEC.

El Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC) es un centro interdisciplinar de investigación, con



sede en Barcelona, que lleva a cabo una excelente investigación interdisciplinaria en las fronteras de la ingeniería y las ciencias de la vida con el fin de generar nuevo conocimiento aunando campos como la nanomedicina, la biofísica, la biotecnología la ingeniería de tejidos y las aplicaciones de tecnología de la información en el ámbito de la salud.

El IBEC fue creado en 2005 por el departamento de Innovación, Universidades y Empresa y el de Salud de la Generalitat de Cataluña, la Universidad de Barcelona (UB) y la Universidad Politécnica de Cataluña (UPC). En la actualidad, la relación del IBEC con los investigadores de la UB y la UPC sigue rigiéndose por el acuerdo marco firmado en 2008.

Convenio con el Hospital Vall d'Hebron



Firmado 1 de diciembre de 2015 por Dr Vicenc Martínez Ibáñez en calidad de apoderado del Hospital Vall d' Hebron.

El Hospital Universitario Vall d'Hebron es el complejo hospitalario más grande de Cataluña y uno de los más grandes del Estado español.

El Hospital apuesta por un modelo de gestión que sitúa al paciente en el centro de sus actuaciones, incluyendo la docencia y la investigación, y que impulsa la participación en proyectos catalanes, estatales e internacionales de investigación.

Convenio con la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP)



Se firmó el 16 de febrero de 2016 por Doña Pilar Villegas Gracia en calidad de Directora General de Investigación Científica y Técnica del Ministerio de Economía y Competitividad.

La ANEP se encarga de valorar los proyectos de FUNDALUCE de forma objetiva, ya que dispone de equipos de coordinación compuestos por investigadores nacionales e internacionales de gran prestigio, y de una amplia base de expertos de calidad reconocida, que la sitúa como referente y apoyo para todo el Sistema de Ciencia y Tecnología.

FARPE y FUNDALUCE se adhieren al proyecto de BANSALUD



Santander ha registrado Bansalud, un incipiente proyecto en el que quiere adentrarse en la investigación médica. "Tiene por objeto la promoción, gestión, fomento e impulso de la investigación científica, formación y transferencia del conocimiento en el mundo de la salud y asistenciales, para lo cual están presentes en su capital tanto Universia como compañías tecnológicas"

BanSalud ha desarrollado una ciudad virtual, Sperida Ciudad de la Salud, conformada por edificios en 3D donde los diferentes agentes del sector sanitario encontrarán servicios tecnológicos de alto valor añadido y al mismo tiempo podrán ofertar servicios propios y compartir conocimientos y experiencia.

FARPE y FUNDALUCE son socios de EURORDIS desde el 9 de febrero de 2016.



EURORDIS es una alianza no-gubernamental dirigida por organizaciones de pacientes y personas individuales activas en el campo de las enfermedades raras, dedicada a mejorar la calidad de vida de las personas que viven con enfermedades raras en Europa.

FUNDALUCE pasa a ser socio de FEDER desde enero de 2016.

La voz de las personas con enfermedades poco frecuentes y sus familias. Se trabaja para defender, proteger y promover los derechos de los más de 3 millones de personas con ER en España.



Premios a la Investigación FUNDALUCE 2015

Tras la convocatoria de *premios a la investigación realizada por FUNDALUCE el año pasado, se han presentado los siguientes proyectos*

Título: Terapia de reemplazo de fotorreceptores por movilización farmacológica de precursores/células madre endógenos de la retina.

Investigador principal: Enrique J. de la Rosa y Ana Martínez.

Institución: CIB-CSIC (Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas).

Resumen: El objetivo del presente proyecto es promover el desarrollo del 5-iminotiazol VP3.15 (un inhibidor de la enzima glucógeno sintasa kinasa 3) como fármaco candidato a desarrollo clínico en retinosis pigmentaria. Para ello se persigue I) definir la eficacia del VP3.15 in vitro e in vivo en modelos experimentales de retinosis pigmentaria (ratones rd10 y P23H); II) analizar el efecto del VP3.15 en el estado inflamatorio y en la muerte neuronal de la retina distrófica; III) evaluar la capacidad de movilización de precursores/células madre neurales en la retina distrófica.

Título: Composiciones farmacéuticas a base de células madre de tejido adiposo potenciadas con fármacos y sus efectos in vitro en el EPR y la neuroretina en degeneración.

Investigador principal: Girish Kumar Srivastava.

Institución: Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), Universidad de Valladolid.

Resumen: Se propone un proyecto pre-clínico en el área de la Oftalmología. Algunos de nuestros resultados previos (patentes española; ES2539329 e internacional WO2015079093), de interés para algunas empresas farmacéuticas, plantean unas composiciones farmacéuticas a base de células madre de tejido adiposo (MSCs) y los fármacos que han demostrado efectos protectores positivos para ralentizar la degeneración retiniana. Se requiere *comprobar si el sobrenadante compuesto por la combinación de las MSCs con fármacos (ambiente combinado), así como el uso de sobrenadante de las MSCs tras la estimulación con los mismos fármacos en cultivo (ambiente estimulado) tiene un efecto protector sobre las células del EPR y las células de la neuroretina.* Este proyecto apoyará a otros estudios futuros encaminados a identificar las biomoléculas implicadas en el rescate.

Título: Implicación del gen USH2A en la patogénesis de la ARRP y el UHS2. Papel de la mutación p.C759F.

Investigador principal: Carmen Ayuso García.

Institución: Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Resumen: Como causa de su gran heterogeneidad, mutaciones en el gen USH2A se han asociado tanto a casos de Síndrome de Usher tipo II, como a Retinosis Pigmentaria no síndrómica, siendo este el principal responsable de ambos tipos de DR. Recientemente, algunos

autores han cuestionado el papel de la variante p.C759F, una de las mutaciones más frecuentes, en el gen USH2A implicada tanto en Síndrome de Usher tipo II como en RP no síndrómica.

Los avances en las técnicas de NGS mediante el uso de un panel de genes responsables de RP, de aquellos pacientes que presentan la mutación p.C759F, en homocigosis o heterocigosis, asociada a fenotipo RP o síndrome de Usher tipo II, permitirá determinar la carga mutacional de RP presente en estos casos y así poder dilucidar si en ellos la mutación p.C759F es responsable de su DR, o por el contrario es una asociación fortuita o factor genético modificador. Por ello, el objetivo principal de este proyecto es determinar la patogenicidad del cambio c.2276G>T (p.C759F) presente en el exón 13 del gen *USH2A*.

Título: Estudio preclínico del efecto de melatonina y galato de epigallocatequina frente a la retinosis pigmentaria.

Investigador principal: Isabel Pinilla Lozano.

Institución: Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón).

Resumen: Nuestro objetivo es evaluar la acción protectora de melatonina y galato de epigallocatequina (EGCG) por su acción antioxidante frente a la degeneración retiniana en un modelo animal de Retinosis Pigmentaria (RP). El tratamiento antioxidante es una importante opción en esta enfermedad donde el estrés oxidativo está presente en su etiopatogenia.

El modelo animal será la rata P23H línea 1 heterocigota pigmentada, modelo autosómico dominante de RP. El tratamiento oral se realizará con melatonina y/o galato de epigallocatequina (EGCG).

Se realizará valoración de la función visual (electrorretinografía y agudeza visual mediante Optomotor), las funciones retinianas no visuales (telemetría para estudio de ritmos circadianos) y valoración anatómica mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral e inmunocitoquímica. Se evaluarán parámetros de estrés oxidativo, inflamatorio y defensas antioxidantes.

Título: Terapia celular combinada con células de epitelio pigmentario de la retina y precursoras de fotorreceptores diferenciadas a partir de HIPSC para el tratamiento de retinosis pigmentaria. Estudio de sus efectos en el modelo de rata rcs.

Investigador principal: José García Arumí.

Institución: Instituto de Investigación Vall D' Hebron.

Resumen: Este proyecto pretende optimizar un tipo de terapia celular previamente desarrollada por nuestros equipos de investigadores en un modelo de

rata para retinosis pigmentaria, la rata RCS (Royal College of Surgeons).

La terapia celular combinada consiste en el trasplante subretinal de células madre derivadas tanto a Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR) como a fotorreceptores que se diferencian por separado y se mezclan antes de ser inyectadas. Los resultados preliminares apuntan a que la retina de animales trasplantados con la combinación de células degenera más lentamente que la de animales trasplantados únicamente con EPR. En este sentido, nuestro objetivo es el de continuar investigando para maximizar los beneficios de esta terapia combinada y para ello proponemos trasplantar, junto con células EPR, células progenitoras retinales en estado post-mitótico en vez de fotorreceptores. Las células progenitoras retinales son las células que presentan la capacidad de generar todos los tipos celulares que forman la retina neural, y por tanto, creemos que estas células podrán terminar de diferenciarse a fotorreceptores en el ojo huésped promoviendo así una mayor integración que el trasplante de células fotorreceptoras en estadios más avanzados del desarrollo.

Título: Hacia la medicina personalizada en un subtipo de retinosis pigmentaria autosómica dominante.

Investigador principal: Julián Cerón Madrigal.

Institución: Fundació Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).

Resumen: En este proyecto pretendemos introducir en el genoma de *C. elegans* mutaciones de pacientes con Retinosis Pigmentaria. En concreto, introduciremos mutaciones en el factor de *splicing* PRP-8/PRPF8 que, al ser requeridos para la maduración del ARN en todos los eucariotas, está extraordinariamente conservados en todos los animales.

El objeto de solicitar esta ayuda FUNDALUCE es la reforzar el aspecto translacional de nuestra investigación estimulando una colaboración con el grupo del doctor Miguel Carballo del Hospital de Tarrasa, que también cuenta con un proyecto del ISCIII activo. En concreto, esta acción pretende introducir en el gen *prp-8* de *C. elegans* la mutación 6974-6994del21bp de su gen ortólogo humano PRPF8. Esta mutación se encuentra en el genoma de un paciente español de Retinosis Pigmentaria del cual el grupo del Dr Carballo tiene una línea celular iPS diferenciada a epitelio pigmentario de retina. De este modo, podremos estudiar el efecto de dicha mutación en modelos animales y en células derivadas de un paciente concreto para comparar mecanismos patológicos y valorar el uso de estas herramientas como modelos preclínicos.

Título: Caracterización funcional de nuevas variantes responsables de Retinosis Pigmentaria

Investigador principal: Borja Corcóstegui Guraya.

Institución: Fundación Instituto de Microcirugía Ocular (IMO)

Resumen: A partir de los resultados de un proyecto previo, basado en la identificación de nuevos genes y nuevas variantes de Distrofias de Retina, el grupo ha identificado 14 mutaciones nuevas en 10 genes responsables de Retinosis Pigmentaria. Dado que la caracterización del impacto patogénico de las variantes es crucial, no sólo para conocer y entender mejor las bases moleculares de las Distrofias de Retina, sino para poder diseñar y aplicar el tipo de terapia más ajustada en cada caso, en el presente proyecto se plantea definir el impacto patogénico de estas 14 nuevas mutaciones.

En este sentido, se llevarán a cabo estudios moleculares a partir de muestras de los propios pacientes, a través de análisis *in vivo*, que permitirán identificar los efectos deletéreos o las alteraciones moleculares causadas por las mutaciones identificadas. Los ensayos *in vivo* son los más óptimos en estos casos, ya que reflejan de forma bastante precisa el efecto de las variantes patogénicas. No obstante, sólo se pueden realizar cuando el gen de interés se expresa en los linfocitos (en la sangre), o en otros tejidos humanos de fácil accesibilidad. Para ello, inicialmente se valorará la expresión de los 10 genes RP de interés en un panel de diferentes tejidos humanos y se estimará la posibilidad de realizar el estudio funcional a partir de las muestras de los pacientes. Para aquellos genes donde no se detecte expresión en estos tejidos, se diseñarán modelos *in vitro* que simulen las consecuencias derivadas de las mutaciones identificadas. Dependiendo del tipo de mutación definida -*missense*, *nonsense*, alteración del patrón de *splicing*, *deleciones*, *duplicaciones*, etc.- se realizarán ensayos a nivel transcriptómico y/o proteómico.

Título: Aplicación de la nanotecnología al tratamiento de la retinosis pigmentaria con anticuerpos anti-TNF α .

Investigador principal: Regina Rodrigo Nicolás.

Institución: Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.

Resumen: Se ha observado un aumento del contenido de mediadores inflamatorios, especialmente del factor de necrosis tumoral (TNF α), en humor vítreo y acuoso de pacientes con RP y retinas de ratón *rd10* (modelo murino de RP recesiva). Recientemente nuestro grupo ha descrito que la inyección intraperitoneal de un anticuerpo contra TNF α , Adalimumab (Humira[®], utilizado en la práctica clínica de enfermedades crónicas inflamatorias en humanos), reduce la degeneración retiniana a día postnatal 18 en el ratón *rd10*. El efecto neuroprotector podría estar mediado por la inhibición de la enzima poli-ADP polimerasa. Además, el Adalimumab previene la gliosis reactiva y mejora la respuesta antioxidante y función mitocondrial a esta edad. Los resultados son prometedores pero es necesario ampliar la ventana terapéutica de esta droga. Hemos observado que otro anticuerpo contra TNF α , Infliximab (Remicade[®]), también reduce la degeneración retiniana en un modelo porcino *ex vivo* de degeneración. Creemos que el TNF α tiene una participación importante en la

muerte de los fotorreceptores en RP. Por tanto, el uso de moléculas que lo bloqueen podría ser útil para prevenir o reducir la degeneración.

Los sistemas de entrega de drogas basados en nanovesículas o nanopartículas mesoporosas de sílice (MSNs) son de gran interés por su similitud con las membranas celulares y biocompatibilidad. Ofrecen como ventajas una protección de la droga frente a su degradación, liberación controlada y sostenida de la droga o aumento de su estabilidad. Los quatsomes (QT) son nanovesículas altamente estables y monodispersas formadas por colesterol y surfactante diseñadas a través de la plataforma DELOS. El proceso de fabricación en un solo paso a través de esta plataforma consigue conjugados biomolécula-nanovesícula a gran escala y homogéneos lo que es importante para la calidad farmacéutica del futuro producto. Las MSNs son agregados micelares de un tensoactivo con precursores reactivos de sílice. Son considerados unos vehículos multifuncionales de fármacos muy interesantes ya que permiten incluir moléculas grandes en su superficie (anticuerpos) y almacenar grandes cantidades de principios activos o moléculas señalizadoras en el interior (como ARN de interferencia, siRNA) y con ello aumentar la biodisponibilidad y la internalización celular de los fármacos. Además, la inclusión de siRNAs que bloqueen la señalización de TNF α podría ser una estrategia aún más efectiva que el bloqueo solo de la molécula de TNF α a través de Adalimumab. El principal objetivo de este proyecto es diseñar un tratamiento efectivo basado en dos tipos de nanopartículas (QT y MSNs) conjugados/combinados con anticuerpos contra TNF α (Adalimumab) y siRNA para TNF α y su receptor TNFR1. Los objetivos son:

1.- Evaluación del efecto de la administración intravítrea de Adalimumab sobre la progresión de la degeneración retiniana en ratones *rd10*.

2.- Estudio de toxicidad de diferentes tipos de nanopartículas en retina.

3.- Optimización de la conjugación o combinación de Adalimumab a QT y MSNs.

4.- Evaluación de la seguridad y eficacia de la inyección intravítrea de los QT y MSNs cargados con Adalimumab (y siRNAs) como tratamiento en ratones *rd10*.

Título: Análisis sistémico de la red génica de especificación y mantenimiento del epitelio pigmentario: hacia nuevas terapias para la retinosis pigmentaria.

Investigador principal: Juan Ramón Martínez Morales.

Institución: Centro Andaluz de Biología del Desarrollo. (CSIC/UPO/JA) Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Resumen: Las terapias celulares diseñadas para la recuperación funcional de la visión requieren la regeneración, no solo de fotorreceptores, sino también de células pigmentadas. Un obstáculo recurrente para la obtención de precursores de EP a partir de distintos tipos de células madre deriva del conocimiento limitado que aún tene-

mos sobre la arquitectura de las redes genéticas que confieren identidad a este tejido y mantienen su función de reciclaje de los pigmentos visuales.

En el presente proyecto pretendemos superar este obstáculo profundizando en el conocimiento de las redes genéticas que especifican el EP para identificar genes clave en el programa de diferenciación de este tejido, facilitando así el desarrollo de terapias celulares. Se pretende combinar la metodología TRAP (translating ribosome affinity purification), que permite interrogar in vivo el transcriptoma de tipos celulares escogidos, empleando líneas transgénicas específicas del EP desarrolladas en pez cebra. Empleando estas líneas, pretendemos también caracterizar como se modifica el transcriptoma del EP en respuesta a la degeneración de fotorreceptores. Los genes más prometedores identificados mediante estas aproximaciones serán investigados en mayor profundidad, generando lesiones cromosómicas en los mismos mediante la tecnología CRISPR/Cas9. Esto nos permitirá desarrollar nuevos modelos animales para la retinosis pigmentaria, que podrán ser empleados en estrategias farmacológicas a gran escala, dadas las ventajas experimentales que ofrece el modelo de pez cebra para ensayos sistemáticos de fármacos. Además la información obtenida será fundamental para el desarrollo in vitro de células del EP para su aplicación en medicina regenerativa.

Título: Relación del estrés oxidativo y de la autofagia con la muerte de conos en la retinosis pigmentaria.

Investigador principal: María Miranda Sanz.

Institución: Universidad CEU-Cardenal Herrera.

Resumen: Para nuestro grupo de investigación es de especial interés el hecho de que dos proteínas codificadas por el mismo gen (el factor de viabilidad de conos derivado de bastones (RdCVF) y la RdCVFL) y con dos funciones muy distintas (reguladora del estrés oxidativo y reguladora de la entrada de glucosa) estén implicadas en la supervivencia de los conos en la RP. Además, es bien sabido, que tanto el estrés oxidativo como el ayuno y la alteración de la glicólisis estimulan el proceso de la autofagia.

Por tanto, el objetivo del presente proyecto es caracterizar la evolución temporal de la muerte de los conos en un modelo animal de RP (el ratón *rd10*) y evaluar el papel de las posibles alteraciones del estrés oxidativo y de la autofagia en la degeneración de este tipo de fotorreceptores. Por último se administrará a los ratones repetidas dosis de una sustancia antioxidante, la tiorredoxina, junto con un regulador de la autofagia y se evaluará la capacidad de estas sustancias de prevenir y/o retrasar la muerte de los conos.

De entre estos proyectos, basándose en las valoraciones de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) y el Comité Asesor de Expertos (CAE) de la propia FUNDALUCE, se seleccionará el proyecto premiado con 24.000,00 € en reunión de los patronos de FUNDALUCE y junta directiva de FARPE.

Visión de Futuro

Desde la Fundación Lucha Contra la Ceguera (FUNDALUCE) *queremos agradecer el apoyo de la Red Solidaria de Bankia con su aportación de 4.151 euros a nuestro proyecto "Visión de Futuro"*



Bankia



Esta dotación económica se enmarca en la Red Solidaria. Este proyecto es uno de los pilares que unen la línea de desarrollo local y la estrategia de implicar a los empleados en la acción social del banco. En este programa, son los propios empleados los que eligen los proyectos solidarios a respaldar. Dentro de su ámbito de actuación. A este proyecto solidario destinan parte del beneficio generado por su oficina.

Los Patronos de FUNDALUCE y en especial su presidente, Don Germán López Fuentes, les agradecen tanto a la Red Solidaria como a todos aquellos empleados que han apostado por nuestro proyecto.

El objetivo de nuestro proyecto "Visión de Futuro" es la mejorar la calidad de vida de las perso-

nas con Retinosis Pigmentaria y otras enfermedades degenerativas de la retina y de sus familiares. Entre los objetivos de este proyecto están:

- El asesoramiento y orientación a las personas afectadas con Retinosis Pigmentaria como a sus familiares.
- La coordinación entre los diferentes agentes del medio social sanitario, como el Comité de Expertos.
- La difusión y sensibilización por medio de campañas, jornadas y congresos.
- La emisión del Boletín de Visión
- El apoyo y seguimiento a la Investigación dentro de la Distrofia de la Retina.

Muchas Gracias por el esfuerzo y la ilusión que depositan en nuestra organización, seguiremos trabajando para poder dar un espacio a todas aquellas personas que sufren distrofia de la retina hereditaria y sus familiares.

FDO. D. Germán López Fuentes.
Presidente de FARPE Y FUNDALUCE.

Donativos

Volvemos con el listado de donativos para dejar constancia, de forma fehaciente, de la generosidad de aquellos que apoyan el ideario y el esfuerzo de las asociaciones que luchan en favor de los afectados por enfermedades heredo-degenerativas de la retina, por conseguir la tan ansiada cura o el deseado tratamiento y, por el día a día, por todas aquellas necesidades que van surgiendo conforme ese túnel que se estrecha se va haciendo más opresivo.

En esta ocasión, la cifra total de donativos en 2015, ha ascendido a 29.479,63 que supera sustancialmente a la cifra obtenida en el año 2014, debido en buena medida al esfuerzo de las asociaciones de afectados integradas en FARPE.

Un esfuerzo que, en cualquier caso, cabe agradecer a sus socios, que son los que nutren a las asociaciones.

Ojalá que este dato constituya una tendencia para los próximos años a fin de que las aportaciones a la investigación puedan crecer y contribuyan a que los investigadores españoles puedan seguir desarrollando su labor y lo hagan en España. Sabemos que nuestra aportación no es la mas importante, pero si, tal vez, la mas significativa pues parte de quienes necesitan de esa investigación para conseguir una calidad de vida.

Como siempre, tan solo resta ofrecer nuestro agradecimiento a cuantos se acuerdan de nosotros, quizá privándose de algún capricho.

¡¡¡MUCHAS GRACIAS!!!

ASOCIACIONES

| ASOCIACIÓN | COMUNIDAD | DONATIVO |
|--|----------------------|--------------------|
| Asociación RP de Castilla y León | Castilla y León | 300,00 € |
| Asociación RP de Extremadura | Extremadura | 1.500,00 € |
| Asociación RP de Canarias | Canarias | 1.500,00 € |
| Asociación.RP de Cataluña | Cataluña | 6.000,00 € |
| Asociación RP de la Comunidad Valenciana | Comunidad Valenciana | 6.000,00 € |
| TOTAL | | 15.300,00 € |

EMPRESAS

| NOMBRE | PROVINCIA | DONATIVO |
|--------|-----------|------------|
| BANKIA | Valencia | 4.151,00 € |

DONANTES DE FARPE

| APELLIDOS | NOMBRE | PROVINCIA | DONATIVO |
|--------------|---------|-----------|-----------------|
| Hernández | Antonio | | 60,10 € |
| Rey Guerra | Carlos | | 36,06 € |
| | | | 476,16 € |
| Anónimo | | Barcelona | 125,00 € |
| Anónimo | | Mérida | 50,00 € |
| Anónimo | | | 50,00 € |
| TOTAL | | | 797,32 € |



La **Clínica Eurocanarias Oftalmológica** está ubicada en Las Palmas de Gran Canaria, prestando servicios clínicos y quirúrgicos de oftalmología, con la más reciente y avanzada tecnología láser para corregir patologías como la miopía, hipermetropía, astigmatismo, presbicia, queratocono, todo ello sumado a la **experiencia de más de 15 años de sus profesionales**, bajo la dirección médica de los **Doctores Humberto Carreras y Vicente Rodríguez**.

León y Castillo, 211.35004.
Las Palmas de Gran Canaria
Tfno: **928 49 10 90**

| PARTICULARES | | | |
|---------------------|----------------|-------------|-------------------|
| APELLIDOS | NOMBRE | PROVINCIA | DONATIVO |
| Aranda Rosell | Julio | Toledo | 150,00 € |
| Ballesteros Polo | Juan Bautista | Ciudad Real | 60,10 € |
| Becerra Caravaca | Dolores | Girona | 50,00 € |
| Benavides Llorente | Danielo | Valladolid | 1.200,00 € |
| Caballol Angrill | Montserrat | Barcelona | 300,51 € |
| Caldes Lluch | Benito | Castellón | 150,00 € |
| Calvo Gil | Fernando | Huesca | 150,25 € |
| Cantón García-Vidal | Rafael | Madrid | 30,05 € |
| Carrascal García | Alfonso | Salamanca | 150,00 € |
| Castro Madroñal | María Alcázar | Madrid | 200,00 € |
| Corral Palos | Arsenio | Palencia | 3.000,00 € |
| Daviv Zapater | Susana | Barcelona | 100,00 € |
| Escudero Moreno | María Cruz | Almería | 240,00 € |
| Fernández Gallardo | Teresa | Barcelona | 200,00 € |
| Fernández Martínez | Mercedes | Sevilla | 60,10 € |
| Fernández Vargas | Jorge | Barcelona | 60,00 € |
| Ferrando Martínez | Silvia | Barcelona | 30,05 € |
| Gálvez Baena | Fco. Javier | Barcelona | 100,00 € |
| García García | Jorge | Valencia | 100,00 € |
| Garijo Adiego | Pedro | Barcelona | 100,00 € |
| Gimeno Civera | Juan Manuel | Valencia | 30,00 € |
| Gómez Sánchez | Julio | Cáceres | 50,00 € |
| Guillen Guillen | Ignacio | Murcia | 20,00 € |
| Izquierdo Tomas | Mª Flora | Valencia | 50,00 € |
| Jiménez Martínez | José María | Cádiz | 125,00 € |
| Marín Martínez | Antonia | Murcia | 100,00 € |
| Martin Portales | Antonia | Barcelona | 100,00 € |
| Maroto Ruiz | María José | Alicante | 100,00 € |
| Martínez Gallego | Félix | Madrid | 180,00 € |
| Medina Muñoz | Luis Ignacio | Zaragoza | 50,00 € |
| Moya Martínez | Antonio | Murcia | 50,00 € |
| Oyarzabal Barcia | Mercedes | Barcelona | 200,00 € |
| Padilla Padilla | Bienaventurada | Cáceres | 20,00 € |
| Palma Navarro | Félix | Málaga | 20,00 € |
| Pozo Rosa | Casimiro | Córdoba | 30,00 € |
| Ramos Maestre | Joaquín | Salamanca | 20,00 € |
| Ripa Medrano | Tomas | Madrid | 150,25 € |
| Rivera Pérez | María Luz | Toledo | 150,25 € |
| Rodríguez Grande | Jose Manuel | Madrid | 400,00 € |
| Sebastián Cazorla | Francisco | Valencia | 125,00 € |
| Uldemolind Llop | Teresa | Tarragona | 50,00 € |
| Valls Álvarez | Juan Francisco | Valencia | 250,00 € |
| Vignola Rossi | Gianfranco | Barcelona | 400,00 € |
| Polo | Miguel | | 60,00€ |
| Rocha | Mª Jesús | | 20,00€ |
| Domínguez | M.C. | | 300,00€ |
| TOTAL | | | 9.231,31 € |

Funciones no visuales de la retina: Razones para cuidar la retina en la ceguera total



Gema Esquiva, Pedro Lax y Nicolás Cuenca.
Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante, Alicante.

La retina es una porción del sistema nervioso central formada por una red de neuronas especializadas que se localiza tapizando el interior del globo ocular. En este tejido, los estímulos luminosos desencadenan respuestas eléctricas y químicas que activan diferentes vías paralelas de transmisión de la información hacia distintas áreas del sistema nervioso. La vía clásica visual, “formadora de imágenes”, se inicia con el proceso de transformación de las señales luminosas en impulsos eléctricos a nivel de los fotorreceptores clásicos, conos y bastones. Las células ganglionares de la retina son las encargadas de enviar la información desde la retina al cerebro a través de sus axones, que forman el nervio óptico.

Sin embargo, existe una segunda vía sensorial en la retina, que ha sido definida como vía “no formadora de imágenes”. En esta vía, las células involucradas en la percepción de la luz son un tipo específico de células ganglionares denominadas intrínsecamente fotosensibles o células melanopsínicas, descritas por Hattar y cols., en 2002. Estas células se disponen mayoritariamente en la capa de células ganglionares de la retina, la parte más interna, en el lado opuesto al que ocupan los fotorreceptores, y poseen un pigmento sensible a la luz, la melanopsina, descrita por Provencio y cols. en 1998. Las principales funciones de estas células son la regulación del sis-

tema circadiano y la activación del reflejo pupilar, regulando el diámetro de la pupila, para dejar pasar más o menos luz a la retina.

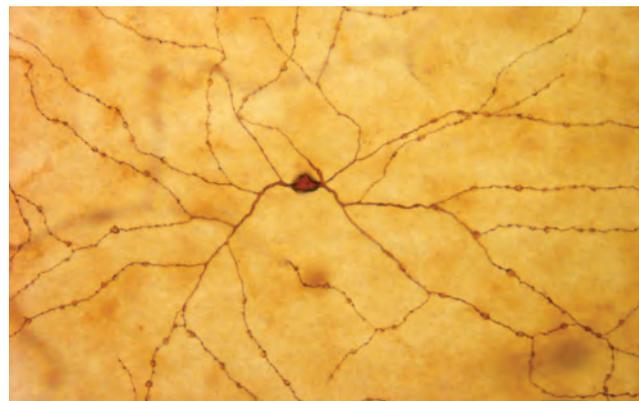


Figura 1. Célula ganglionar intrínsecamente fotosensible de retina humana marcada con anticuerpos contra melanopsina. Escala: 40 μ m.

El sistema circadiano es un sistema funcional muy conservado en la escala evolutiva, que permite que los organismos ajusten sus procesos biológicos a periodos de aproximadamente 24 horas (reloj circadiano). De este modo, el sistema circadiano se encarga de regular, entre otros, las fases de sueño-vigilia, el metabolismo y el ritmo cardiovascular. En mamíferos, el reloj o marcapasos circadiano principal se localiza en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (NSQ). Con

su actividad rítmica, los NSQ son los responsables de la mayoría de los ritmos circadianos de mamíferos. La lesión de estos núcleos produce arritmicidad en animales que con anterioridad a la lesión mostraban ritmos circadianos, y el trasplante de NSQ confiere a los animales lesionados las características propias del animal donante.

Si bien para que aparezcan los ritmos circadianos en un animal, basta con la actuación de los NSQ, para que dichos ritmos se mantengan sincronizados con los ciclos ambientales, es necesario que el marcapasos circadiano se ponga en hora periódicamente por la actuación de determinados factores ambientales que oscilan rítmicamente. Entre ellos, el ciclo luz-oscuridad es el más importante en la mayoría de las especies. La conexión entre la luz ambiente y los NSQ tiene lugar a través de las células melanopsínicas y sus proyecciones hacia el marcapasos, a través del tracto retinohipotalámico.

En menor escala, las células melanopsínicas de la retina proyectan directamente al núcleo nervioso de la oliva pretectal. Esta proyección determina el reflejo fotomotor de la pupila. Además, estudios recientes sugieren cierta implicación de las células melanopsínicas en la formación de imágenes y el procesamiento visual (Brown y cols., 2010; Brown y cols., 2011), si bien, sus funciones más destacadas son las mencionadas anteriormente. Por último, estas células también proyectan hacia regiones del cerebro implicadas en la regulación del estado de ánimo y de las funciones cognitivas como el aprendizaje y la memoria (LeGates y cols., 2012; Monteggia

y Kavalali, 2012; Stephenson y cols., 2012).

Hasta el momento, se han descrito cinco clases de células melanopsínicas en ratón (Ecker y cols., 2010) y en rata (Reifler y cols., 2015), en base a su morfología y fisiología: células M1, células M1 desplazadas, células M2, células M3, células M4 y células M5. Los dos últimos tipos, M4 y M5, son inmunonegativos para la melanopsina, por lo que con métodos convencionales de inmunohistoquímica y en base a su morfología únicamente podemos detectar los tipos M1, M2 y M3.

La integridad funcional del sistema circadiano es esencial para llevar una vida saludable. Han sido descritas alteraciones en los ritmos circadianos tanto por la edad (Lupi y cols., 2012; Turek y cols., 1995; Zhang y cols., 1996) como en diferentes enfermedades. Un funcionamiento anómalo del sistema circadiano puede implicar trastornos del sueño, alteraciones metabólicas, problemas cardiovasculares, trastornos emocionales, etc.

Las patologías oculares y la ceguera se asocian con desórdenes circadianos (Flynn-Evans y cols., 2014a; Gordo y cols., 2001; Ionescu y cols., 2001). La retinosis pigmentaria es una de las enfermedades oftalmológicas en las que se ve afectada la regulación de los ritmos circadianos. Aproximadamente el 20-25% de pacientes con retinosis pigmentaria autosómica dominante tiene una mutación en el gen de la rodopsina. Una de las mutaciones más comunes en este gen es la P23H (Dryja y cols., 1990). Por ello, en nuestros estudios utilizamos ratas albinas transgénicas P23H, cuya retina degenera de forma análoga a

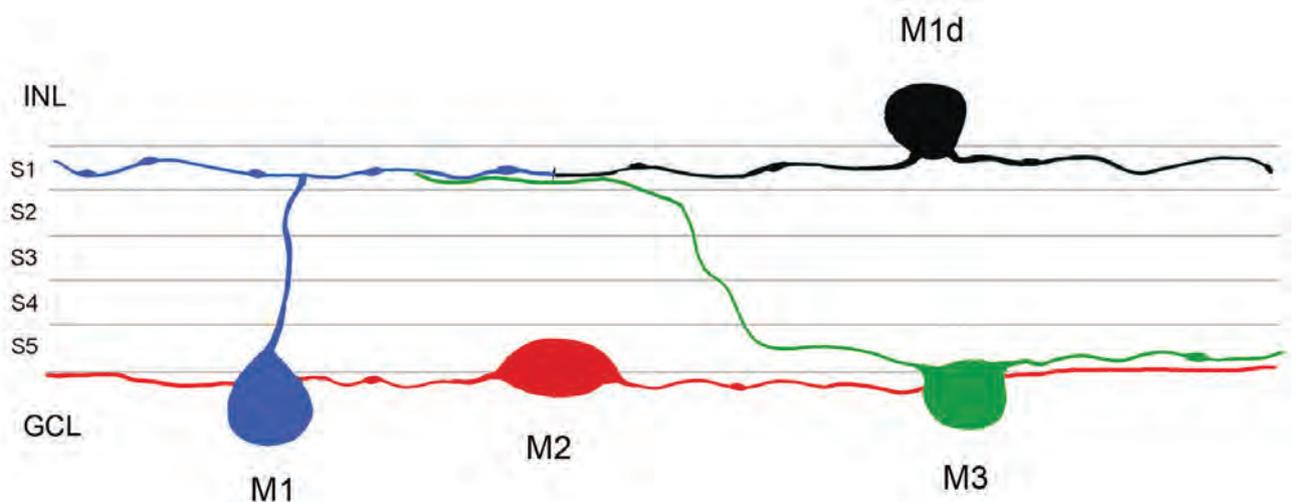


Figura2. Diagrama de la localización y estratificación de los tres subtipos morfológicos de células inmunopositivas para la melanopsina en la retina (M1-M3). GCL, capa de células ganglionares; INL, capa nuclear interna; S1-S5, estratos 1 a 5 de la capa plexiforme interna.

la de los pacientes de retinosis pigmentaria con una mutación P23H, con el fin de analizar la correlación existente entre degeneración visual y alteraciones en los ritmos circadianos.

Los efectos de la retinosis pigmentaria en los ritmos circadianos pueden ser debidos, al menos en parte, a un impacto directo de la degeneración de las células ganglionares producida por la enfermedad, que puede resultar en la degeneración y muerte de las células melanopsínicas (Drouyer y cols., 2008; García-Ayuso y cols., 2010). En nuestro laboratorio, demostramos hace unos años que en la rata P23H la retinosis pigmentaria está asociada con una degeneración progresiva de las células ganglionares melanopsínicas, disminuyendo la densidad, la integridad y la arborización dendrítica de estas células en estadios avanzados de la enfermedad (Esquivia, y cols., 2013) (Figura 3).

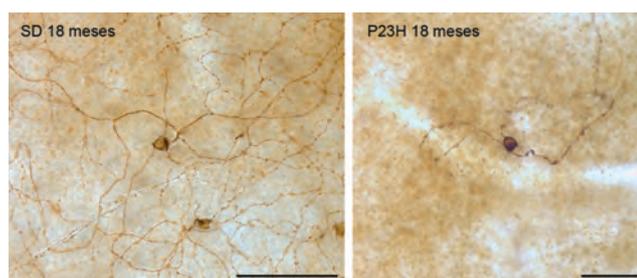


Figura 3. Degeneración de la arborización dendrítica de las células melanopsínicas en la rata P23H, frente a una rata control Sprague Dawley (SD). Escala: 100 µm

La degeneración de las células melanopsínicas podría dar lugar a alteraciones en los ritmos circadianos de enfermos de retinosis pigmentaria. Esta hipótesis se ve reforzada por estudios previos, en los cuales se pone de manifiesto que el 95% de enfermos de retinosis de alrededor de 50 años de edad sufren insomnio intermitente, sueño diurno y tienen reducido el estado de alerta (Gordo y cols., 2001; Ionescu y cols., 2001). En otro trabajo realizado en nuestro laboratorio, registramos la temperatura corporal en ratas P23H y observamos una alteración en los ritmos circadianos de temperatura corporal (Lax y cols., 2011) (Figura 4).

Estos resultados nos llevan a concluir que la pérdida de células melanopsínicas en la rata P23H está correlacionada con una fragmentación progresiva de los ritmos circadianos.

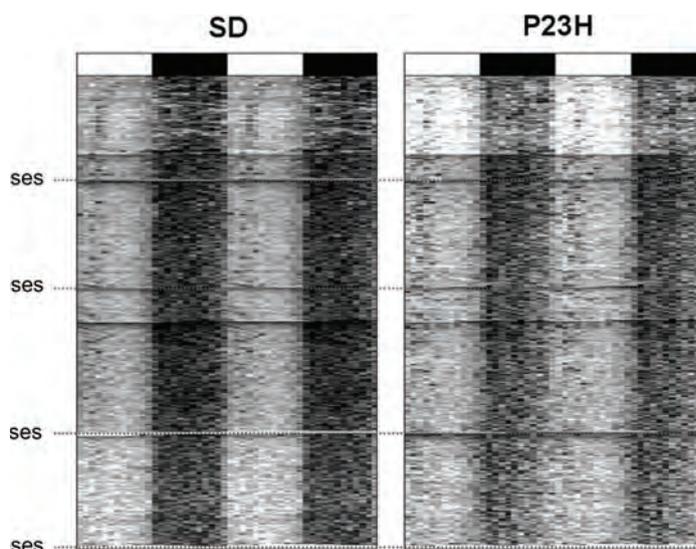


Figura 4. Diagrama representativo de la temperatura corporal en una rata control Sprague Dawley (SD) y una rata P23H, desde el destete (21 días) hasta los 18 meses de edad. Las manchas oscuras representan temperatura alta y las claras temperatura baja. Cada día está representado por duplicado. La temperatura es mayor durante el periodo de oscuridad (barra negra superior) frente al periodo de luz (barra blanca superior). La rata P23H presenta un ritmo circadiano de temperatura corporal menos marcado que la SD, sobre todo a edades avanzadas (14-18 meses).

Después de la degeneración de los fotorreceptores en la retinosis pigmentaria, se produce una remodelación del resto de las neuronas de la retina, y más tarde una muerte de las células ganglionares. Los efectos degenerativos de la retinosis pigmentaria en el número y morfología de las células ganglionares melanopsínicas se produce relativamente tarde en comparación con la degeneración observada en otras neuronas de la retina. Esto sugiere que, incluso en los casos más severos de retinosis pigmentaria en humano, podría existir una población funcional de células melanopsínicas. Por tanto, aunque ya se haya perdido la visión por completo es muy importante seguir cuidando la retina, ya que probablemente estas células aún no estén afectadas, llevando a cabo funciones muy importantes y esenciales para llevar una buena calidad de vida.

Como hemos comentado anteriormente también se producen alteraciones en los ritmos circadianos con la edad. En personas adultas se produce una desincronización y pérdida de amplitud de los ritmos circadianos, produciendo alteraciones como la disminución gradual de la secreción nocturna de melatonina, hormona que se encarga de promover el comportamiento nocturno, y variaciones en las fases de sueño/vigilia (Neikrug y Ancoli-Israel, 2010). Estas alteraciones han sido vinculadas hasta ahora a la am-

plia variedad de patologías asociadas al envejecimiento (Gibson y cols., 2008). Sin embargo, la causa de todas estas alteraciones circadianas asociadas a la edad no se ha podido atribuir a muerte celular o atrofia de los núcleos supraquiasmáticos (Madeira y cols., 1995), y las inervaciones que van desde la retina hasta estos núcleos también se muestran inalteradas en animales viejos que ya muestran ritmos circadianos desincronizados (Zhang y cols., 1996). Estos resultados sugieren que los déficits en la sincronización pueden ser el resultado de alteraciones a nivel de la retina. Estudios recientes de retinas humanas realizados en nuestro laboratorio demuestran que el número de células melanopsínicas y su plexo dendrítico disminuyen con la edad (Figura 5), lo que permite establecer una correlación entre las alteraciones de los ritmos circadianos y la disminución de las células melanopsínicas con la edad en humanos.

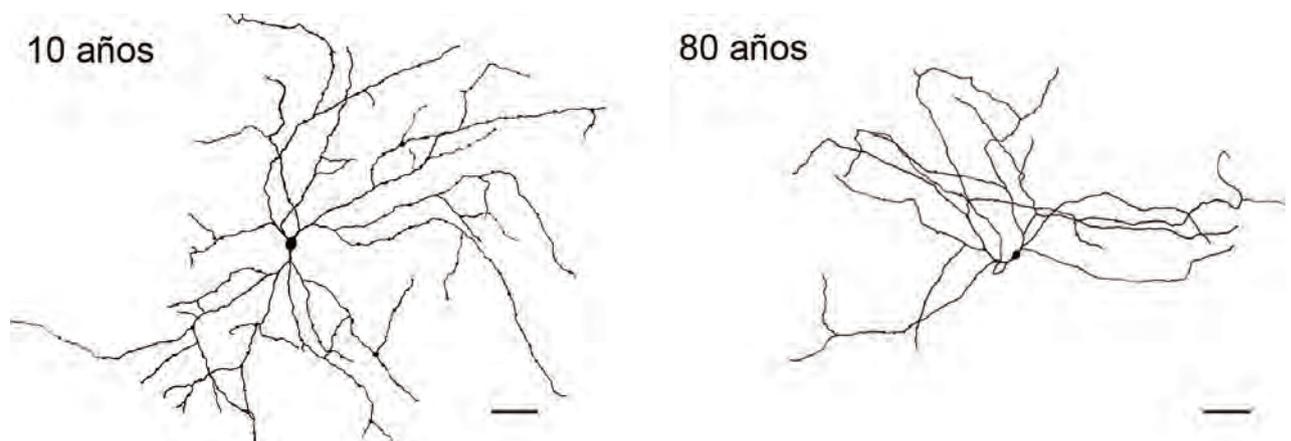


Figura 5. Degeneración de la arborización dendrítica de las células melanopsínicas con la edad en humanos. Escala: 100 µm

En conclusión, podemos decir que la retina desempeña funciones no visuales, en las que participan células fotosensibles distintas a los fotorreceptores clásicos, conos y bastones. Estas células poseen un pigmento sensible a la luz llamado melanopsina, controlan los ritmos circadianos y están implicadas en otros procesos relevantes para la salud y bienestar como el aprendizaje, la memoria y la depresión. En estados avanzados de retinosis pigmentaria, existe una remodelación de la retina y una pérdida de células melanopsínicas. Esta degeneración sigue produciéndose tras la pérdida de los fotorreceptores conos y bastones, por lo que es crucial cuidar la retina, y las células melanopsínicas, a lo lar-

go de toda la vida, incluso después de haber perdido por completo la visión.

Referencias

Brown, T.M., Gias, C., Hatori, M., Keding, S.R., Semo, M., Coffey, P.J., Gigg, J., Piggins, H.D., Panda, S., Lucas, R.J., 2010. Melanopsin contributions to irradiance coding in the thalamo-cortical visual system. *PLoS Biol.* 8, e1000558.

Brown, T.M., Wynne, J., Piggins, H.D., Lucas, R.J., 2011. Multiple hypothalamic cell populations encoding distinct visual information. *J. Physiol.* 589, 1173–94.

Drouyer, E., Dkhissi-Benyahya, O., Chiquet, C., WoldeMussie, E., Ruiz, G., Wheeler, L. a., Denis, P., Cooper, H. M. (2008). Glaucoma alters the circadian timing system. *PLoS ONE*, 3(12). e3931.

Dryja, T.P., McGee, T.L., Reichel, E., Hahn, L.B., Cwley, G.S., Yandell, D.W., Sandberg, M.A., Berson, E.L., 1990. A point mutation of the rhodopsin ge-

ne in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343, 364–6.

Ecker, J.L., Dumitrescu, O.N., Wong, K.Y., Alam, N.M., Chen, S., Legates, T., Renna, J.M., Prusky, G.T., Berson, D.M., Hattar, S., 2010. Article Photoreceptors: Cellular Diversity and Role in Pattern Vision. *Neuron* 67, 49–60.

Esquivia, G., Lax, P., Cuenca, N., 2013. Impairment of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells associated with late stages of retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 4605–18.

Flynn-Evans, E.E., Tabandeh, H., Skene, D.J., Lockley, S.W., 2014. Circadian Rhythm Disorders and Melatonin Production in 127 Blind Women with

and without Light Perception. *J. Biol. Rhythms* 29, 215–224.

Gibson, E.M., Williams, W.P., Kriegsfeld, L.J., 2008. Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. *Exp. Gerontol.* 44, 51–6.

García-Ayuso, D., Salinas-Navarro, M., Agudo, M., Cuenca, N., Pinilla, I., Vidal-Sanz, M., Villegas-Pérez, M.P., 2010. Retinal ganglion cell numbers and delayed retinal ganglion cell death in the P23H rat retina. *Exp Eye Res.* 91(6), 800–10.

Gordo, M. a, Recio, J., Sánchez-Barceló, E.J., 2001. Decreased sleep quality in patients suffering from retinitis pigmentosa. *J. Sleep Res.* 10, 159–64.

Hattar, S., Liao, H. W., Takao, M., Berson, D. M., & Yau, K. W. (2002). Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5557), 1065–70.

Ionescu, D., Driver, H.S., Heon, E., Flanagan, J., Shapiro, C.M., 2001. Sleep and daytime sleepiness in retinitis pigmentosa patients. *J. Sleep Res.* 10, 329–35.

Johnson, B. M., Miao, M., & Sadun, A. A. (1987). Age-related decline of human optic nerve axon populations. *Archives of Ophthalmology*, 10(1), 5–9.

La Morgia, C., Ross-Cisneros, F. N., Sadun, A. a, Hannibal, J., Munarini, A., Mantovani, V., ... Carelli, V. (2010). Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain* : 133(Pt 8), 2426–38.

Lax, P., Ojalora, B.B., Esquivia, G., Rol, M.D.L.Á., Madrid, J.A., Cuenca, N., 2011. Circadian dysfunction in P23H rhodopsin transgenic rats: effects of exogenous melatonin. *J. Pineal Res.* 50, 183–91.

LeGates, T. a, Altimus, C.M., Wang, H., Lee, H.-K., Yang, S., Zhao, H., Kirkwood, A., Weber, E.T., Hattar, S., 2012. Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons. *Nature* 491, 594–8.

Lupi, D., Semo, M., Foster, R.G., 2012. Impact of age and retinal degeneration on the light input to circadian brain structures. *Neurobiol. Aging* 33, 383–92.

Madeira, M. D., Sousa, N., Santer, R. M., Paula-Barbosa, M. M., & Gundersen, H. J. (1995). Age and sex do not affect the volume, cell numbers, or cell size of the suprachiasmatic nucleus of the rat: an unbiased stereological study. *J Comp Neurol.* 361(4), 585–601.

Monteggia, L.M., Kavalali, E.T., 2012. Circadian rhythms: Depression brought to light. *Nature* 491, 537–8.

Neikrug, A.B., Ancoli-Israel, S., 2010. Sleep disorders in the older adult - a mini-review. *Gerontology* 56, 181–9.

Provencio, I., Cooper, H.M., Foster, R.G., 1998. Retinal projections in mice with inherited retinal degeneration: implications for circadian photoentrainment. *J Comp Neurol.* 395(4), 417–39.

Reifler, A.N., Chervenak, A.P., Dolikian, M.E., Benenati, B. a, Meyers, B.S., Demertzis, Z.D., Lynch, A.M., Li, B.Y., Wachter, R.D., Abufarha, F.S., Dulka, E. a, Pack, W., Zhao, X., Wong, K.Y., 2015. The rat retina has five types of ganglion-cell photoreceptors. *Exp. Eye Res.* 130, 17–28.

Schmidt, T.M., Chen, S.-K., & Hattar, S. (2011). Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosci*, 1–9. 34(11):572–80

Schmidt, T. M., & Kofuji, P. (2009). Functional and morphological differences among intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *J Neurosci* 29(2), 612–625.

Schmidt, T. M., & Kofuji, P. (2011). Structure and Function of Bistratified Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells in the Mouse. *J Comp Neurol*, 519(8), 1492–1504.

Stephenson, K.M., Schroder, C.M., Bertschy, G., Bourgin, P., 2012. Complex interaction of circadian and non-circadian effects of light on mood: shedding new light on an old story. *Sleep Med. Rev.* 16, 445–54.

Tu, D. C., Zhang, D., Demas, J., Slutsky, E. B., Provencio, I., Holy, T. E., & Van Gelder, R. N. (2005). Physiologic diversity and development of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Neuron*, 48(6), 987–99.

Turek, F.W., Penev, P., Zhang, Y., van Reeth, O., Zee, P., 1995. Effects of age on the circadian system. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 19, 53–58.

Viney, T. J., Balint, K., Hillier, D., Siebert, S., Bol-dogkoi, Z., Enquist, L.W., ... Roska, B. (2007). Local retinal circuits of melanopsin-containing ganglion cells identified by transsynaptic viral tracing. *Current Biology* : CB, 17(11), 981–8. 8

Zhang, Y., Kornhauser, J.M., Zee, P., Mayo, K.E., Takahashi, J.S., Turek, F.W., 1996. Effects of aging on light-induced phase-shifting of circadian behavioral rhythms, FOS Expression and CREB phosphorylation in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience* 70, 951–961.

EFECTO PROTECTOR DE MELATONINA EN LA DEGENERACIÓN DE LA RETINA



Lorena Fuentes Broto^{1,2}, Lorena Perdices Royo^{1,3}, Francisco Segura Calvo^{1,3}, Emma Lara Navarro^{1,4}, Elvira Orduna Hospital^{1,2,5}, Gema Insa Sánchez^{1,3}, Ana Isabel Sánchez Cano^{1,6}, Isabel Pinilla Lozano¹

¹Grupo "Investigación en Retina". Instituto de Investigación Sanitaria Aragón.

²Área de Fisiología, Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte, Universidad de Zaragoza

³Área de Oftalmología. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

⁴Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza

⁵Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

⁶Área de Óptica. Facultad de Ciencias. Universidad de Zaragoza

FISIOLOGÍA DE LA RETINA

La retina es un tejido sensible a la luz que se encuentra en la superficie interior del ojo. La retina adulta está constituida por 6 tipos de

células neuronales y otras no neuronales que se ordenan en capas formando una estructura laminar altamente organizada. Desde su parte más interna, es decir, aquella que está en

contacto con la hialoides posterior del vítreo, hasta la más externa, que está en contacto con la coroides, se encuentran las siguientes capas:

- Membrana limitante interna: contacta con el vítreo y está formada por los procesos internos de las células de Müller.
- Capa de fibras nerviosas de la retina: principalmente axones de las células ganglionares en su trayecto hacia la papila óptica.
- Capa de células ganglionares: células ganglionares y células amacrinas desplazadas en esta capa.
- Capa plexiforme interna: región de conexión sináptica entre células ganglionares, las amacrinas y bipolares.
- Capa nuclear interna: núcleos de células amacrinas, bipolares, interplexiformes, de Müller y de las células horizontales.
- Capa plexiforme externa: terminales (pedículos de los conos y esférulas de los bastones) de los fotorreceptores y procesos de las células bipolares, horizontales e interplexiformes.
- Capa nuclear externa: núcleos de los fotorreceptores, conos y bastones.
- Membrana limitante externa: uniones adherentes entre las células de Müller y los fotorreceptores, conos y bastones.
- Capa de los fotorreceptores: segmentos internos y externos de conos y bastones.
- Epitelio pigmentario de la retina: monocapa de células epiteliales que, en contacto con la membrana de Bruch limita externamente con la coroides.

La retina tiene importantes funciones en el organismo, participando en la visión y en funciones no visuales como la sincronización de ritmos biológicos.

VISIÓN

La visión se produce como consecuencia de cuatro procesos ordenados:

- Óptico: comprende la entrada de la luz en el ojo atravesando los medios transparentes, y forma una imagen en la retina.
- Químico o fototransducción: la excitación de los fotorreceptores de la retina provoca unas reacciones fotoquímicas que descom-

ponen los pigmentos visuales (rodopsina en los bastones, opsinas en los conos). Esta reacción alterará la permeabilidad de membrana del receptor y permite la entrada de calcio.

- Eléctrico o transmisión: debido a la entrada de calcio, se produce una hiperpolarización de la membrana, que va a originar la formación de corrientes eléctricas que se transmiten a las células nerviosas. A nivel de las sinapsis plexiformes se amplifican las señales. Toda esta información se transporta codificada al sistema nervioso central en forma de potenciales de acción a partir de las células ganglionares. La información alcanza corteza cerebral.

- Psicológico: En la corteza cerebral, la información se hace consciente y se interpreta.

RITMOS BIOLÓGICOS

Todos los organismos, desde procariotas hasta humanos, poseen estructuras, integradas en lo que se denomina sistema circadiano, capaces de generar y sincronizar oscilaciones en las variables biológicas con un periodo de aproximadamente 24 horas. El sistema circadiano proporciona fundamentalmente dos ventajas, la primera es que permite que los organismos se anticipen a los cambios periódicos y predecibles en el ambiente, como por ejemplo la salida y la puesta del sol, la disponibilidad de comida en un determinado momento o la llegada del invierno; y la segunda es que permite la separación temporal de procesos antagónicos que ocurren en un mismo lugar del organismo, como por ejemplo la activación de enzimas lipolíticas y lipogénicas en un mismo hepatocito puesto que si ocurre de forma simultánea su efecto sobre el metabolismo sería absolutamente ineficaz. En el caso de mamíferos, el sistema circadiano se compone de tres elementos principales: los relojes circadianos, las vías de entrada implicadas en la sincronización con el ambiente y las vías de salida que transmiten las señales temporales al resto de los efectores [1].

La retina es la principal vía de entrada implicada en la sincronización con el ambiente. Esta vía se denomina tracto retinohipotalámico y está formado por los axones de una subpoblación de células ganglionares de la reti-

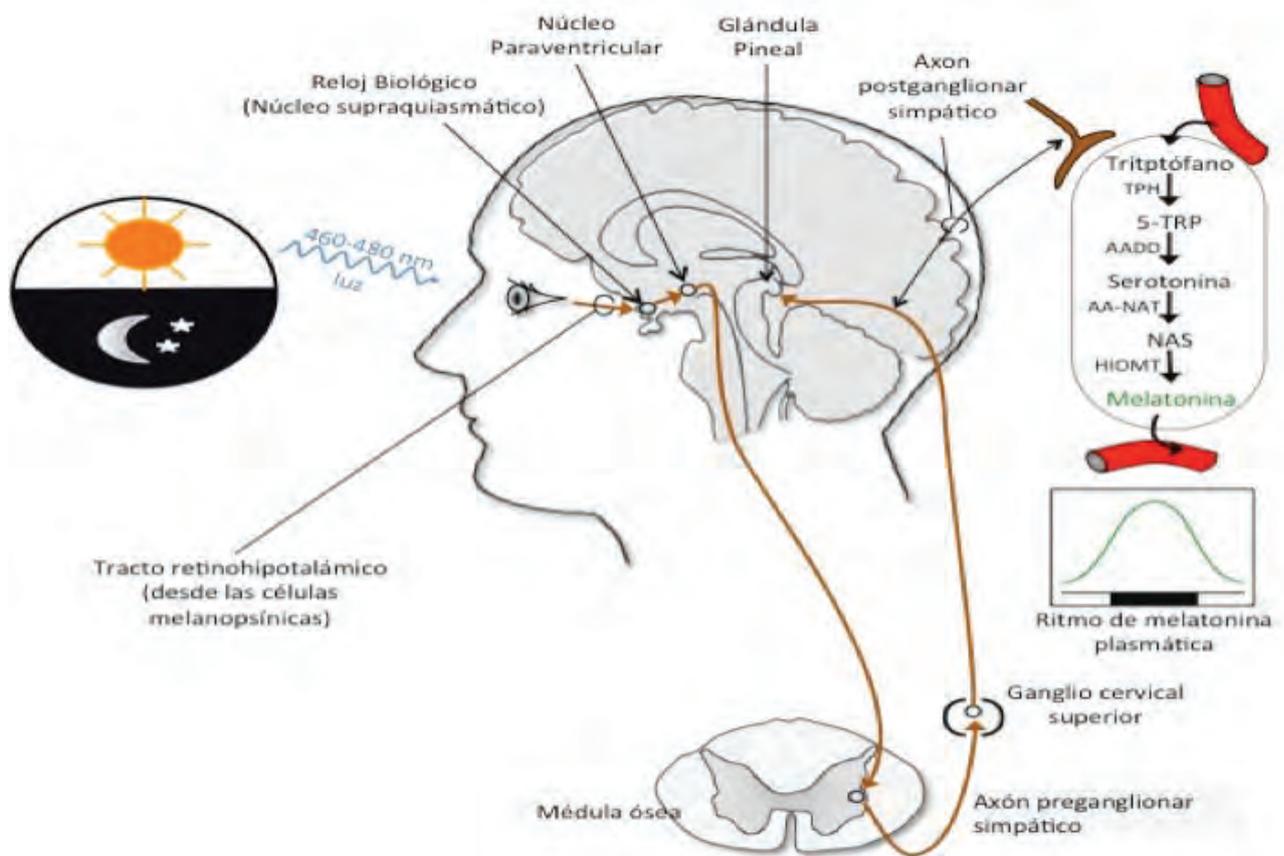


Figura 1: Esquema del sistema circadiano en el que se representa la vía de entrada desde las células melanopsínicas a través del tracto retinohipotalámico hasta el núcleo supraquiasmático (reloj circadiano) y la vía de salida que produce un pico de producción de melatonina desde la glándula pineal durante la noche (en oscuridad).

na con capacidad fotosensitiva las cuales contienen un fotorreceptor, la melanopsina, que no está presente en conos y bastones. Por lo tanto, estas células pueden activarse por dos estímulos: por un lado, reciben un estímulo directo de la luz ambiental (respuesta intrínseca gracias a la melanopsina), y por otro reciben una corriente sináptica desde los fotorreceptores clásicos a través de las sinapsis que establecen con las interneuronas retinianas (células bipolares y amacrinas). De cualquier forma, su activación ante la llegada de luz envía información para la sincronización del núcleo supraquiasmático (nuestro reloj circadiano) [1]. Posteriormente, el núcleo supraquiasmático transmite información a las zonas del cerebro que intervienen en la regulación de los patrones de comportamiento, sueño-vigilia y de temperatura corporal, a los centros neuroendocrinos y a los órganos periféricos. Para ello, el núcleo supraquiasmáti-

co envía proyecciones nerviosas, mediadores humorales, como la melatonina o el cortisol, y señales físicas con el propio ritmo de temperatura central (Ver Figura 1).

DEGENERACIÓN DE LA RETINA

A nivel retiniano, los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina forman una unidad funcional fundamental para la correcta transmisión de las imágenes. Si esta unidad se altera por cualquier circunstancia, la imagen no puede ser eficazmente procesada y transmitida al cerebro. Las enfermedades retinianas neurodegenerativas secundarias a la disfunción de la retina externa pueden ser hereditarias, entre las que destaca por su prevalencia, la Retinosis Pigmentaria (RP), o adquiridas como la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). En diversas degeneraciones retinianas, independientemente de su mecanismo primario, se ha observado un aumento del

estrés oxidativo que sufren los fotorreceptores [2-4]. Secundariamente a la pérdida de los fotorreceptores preferentemente por apoptosis, se ven afectadas el resto de las células de la retina, finalizando el proceso con una atrofia retiniana generalizada. La pérdida celular en la degeneración retiniana conlleva la alteración visual y la pérdida gradual de otras funciones no visuales de la retina como el reflejo pupilar, la supresión de melatonina, el ritmo circadiano de temperatura, sueño-vigilia, etc. [5-8].

FUNCIONES DE MELATONINA EN LA RETINA

Un antioxidante que está presente en todos los animales y plantas donde se ha buscado, con la misma estructura molecular, situación que muy rara vez sucede en la naturaleza, es la N-acetil-5-metoxitriptamina o melatonina

[9]. Se cree que la melatonina apareció con la misión fundamental de "neutralizar el efecto dañino del oxígeno" como productor de radicales libres, poseyendo un potente efecto antioxidante. Con el transcurso del tiempo ha sido capaz de ir adquiriendo otras funciones más complejas como la regulación de ritmos biológicos, reproducción e inmunidad [10].

La melatonina tiene funciones fisiológicas en el ojo, contribuyendo a la regulación de:

- El crecimiento y desarrollo ocular [11, 12].
- La presión intraocular [12, 13].
- La pigmentación ocular y, por lo tanto, la cantidad de luz que llega a los fotorreceptores [14].
- Las respuestas adaptativas a la oscuridad [15, 16], como los movimientos retinomotores y la elongación de los conos [17, 18].

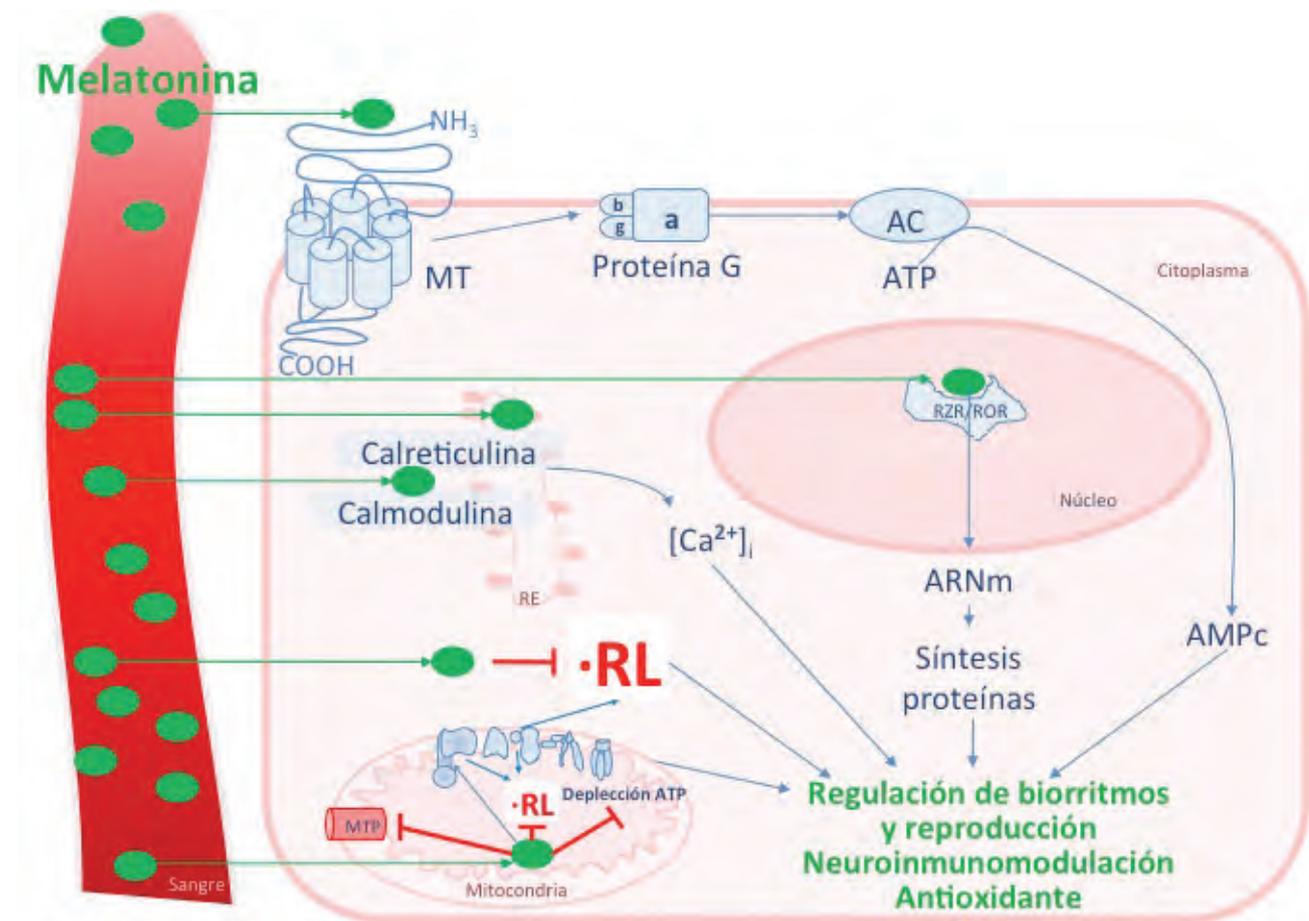


Figura 2: Mecanismos de acción de melatonina mediante depuración directa de radicales libres, unión a receptores de membrana, unión a receptores nucleares, o a proteínas citosólicas permiten que realice las acciones de regulación de biorritmos y reproducción, neuroinmunomodulación y funciones antioxidantes.

- La fagocitosis de los segmentos externos de los conos [19-22].
- La actividad del ciclo retina de glutamato/glutamina [23].
- La función dopaminérgica [24-28].
- La agregación de melanina en las células del epitelio pigmentario [15].

La melatonina se sintetiza a partir de triptófano, un aminoácido aromático esencial. En los vertebrados, la síntesis de melatonina en la glándula pineal está limitada por la expresión de la enzima N-acetil-transferasa (NAT). La síntesis de melatonina también se produce, sin embargo, en otras células y órganos, incluyendo la retina [29, 30].

Un mecanismo de acción de la melatonina es la depuración directa de radicales libres. Además, a través de la unión a sus receptores de membrana y en el núcleo, también estimula la actividad y expresión de otros sistemas antioxidantes, e inhibe sistemas prooxidantes/proinflamatorios y ejerce una acción sinérgica con otros antioxidantes como las vitaminas E y C [10] (Ver Figura 2)

A nivel ocular, se ha demostrado que la melatonina previene la epoxidación de A2E, componente de epitelio pigmentario de la retina, que se acumula con la edad en los pigmentos de lipofuscina [31]. La melatonina también protege los segmentos externos de los fotorreceptores y otros tejidos oculares del daño oxidativo y nitrosativo inducido por la luz [12, 32-41].

La melatonina es una potencial herramienta terapéutica que ha sido probada en el tratamiento, al menos paliativo, de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson [42] o el Alzheimer [43, 44]; o contra los daños que produce el envejecimiento a nivel de cerebro [45]. Recientemente, se ha observado que en modelos animales de RP la administración de melatonina mejoró las funciones visuales de la retina y la recuperación de los ritmos circadianos [46].

INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA

A nivel preclínico, nuestro grupo de "Investigación en Retina", dirigido por la Dra. Pinilla, está llevando a cabo un proyecto financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del

“Actualmente este ensayo clínico sigue en periodo de reclutamiento, por lo que sigue siendo ciego para los pacientes y los investigadores. Los datos del comienzo del estudio recogidos antes de iniciar la medicación indican que estos pacientes con RP en estadios avanzados presentan alteraciones”

Instituto de Salud Carlos III titulado: Estudio preclínico del efecto de melatonina y galato de epigallocatequina frente a la retinosis pigmentaria.

Con respecto a melatonina y RP, el objetivo de nuestro estudio es evaluar la acción neuroprotectora de melatonina frente a los procesos fisiopatológicos que se desencadenan durante la progresión de la RP, utilizando el modelo animal P23H, con vistas a su posible aplicación terapéutica en la prevención y tratamiento de las degeneraciones retinianas.

La metodología del estudio incluye un modelo animal, la rata P23H línea 1 heterocigota pigmentada, modelo autosómico dominante que presenta una de las mutaciones más comunes en RP. El tratamiento oral se realiza con melatonina desde los 30 días postnatales. Se realizará valoración de la función visual (mediante electroretinografía y optomotor), las funciones retinianas no visuales (telemetría para estudio de ritmos circadianos) y valoración anatómica mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral e inmunocitoquímica. Se evaluarán parámetros de estrés oxidativo, inflamatorio y defensas antioxidantes.

Aunque el estudio está en realización, los resultados preliminares muestran que los animales P23H, modelo de RP, tienen valores inferiores a los animales sanos en todos los parámetros estudiados con el optomotor (agudeza visual y sensibilidad al contraste). Esto confir-

ma que el animal P23H tiene peor función visual que el animal sano SD. Los animales sanos SD, tras 60 días de tratamiento con melatonina (a los 90 días postnatales), presentaron parámetros de función visual incluso superiores a los animales jóvenes. Los animales P23H tratados con melatonina mostraron mejor agudeza visual y sensibilidad al contraste que los que no recibieron el tratamiento en todas las medidas realizadas tras 30 días de tratamiento. Lo que supone que el tratamiento con melatonina permitió que los animales P23H tuvieran una mejor función visual que los no tratados. La investigación continúa para medir el efecto del tratamiento en las funciones no visuales de la retina, la anatomía y la bioquímica del estrés oxidativo.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

A su vez, otro estudio que está realizando nuestro grupo de "Investigación en Retina" es un ensayo clínico financiado por el Ministerio

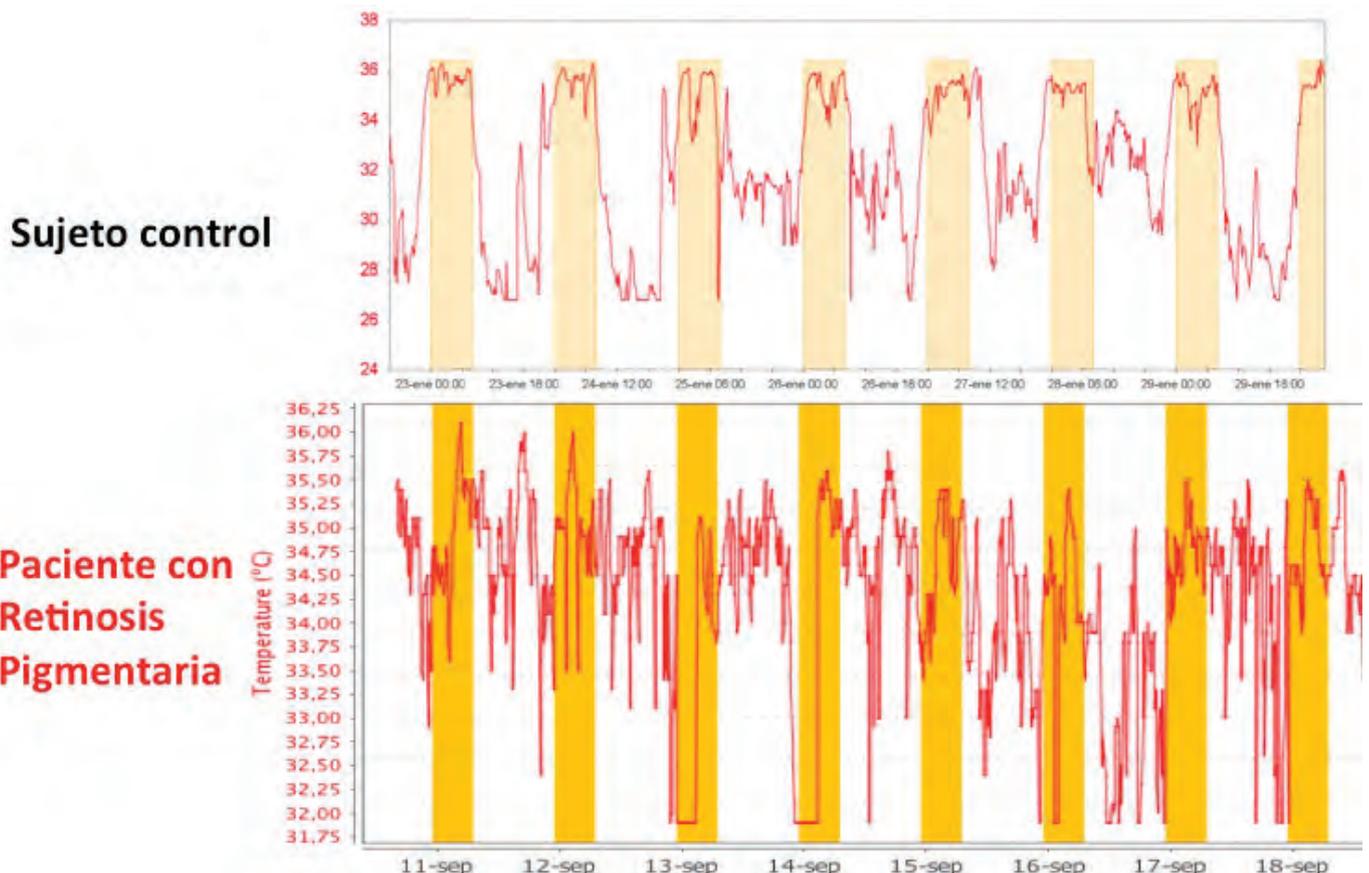
de Sanidad, Política Social e Igualdad titulado "Efecto de la melatonina sobre las alteraciones visuales y del sueño en enfermos afectados de Retinosis Pigmentaria."

El objetivo de este estudio es valorar la calidad del sueño en los pacientes afectados de RP, el ritmo de sueño-vigilia, su estado oxidativo, la función visual y calidad de vida, y ver si existe alguna mejoría con la administración de melatonina por vía oral.

Se trata de un ensayo clínico piloto en fase III, prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, para evaluar la eficacia del tratamiento con melatonina en pacientes adultos con RP. Existen dos grupos, uno recibe tratamiento con melatonina oral 6 mg/día durante 90 días y otro recibe placebo.

Actualmente este ensayo clínico sigue en periodo de reclutamiento, por lo que sigue siendo ciego para los pacientes y los investigadores. Los datos del comienzo del estudio recogidos antes de iniciar la medicación indi-

Figura 3: Comparación del ritmo de temperatura periférica entre un sujeto control y un paciente con Retinosis Pigmentaria. Las franjas sombreadas representan los periodos normales de sueño y las líneas representan la temperatura periférica en cada momento



can que estos pacientes con RP en estadios avanzados presentan alteraciones como un bajo porcentaje de circadianidad, una baja amplitud y una posición de fase alterada en el ritmo de temperatura periférica (Ver Figura 3). En el cuestionario de calidad del sueño PSQI presentan una calidad de sueño normal, pero en la escala de somnolencia de Epworth obtienen una puntuación de somnolencia excesiva. Es decir, varios parámetros indican que estos pacientes sufren alteraciones de ritmos circadianos y sueño. Al finalizar este ensayo podremos evaluar la eficacia del tratamiento con melatonina en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Madrid, J.A. and M.A. Rol, eds. *Cronobiología básica y clínica*. Editec @Red, S.L. ed. 2006: Madrid. 860.
2. Winkler, B.S., et al., *Oxidative damage and age-related macular degeneration*. *Mol Vis*, 1999. 5: p. 32
3. Beatty, S., et al., *The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration*. *Surv Ophthalmol*, 2000. 45(2): p. 115-34.
4. Oveson, B.C., et al., *Constituents of bile, bilirubin and TUDCA, protect against oxidative stress-induced retinal degeneration*. *J Neurochem*, 2011. 116(1): p. 144-53.
5. Bailes, H.J. and R.J. Lucas, *Melanopsin and inner retinal photoreception*. *Cell Mol Life Sci*, 2010. 67(1): p. 99-111.
6. Foster, R.G., et al., *Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd)*. *Journal of Comparative Physiology A*, 1991. 169(1): p. 39-50.
7. Anderson, K.V. and W.K. O'Steen, *Black-white and pattern discrimination in rats without photoreceptors*. *Experimental Neurology*, 1972. 34(3): p. 446-454.
8. Ebihara, S. and K. Tsuji, *Entrainment of the circadian activity rhythm to the light cycle: Effective light intensity for a Zeitgeber in the retinal degenerate C3H mouse and the normal C57BL mouse*. *Physiology and Behavior*, 1980. 24(3): p. 523-527.
9. Poeggeler, B. and R. Hardeland, *Detection and quantification of melatonin in a dinoflagellate, Gonyaulax polyedra: solutions to the problem of methoxyindole destruction in non-vertebrate material*. *J Pineal Res*, 1994. 17(1): p. 1-1
10. Reiter, R.J., D.X. Tan, and L. Fuentes-Broto, *Melatonin: a multitasking molecule*. *Prog Brain Res*, 2010. 181: p. 127-51.
11. Rada, J.A. and A.F. Wiechmann, *Melatonin receptors in chick ocular tissues: implications for a role of melatonin in ocular growth regulation*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. 47(1): p. 25-33.
12. Lundmark, P.O., et al., *Role of melatonin in the eye and ocular dysfunctions*. *Vis Neurosci*, 2006. 23(6): p. 853-62.
13. Serle, J.B., et al., *Effect of 5-MCA-NAT, a putative melatonin MT3 receptor agonist, on intraocular pressure in glaucomatous monkey eyes*. *J Glaucoma*, 2004. 13(5): p. 385-8.
14. Pang, S.F. and D.T. Yew, *Pigment aggregation by melatonin in the retinal pigment epithelium and choroid of guinea-pigs, Cavia porcellus*. *Experientia*, 1979. 35: p. 231-233.
15. Brennan, R., J.E. Jan, and C.J. Lyons, *Light, dark, and melatonin: emerging evidence for the importance of melatonin in ocular physiology*. *Eye (Lond)*, 2007. 21(7): p. 901-8.
16. Redburn, D.A. and C.K. Mitchell, *Darkness stimulates rapid synthesis and release of melatonin in rat retina*. *Visual Neuroscience*, 1989. 3(5): p. 391-403.
17. Pierce, M.E. and J.C. Besharse, *Circadian regulation of retinomotor movements. I. Interaction of melatonin and dopamine in the control of cone length*. *J Gen Physiol*, 1985. 86(5): p. 671-89.
18. Pierce, M.E. and J.C. Besharse, *Melatonin and rhythmic photoreceptor metabolism: melatonin-induced cone elongation is blocked at high light intensity*. *Brain Research*, 1987. 405: p. 400-404.
19. Wiechmann, A.F., C.F. Chignell, and J.E. Roberts, *Influence of dietary melatonin on photoreceptor survival in the rat retina: an ocular toxicity study*. *Exp Eye Res*, 2008. 86(2): p. 241-50.
20. Wiechmann, A.F. and J.A. Rada, *Melatonin receptor expression in the cornea and sclera*. *Exp Eye Res*, 2003. 77(2): p. 219-25.
21. Besharse, J.C. and D.A. Dunis, *Methoxyindoles and photoreceptor metabolism: activation of rod shedding*. *Science*, 1983. 219: p. 1341-1343.

22. White, M.P. and L.J. Fisher, *Effects of exogenous melatonin on circadian disc shedding in the albino rat retina*. Vision Research, 1989. 29(2): p. 167-179.
23. Moreno, M.C., et al., *Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity*. FASEB J, 2005. 19(9): p. 1161-2.
24. Scher, J., et al., *All amacrine cells express the MT1 melatonin receptor in human and macaque retina*. Exp Eye Res, 2003. 77(3): p. 375-82.
25. Dubocovich, M.L., *Pharmacology and function of melatonin receptors*. FASEB Journal, 1988. 2: p. 2765-2773.
26. Adachi, A., et al., *The relationship between ocular melatonin and dopamine rhythms in the pigeon: Effects of melatonin inhibition on dopamine release*. Brain Research, 1999. 815(2): p. 435-440.
27. Ribelayga, C., Y.Wang, and S.C. Mangel, *A circadian clock in the fish retina regulates dopamine release via activation of melatonin receptors*. Journal of Physiology, 2004. 554(2): p. 467-482.
28. Dubocovich, M.L., *N-acetyltryptamine antagonizes the melatonin-induced inhibition of [3H]dopamine release from retina*. European Journal of Pharmacology, 1984. 105(1-2): p. 193-194.
29. Zmijewski, M.A., T.W. Sweatman, and A.T. Slominski, *The melatonin-producing system is fully functional in retinal pigment epithelium (ARPE-19)*. Mol Cell Endocrinol, 2009. 307(1-2): p. 211-6.
30. Liu, C., et al., *Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection*. Cell Tissue Res, 2004. 315(2): p. 197-201.
31. Sparrow, J.R., et al., *A2E-epoxides damage DNA in retinal pigment epithelial cells. Vitamin E and other antioxidants inhibit A2E-epoxide formation*. Journal of Biological Chemistry, 2003. 278(20): p. 18207-18213.
32. Siu, A.W., et al., *Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases*. J Pineal Res, 2006. 40(2): p. 101-9.
33. Lundmark, P.O., et al., *Melatonin in the eye: implications for glaucoma*. Exp Eye Res, 2007. 84(6): p. 1021-30.
34. Alarma-Estrany, P. and J. Pintor, *Melatonin receptors in the eye: location, second messengers and role in ocular physiology*. Pharmacol Ther, 2007. 113(3): p. 507-22.
35. Siu, A.W., R.J. Reiter, and C.H. To, *Pineal indoleamines and vitamin E reduce nitric oxide-induced lipid peroxidation in rat retinal homogenates*. J Pineal Res, 1999. 27(2): p. 122-8.
36. Marchiafava, P.L. and B. Longoni, *Melatonin as an antioxidant in retinal photoreceptors*. J Pineal Res, 1999. 26(3): p. 184-9.
37. Saenz, D.A., et al., *Effect of melatonin on the retinal glutamate/glutamine cycle in the golden hamster retina*. FASEB J, 2004. 18(15): p. 1912-3.
38. Liang, F.Q., et al., *Melatonin protects human retinal pigment epithelial (RPE) cells against oxidative stress*. Exp Eye Res, 2004. 78(6): p. 1069-75.
39. Guajardo, M.H., A.M. Terrasa, and A. Catalá, *Lipid-protein modifications during ascorbate-Fe²⁺ peroxidation of photoreceptor membranes: protective effect of melatonin*. J Pineal Res, 2006. 41(3): p. 201-10.
40. Siu, A.W., R.J. Reiter, and C.H. To, *The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates*. J Pineal Res, 1998. 24(4): p. 239-44.
41. Peters, S., et al., *Melanin protects choroidal blood vessels against light toxicity*. Z Naturforsch C, 2006. 61(5-6): p. 427-33.
42. Ma, J., V.E. Shaw, and J. Mitrofanis, *Does melatonin help save dopaminergic cells in MPTP-treated mice? Parkinsonism Relat Disord*, 2009. 15(4): p. 307-14.
43. Masilamoni, J.G., et al., *The neuroprotective role of melatonin against amyloid beta peptide injected mice*. Free Radic Res, 2008. 42(7): p. 661-73.
44. Rosales-Corral, S.A., et al., *Alzheimer's disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin*. J Pineal Res, 2012. 52(2): p. 167-202.
45. Akbulut, K.G., B. Gonul, and H. Akbulut, *Exogenous melatonin decreases age-induced lipid peroxidation in the brain*. Brain Res, 2008. 1238: p. 31-5.
46. Lax, P., et al., *Circadian dysfunction in P23H rhodopsin transgenic rats: effects of exogenous melatonin*. J Pineal Res, 2011. 50(2): p. 183-91.

Actividades de la asociación

Jornada de Información sobre Retinosis Pigmentaria

Como cada año, tuvo lugar la Jornada de Información sobre Investigación, celebrada el 5 de diciembre del pasado 2015 en el pabellón de la Fundación ONCE en Sevilla, con numerosa asistencia de socios desde toda Andalucía.

Durante la Jornada, contamos con la intervención de D. Diego Delgado Díez, Vicepresidente Primero del Consejo Territorial de la ONCE en Andalucía, que expuso la labor que realiza el Consejo dentro de la ONCE.

Posteriormente tuvo lugar la intervención de la Doctora D^a M^a Elena Rodríguez González-Herreo, del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) y Premio FUNDALUCE 2014, que expuso su "Ensayo clínico en fase I-II de inyección intravítrea de células madre de médula ósea autólogas en pacientes con Retinosis Pigmentaria".



Inmediatamente después intervino el Doctor D. Francisco Díaz-Corrales, del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CA-BIMER), cuya exposición trató sobre "Terapia neuroprotectora en retinosis pigmentaria".

La Jornada generó gran interés entre los asistentes que participaron, planteando variadas cuestiones, respondidas de forma amena y personalizada.

Desde aquí queremos agradecer a los ponentes y las personas que asistieron su valiosa colaboración e interés, contribuyendo de forma activa en la difusión de información sobre aspectos relacionados con la retinosis pigmentaria y otras enfermedades de la retina.

Representación Teatral en Granada

El pasado 7 de Noviembre, tuvimos la oportunidad de celebrar en Granada la representación de la obra de teatro "Cuatro corazones... en paro y retroceso" del grupo teatral de la ONCE Jacaranda, organizada por nuestro delegado en Granada, Enrique Pérez Montero, nuestra socia e integrante del grupo de teatro, Matilde Callejón y la ONCE, con la finalidad de recaudar fondos para la investigación de la Retinosis Pigmentaria.

La representación fue un éxito de asistencia y numerosas personas acudieron al Teatro Municipal del Zaidín, recaudándose alrededor de 2.000 euros para el fondo de investigación de la Asociación Andaluza de Retinosis Pigmentaria.

Agradecemos a nuestros colaboradores en Granada y a las personas asistentes su esfuerzo y aportación a favor de la investigación en retinosis pigmentaria.

Estrategias de colaboración en las líneas de investigación



De izquierda a derecha: D. Germán López, Presidente de FARPE, AARPCC y vocal de FEDER y D. Sergio Barrera, Coordinador de FEDER en las Islas Canarias en la rueda de prensa en el Colegio de Médicos de Las Palmas de Gran Canaria presentando a los medios de comunicación la campaña de sensibilización para la celebración del Día Mundial de Enfermedades Raras.

En el compromiso que tiene la Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de la Comunidad de Canarias (AARPCC) con los socios de nuestra comunidad y a escala nacional, informamos que el Protocolo de Distrofias Hereditarias de la Retina está actualmente activándose en diferentes comunidades del territorio nacional como son: Extremadura, Murcia, Valencia y Canarias. Además, el Protocolo ha entrado en la segunda revisión a través del Programa Asistencial del Servicio Canario de la Salud, con la finalidad de su distribución en los Centros de Referencia.

A finales del año 2015, la AARPCC, advirtiendo la escasa participación institucional y social sobre las patologías de enfermedades raras (ER) en la Comunidad de Canarias, fundó, junto a otras asociaciones de pacientes y familiares afectados por enfermedades poco frecuentes, el Grupo de Enfermedades Raras de Canarias (GERCAN) con el propósito de fomentar el intercambio de ideas y experiencias, cooperar con las instituciones públicas y privadas, con grupos sociales y, asociaciones afines. Este marco de colaboración permite a la AARPCC y a otras asociaciones promover la toma de conciencia individual y colectiva de las necesidades específicas de las personas afectadas por DHR-RP y ER.

Actualmente contamos con la colaboración de una trabajadora social que les atenderá los lunes,

miércoles, jueves y viernes de 09.00 a 13.00 horas en la sede de la asociación, en el teléfono 928 932 552 y correo electrónico asociacion@canariasretinosis.org.

Por último, informar a nuestros socios que estamos trabajando en la actualización de un nuevo sitio web: www.canariasretinosis.org. Se trata de una plataforma fácil de navegar y totalmente accesible que les proporcionará la información más reciente sobre la investigación de la retina, el desarrollo de los ensayos clínicos y el acceso a las terapias emergentes, así como de las últimas noticias de desarrollo social para nuestra comunidad en las Islas Canarias.

Nueva junta ejecutiva en la Asociación de Afectados por Retinosis Pigmentaria de la Comunidad Canaria

El pasado viernes 1 de abril de 2016, celebramos nuestra Asamblea General, con un importante aforo de socios. Se dio lectura a los distintos apartados que figuraban en el orden del día, finalizando con el nombramiento y presentación de los miembros de la nueva Junta Directiva de la A.A.R.P.C.C., aprobada por unanimidad.

Siendo un compromiso para la nueva Junta Directiva que todos puedan aportar sus iniciativas y propuestas para seguir impulsando la Asociación



en beneficio de los socios, actualmente estamos comprometidos en ampliar nuestras áreas de trabajo con nuevas perspectivas. Dando relevancia e impulso a las acciones sociales en atención y desarrollo de programas y talleres a los socios.

Se hizo un recuerdo especial a los compañeros salientes, agradeciéndoles su trabajo y su dedicación en estos años que pertenecieron a la Junta Directiva. De todas formas mostraron su compromi-

so de seguir participando en las distintas líneas de actuación de esta Asociación.

Estamos trabajando en la visibilidad de nuestra Asociación, para que se traduzca en que nos conozcan más en toda nuestra comunidad, continuando con el compromiso de facilitar la atención especializada en los departamentos implicados en nuestra patología en los Hospitales de Referencia de la red del Servicio Canario de la Salud.

Castilla la Mancha en marcha

En el transcurso de este primer trimestre de 2016 ya hemos concertado que nuestro Día Mundial se celebrará el próximo día 1 de Octubre, sábado, a las 11 horas en los Salones del Hotel San Antonio, sito en la misma calle de Albacete capital.

El lector pensará que hemos demorado nuestro Día pero esto tiene una explicación: Colabo-

ramos activamente con ONCE en todo lo que podemos, poniendo como muestra nuestra colaboración y asistencia a la XV Bienal de Música que organizó ONCE el día 3 de Marzo en el Teatro Circo de Albacete, donde pudimos deleitarnos con la voz prodigiosa de Coraluna, una afectada andaluza de Retinosis Pigmentaria que nos dejó un excelente sabor de boca a todo el pú-



blico del teatro, finalizando con la actuación de la Coral Allegro.

Ya en la edición anterior de nuestro Día Mundial (Septiembre 2015) contamos con la presencia de la plana mayor de ONCE en nuestro acto, posponiendo ellos su Día Regional de Castilla-La Mancha. Pues bien, ahora nos toca cederles el último sábado de Septiembre a ellos para que todos juntos nos podamos ir a celebrar el Día de la Región en Guadalajara, localidad que personalmente no conozco y que me encantará visitar con el colectivo de ONCE. Mi colectivo, tarde o temprano, pasa a engrosar las filas de ONCE por lo que para mí es primordial trabajar activamente con ellos.

La Conferencia del día 1 de Octubre la impartirá el Dr. D. Juan Manuel Lara Pradas, figura muy valorada en la Universidad de Salamanca, catedrático de Biología Celular del Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Tendrá el título: "Fotorreceptores: una historia natural y muchos cuentos científicos". Sin duda nos deleitará con su conferencia y desde aquí, le agradecemos que haya sido maestro de grandes especialistas en retina, que valoran a la Asociación y que nos hacen la vida cultural más agradable.

En escasos meses, la consideración con respecto a nuestro colectivo de discapacitados ha dado un giro radical e increíble. Hemos podido

erradicar la etiqueta que nos habían colgado, durante cuatro años, de ser una asociación de "mesa camilla" a ser solicitada nuestra asistencia y participación en cuantas reuniones regionales que se han ido desarrollando con la temática de enfermedades raras. Pues sí, estimado lector, somos RARITOS por nuestra prevalencia y no por ser una Asociación con la que no se ha contado para nada. La última convocatoria que se nos ha hecho ha sido la invitación a las I Jornadas de Encuentro sobre Enfermedades Raras en Castilla-La Mancha a celebrar en el Salón de Actos de la Consejería de Sanidad, auspiciados por la D.G. de Planificación, Ordenación e Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha, el próximo 6 de Abril y en la cual intentaremos hacer oír nuestro sentir. Asimismo se nos han requerido informes de nuestra Asociación para la misma D.G. que hemos cumplimentado con diligencia, debiendo destacar que se han iniciado, desde Castilla-La Mancha, contactos con otra Asociación de Enfermedades raras, en concreto la Asociación Nacional de Afectados por el síndrome de Mau-lido del Gato (Asimaga), cuya presidenta nacional, D^a Josefina Porras Morales, nos ha solicitado información para hacerla llegar a sus asociados. Estos son detalles que nos animan y nos impulsan a seguir en la brecha a pesar de las adversidades que nos vamos encontrando.

Nueva Junta Directiva en ACLARP



El pasado día 23 de Enero de 2016 quedó constituida, en Valladolid, la nueva Junta Directiva de ACLARP en Asamblea Ordinaria. Tras tres años en los que una gestora, constituida por la antigua junta directiva, ha estado trabajando para la continuidad de la asociación, por fin se logró.

El acto se celebró en los salones cedidos por la ONCE, en la calle Muro, y contó con una buena representación de asociados de las diferentes provincias de toda la comunidad de Castilla y León.

En dicha asamblea se aprobaron las cuentas del año anterior y se hizo mención a la gran la-

bor desarrollada por D. Félix y D. José Luis al frente de la asociación. Son ya casi 25 años de trabajo totalmente altruista, lleno de ilusión y esperanza.

Tras este periodo de tiempo, D. José Luis continúa en su actividad de Secretario, y debo decir, que con gran acierto y diligencia.

En el mismo acto, la Dra. Elena Rodríguez, del hospital Virgen de la Arrixaca, tuvo la amabilidad de desplazarse desde Murcia hasta Valladolid para presentarnos su proyecto "Inyección intravitrea de células mononucleadas de médula ósea para el tratamiento de retinosis pigmentaria", premio FUNDALUCE 2015. Se trata de un en-

sayo clínico llevado a cabo con células madre del propio paciente, extraídas de su espalda, que tras un breve tratamiento de limpieza y agrupación de las mismas, se procede a inyectar en el vítreo del paciente voluntario. Los resultados, tras casi un año ya de tratamiento, son cuando menos esperanzadores, quedando demostrado que la técnica realizada es "factible y segura". Las pruebas han revelado que los pacientes tratados pueden mejorar la visión. Quede claro que, según la investigación realizada, no se evita la ceguera, sino que se retarda la degeneración de la enfermedad.

Dentro de las acciones en las que ACLARP se encuentra inmersa, merece para nosotros especial mención un nuevo proyecto: MyEyes, desarrollado en Castilla y León. "MyEyes es el mejor ayudante para personas con ceguera total o parcial. Con ayuda de una pequeña cámara, MyEyes es capaz de describir todo aquello que te rodea: personas, objetos, lugares e incluso textos".

Muy brevemente trataré de describirlo: Se trata de unas gafas que se usan como soporte para una pequeñísima cámara, mediante la cual, y con una breve conexión de consulta a través de INTERNET, puede leer textos (en las pruebas a las que hemos asistido, lee incluso textos manuscritos), describir objetos (hemos visto como es capaz de distinguir una lata de refresco de una de cerveza) e incluso personas.

Este proyecto tiene consideración de "low cost", es decir, bajo coste.

ACLARP colabora en este proyecto, como entendemos que no podía ser de otra forma, tratando de aportar toda nuestra experiencia. Probaremos prototipos y aportaremos ideas de corrección. Una de nuestras peticiones ha sido la de distinguir colores y, según los investigadores, está conseguido. Estamos deseando probarlo.

Desde estas líneas os invitamos a descubrir el proyecto en "<http://myeyes.es/>".

Noticias de Cataluña

El pasado diciembre, y como viene siendo habitual en nuestra Asociación, tuvieron lugar las conferencias científicas previas a los días navideños. En esta ocasión tuvimos la suerte de contar con el Dr. Javier Zarranz Ventura, de l'Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF), cuya ponencia fue: "Distrofias hereditarias de la retina: diagnóstico, seguimiento y nuevas líneas de investigación". El Dr. Zarranz nos hizo una exposición, en la que nos detalló de manera muy didáctica lo que son las diferentes distrofias hereditarias de retina (DHR), como por ejemplo la Retinosis Pigmentaria, Stargardt, Distrofia de Conos y Bastones y Amaurosis Congénita de Léber.

Así mismo, informó sobre el estado de las líneas de investigación abiertas y posibilidades de tratamiento futuras de las citadas patologías. Posteriormente, la Sra. Ana González González, trabajadora Social de la ONCE Cataluña, nos habló sobre: "Recursos derivados del reconocimiento de la discapacidad". Ana nos ilus-

tró sobre los derechos y ventajas a las que tienen acceso las personas con un grado de discapacidad reconocido.

Se trataron temas tan importantes como la obtención de la tarjeta de aparcamiento para personas con movilidad reducida, las reducciones en cuanto a la obtención de títulos de transporte público para el discapacitado y sus acompañantes, entre otros temas. Al finalizar, como siempre, se abrió un turno de preguntas que fueron amablemente atendidas por nuestros conferenciantes. Muchas gracias a todos por hacer de estas conferencias uno de los eventos más importantes de nuestra Asociación.

Creemos importante comentar también que nuestro asociado Marcos Bajo, junto con Minerva González, son deportistas con discapacidad visual y también son los artífices del proyecto "Muévete por los que no pueden". El proyecto consiste en dar una Vuelta Solidaria



Foto
Marcos Bajo
y Minerva
González

a España para dar a conocer las enfermedades raras (ER), animar a las personas con discapacidad a practicar deporte saludable, eliminar las barreras sociales y acercar a la población la realidad de los pacientes y familiares de ER. También pretende recaudar fondos para la continuidad de las investigaciones. El reto será realizar un recorrido por España en modalidad duatlón, en los que unirá las 15 Comunidades Autónomas Españolas de la península

ibérica, pasando por varias de sus capitales, en una ruta de cerca de 3.400 km. La ruta se iniciará en Madrid el 21 de abril y acabará en Barcelona el 18 de junio 2016. La vuelta puede ser seguida por Facebook y a través de su blog:
<http://mueveteporlosquenopueden.blogspot.com.es/>
<https://www.facebook.com/mMaueveteporlosquenopueden/>

Noticias de Retina Comunidad Valenciana

En el tiempo transcurrido desde nuestra última comunicación, aparte de haber retomado nuestra habitual comida navideña, que en los últimos años había sido sustituida por una convivencia otoñal, podemos decir que lo más relevante ha sido que nos haya tocado la lotería.

La terminación del gordo y la pedrea, en uno de los dos números que juega nuestra asociación, hicieron que pudiéramos repartir 6 euros por euro, un premio lo suficientemente jugoso

para que los socios hayan desfilado por nuestra sede a canjear sus papeletas, lo que nos ha dado la oportunidad de ver a muchos de ellos tras largo tiempo y, por qué no decirlo, actualizar los datos que de ellos teníamos.

Sin embargo también ha obligado a un gran esfuerzo a las trabajadoras de nuestra sede en Valencia, Guayar y Paquita, atendiendo a todos los que se han acercado y llevando el control de tanto dinero. Que todo haya salido bien es algo que les debemos a ellas.

Y de paso, gracias al premio, nos resarcimos en cierta medida del disgusto que nos proporcionó recibir la visita de los amigos de lo ajeno en nuestra sede de Valencia, aunque lo que no se nos va a quitar es el susto, afortunadamente fue cuando no había nadie.

Por supuesto, también queremos agradecer a aquellos que, pese a ser un dinerito, han decidido donarlo a la asociación y también a todos los que nos han ayudado a distribuir tanta lotería.

Queremos contaros que, en la sede de Valencia, se reúne cada dos semanas, un grupo de personas bajo la guía de Cynthia Pascual, pedagoga, animadora sociocultural y terapeuta ocupacional, que se dedica a hablar sobre aquello que rodea a la vivencia con la enfermedad en unas ocasiones, sobre las relaciones humanas en general en otras y sobre todo aquello que en un momento dado pueda preocupar a alguno de sus participantes. No se trata de un grupo de ayuda mutua, aunque en ocasiones pueda funcionar de igual manera, y si bien a veces se ponen muy serios, no faltan los momentos de esparcimiento. Así han sido varias las ocasiones que han ido de comida o merienda, han visitado algún museo e incluso tienen en perspectiva hacer alguna salida de senderismo.

Desde aquí queremos animar a nuestros socios, que estén interesados, a preguntar y ver si pueden incorporarse, sin duda les merecerá la pena.

El Patronato de la Fundación del Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe ha nombrado a José María Millán Salvador como nuevo director general del IIS La Fe.

Retina Comunidad Valenciana, que siempre ha tenido a "Chema" como incondicional colaborador y, sobre todo, como amigo, quiere felicitarle de corazón en nombre de todos los que hemos pasado por sus manos y hemos recibido sus explicaciones. Esperamos que este nuevo paso en su carrera sea venturoso y confiamos en seguir encontrando momentos, en la que va a ser una agenda repleta, para disfrutar de su persona.

Nutracéuticos

La retinosis pigmentaria comprende un conjunto de degeneraciones retinianas hereditarias

caracterizadas principalmente por la pérdida de los fotorreceptores (bastones y conos) de la retina.

Los estudios en modelos animales y pacientes sugieren que los cambios metabólicos provocados por la degeneración de los bastones generan sustancias tóxicas como radicales libres de oxígeno (estrés oxidativo) que participarían en la progresión de la retinosis pigmentaria. Para hacer frente al estrés oxidativo las células disponen de una serie de moléculas que constituyen la maquinaria antioxidante endógena. El grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica del IIS-La Fe ha mostrado que los pacientes con retinosis pigmentaria tienen una disminución en la maquinaria antioxidante y marcadores elevados de estrés oxidativo, lo que sugiere que tienen menor capacidad para hacer frente al daño oxidativo. Asimismo han observado que los pacientes con mejor estado ocular antioxidante muestran mejor campo visual.

En vista de estos resultados se planteó un proyecto de investigación dirigido por la Dra. Regina Rodrigo del grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica. En dicho estudio se plantea el efecto de un cocktail de nutracéuticos antioxidantes sobre la función visual y la respuesta antioxidante. El cocktail de nutracéuticos ha sido diseñado por el Dr. José Miguel Soriano del Castillo de la Facultad de Farmacia (Universidad de Valencia) y miembro de la Unidad Mixta de Nutrición, Endocrinología y Dietética Clínica del IIS-La Fe. El estudio, que comenzó el año pasado y en el que participan hasta el momento 30 pacientes adultos afectados de retinosis pigmentaria, cuenta con la colaboración de los Dres. David Salom y Emilio González de los Servicios de Oftalmología y Electrofisiología del Hospital de Manises, de los farmacéuticos Eduardo López y Nieves Vila del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, la Dra. Cristina Martínez y Lorena Olivares del grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, Bianca Tabita Nutricionista y de la Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria Comunidad Valenciana (Retina CV). El proyecto ha contado con el apoyo económico del IIS-La Fe y la Universidad de Valencia para la fabricación inicial de las cápsulas (Programa VLC-Biomed-I). Actualmente está financiado por el Instituto de



Salud Carlos III y fondos FEDER. Queremos agradecer especialmente la colaboración y aceptación que está teniendo dicho estudio

no solo en los pacientes de la Asociación Retina CV sino de otras Asociaciones de pacientes de otras comunidades autónomas.

Jornadas de "Retinosis Pigmentaria 2016."

El 9 de Abril, la Asociación de Retinosis Pigmentaria Extremeña (ARPEX), celebró las Jornadas de "Retinosis Pigmentaria 2016" en el Hotel Ilunion Las Lomas de Mérida.

Queremos agradecer a D. José M^a Valadés, Director del Hotel, y a la cadena hotelera del grupo empresarial ONCE: ILUNION Hotels, por habernos preparado y cedido gratuitamente uno de sus salones para poder llevar a cabo este acto tan importante.

Comenzamos haciendo un pequeño homenaje a nuestro Vicepresidente, Pedro Emilio Isidoro Pascual (Fallecido), trabajador incansable con esta Asociación desde 1992. Entregamos una placa conmemorativa a su mujer e hijo. Resultó un momento muy emotivo.

También recordamos a dos de nuestros socios fallecidos en este año (Alberto y Juliana)

A continuación celebramos la Asamblea de socios anual.

Hemos tenido una Charla/Coloquio, donde han participado:

D. Miguel Fernández Burriel, Genetista del Hospital de Mérida y gran colaborador nuestro: "Actualizaciones en distrofias de la retina"

Dr Maximo Guillén, que es Neurofisiólogo del Hospital Infanta Cristina de Badajoz, y nuevo colaborador de nuestro grupo, "Utilidad de la electrofisiología en las distrofias retinianas. ERG multifocal"

El Dr. Fernando Moras, Oftalmólogo del Hospital de Mérida, estuvo respondiendo a las preguntas de los presentes, en su calidad de Oftalmólogo.

Gracias a estos profesionales que han estado con nosotros.

Al final de las ponencias hemos tenido la gran oportunidad de que los profesionales nos resolvieran muchas de nuestras dudas e inquietudes.

La asistencia ha sido masiva, cerca de un centenar de personas, a pesar de lo dispersa que es Extremadura y los problemas que tenemos para desplazarnos por la lejanía, poca movilidad y escasos transportes públicos.

Se han desarrollado estas Jornadas en un clima muy acogedor y nos han resultado cortas, ya que necesitábamos más tiempo para contar nuestras experiencias, saber que no nos encontramos solos, sentirnos unidos y apoyados por profesionales, familia, amigos...

Hemos cerrado el acto con una Comida/Convivencia en la que hemos podido conocernos y apoyarnos mucho mejor.

No sólo formamos una Asociación, sino que nos hemos convertido en una gran familia a la que estamos muy orgullosos de pertenecer.

Tenemos que seguir luchando y conseguir que todas las personas que padezcan Retinosis Pigmentaria se unan a nosotros.

Extremadura ha demostrado una vez más que tenemos inquietudes y que decimos a gritos: "NECESITAMOS INVESTIGACIÓN Y UN CENTRO MULTIDISCIPLINAR DE REFERENCIA". Tenemos los recursos humanos, que son estos profesionales que nos apoyan y están con nosotros.



Imparable RETIMUR

El éxito de la XVII Jornada FARPE-FUNDA-LUCE el pasado octubre, con nuestra Asociación de Afectados de la Retina de Murcia (RETIMUR) como anfitriona, podía hacer pensar que 2016 iba a ser un año más tranquilo. Quien lo creyera así no conoce nuestra asociación.

La participación de RETIMUR en el Mercadillo Solidario de la Universidad de Murcia y la asistencia a la presentación del nuevo proyecto de Ley de Accesibilidad de la Región de Murcia, pusieron un magnífico broche a 2015,

el año de nuestras bodas de plata. Nuestro presidente ha colaborado en la elaboración de la Ley y acudió al acto en representación de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y como miembro de la Comisión de Accesibilidad del CERMI RM.

La agenda de RETIMUR, en especial la del presidente y la de nuestra trabajadora social, Carmen Gómez, ha sido frenética en este inicio de año. Ya en enero, David Sánchez, acompañó al presidente de FEDER, Juan Carrión, a la reunión con la directora general de Disca-

pacidad, Ana Guijarro, para reclamar la inmediata implantación de la tarjeta de estacionamiento en Murcia. Pocos días después, se celebró la inauguración de la nueva sede de FEDER en Murcia. La asociación volvió a montar su Librería Solidaria en la Feria de Voluntariado de la Universidad Católica San Antonio (UCAM). Este año contó con la colaboración del escritor Sergio Llanes y su editorial Dokusou, que donaron a RETIMUR parte de la recaudación de las ventas de la saga 'Las lágrimas de Gea'. El viernes 26 de febrero fue muy movido: por la mañana, nuestro presidente participó en la I Edición de los Diálogos de Investigación en Enfermedades Raras, organizados por la consejería de Sanidad.; al culminar el evento, David Sánchez se reunió con el concejal de Salud y Deporte de Murcia, Felipe Coello, al que le presentó la asociación; y por la tarde, asistió a la presentación del libro "FEDER, la fuerza del movimiento asociativo" en Totana.

La asociación comenzó marzo con el compromiso de la concejala de Tráfico de Murcia, María Dolores Sánchez Alarcón, de agilizar la aprobación de la tarjeta de estacionamiento. Y RETIMUR también estuvo presente en el acto central del Día Mundial de las Enfermedades Raras en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en Madrid, presidido por la Reina Doña Letizia. Unos días antes, se conmemoró este evento en Murcia. Nuestro presidente participó incluso en una tertulia en la emisora on-line ROM Murcia.

Tras el paréntesis vacacional, la apretada agenda de la asociación incluye, entre otras citas, la inauguración de nuestra nueva sede en pleno centro de Murcia y la celebración de la V Jornada Retina Murcia.

RETIMUR está imparable.

Andrés Torres García – Comunicación RETIMUR



"© Casa de S.M. el Rey".

Revisión bibliografica

Nuevos genes

Un equipo liderado por el Dr. Sheffield, en el Hospital for Sick Children de Toronto, ha publicado recientemente el caso de una niña de 17 años afecta de Síndrome de Bardet-Biedl, en el que el responsable es una mutación patogénica en homocigosis (p.Lys102ter) en el gen *C8orf37*, y que a pesar de ser una proteína ciliar, hasta ahora solo se había descrito como responsable de patologías autosómicas recesivas no sindrómicas, pero severas como la Retinosis pigmentaria 64 y distrofia de conos bastones16, y que se viene a unir a la lista de genes responsable de Bardet-Biedl, en este caso asignada como tipo 21 (1).

También, en la revista Plos One, un equipo de la UCLA en Estados Unidos, describe tras búsqueda mediante secuenciación exómica, una variante potencialmente patogénica, en una familia con pedigree sugerente de herencia AD (adRP). Los tres miembros afectados de la familia poseen una variante patogénica (p.Tyr90Cys) en el gen *ARL3*(2), no descrito anteriormente, pero que interactúa con RP2, un gen conocido causante de Retinosis ligada al cromosoma X. Parece, de todas maneras, que mutaciones en este gen no van a ser causa frecuente de RP, ya que un posterior cribado de otras 94 familias adRP resultó negativo. Para avalar la posible patogenicidad de *ARL3*, un equipo del Eye Research Institute de Rochester (EE UU), publica un artículo en el que mediante ensayos *in vitro* muestra que alteraciones en este gen alteran el tráfico de sustancias en el segmento exterior de los bastones, de la misma manera que ocurre con las mutaciones en *RP2*(3).

Un equipo internacional liderado por el Dr. Chan, del Baylor College of Medicine en Houston, han descubierto mutaciones en el gen *POMGNT1* en tres familias con RP autosómica recesiva (arRP)(4). Lo curioso del caso es que este gen tiene una actividad enzimática encargada de modificar ciertas proteínas, y que estaba descrito como causante de patología muscular y nerviosa. En este caso, las alteraciones encontradas pa-

recen actuar únicamente a nivel de la retina, sin alteraciones extraoculares. Este mismo grupo ha descrito, asimismo, otro gen *ADIPOR1* implicado en el transporte de ácidos grasos en la retina, en el que han descubierto una mutación patogénica en homocigosis (p.Gln11Argfs24ter) en un paciente con RP sindrómica. También han mostrado que ratones con alteraciones en el gen correspondiente, muestran un fenotipo similar al del paciente(5).

Un nuevo gen, *EXOSC2*, se ha asociado a RP sindrómica, caracterizada por RP, sordera, baja estatura, envejecimiento precoz, ligero retraso y apariencia característica. El equipo dirigido por el Dr. Rumo del Institut for Clinical Genetics de Dresde en Alemania, realizó análisis de exoma en tres pacientes con las características sindrómicas descritas, descubriendo en los tres casos mutaciones en el citado gen (6). La proteína codificada por *EXOSC2*, forma parte de un complejo (Exosoma RNA) encargado de procesar ARN y degradarlo, y curiosamente las características clínicas de los pacientes descritos no presentan semejanza con los que tienen mutaciones en otros componentes del complejo.

Asimismo, investigadores liderados por el Dr. Hamel, del Centro Nacional Francés de Investigación Genética de Enfermedades Sensoriales en Montpellier (Francia), han descubierto el gen causante de una distrofia retiniana característica de los habitantes de Martinica, que comienza sobre los 30 años y se manifiesta, entre otros síntomas, por rugosidades en el epitelio retiniano y la membrana de Bruch y que termina en Retinosis Pigmentaria. En una familia con tres generaciones y 18 miembros afectados, descubrieron la mutación p.Leu173Pro que segrega con la enfermedad(7) en el gen *MAPKAPK3*, que está implicado en respuestas al estrés celular y se expresa de manera muy relevante en el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Además, han demostrado que modelos de ratones mutados en el gen correspondiente, presentan alteraciones simi-

lares a las descritas en humanos en la membrana de Bruch.

Nuevamente por secuenciación de exoma, un grupo de investigadores liderados por el Dr. Epplen del Servicio de Genética Humana de la Universidad de Ruhr en Bochum (Alemania), acaban de describir en una familia de etnia turca una mutación responsable de su arRP que es un cambio en homocigosis (p.Asp295Asn) en el gen *AGBL5*. Mediante estudios de proteína y ARN se ha visto que *AGBL5* se expresa en retina humana y de ratón además de en otros órganos. Ésto lo convierte en candidato a gen causante de RP en estos pacientes, aunque recomiendan más estudios para confirmar su patogenicidad(8).

De nuestra lista tendremos que dar de baja a *OR2W3*, que había sido descrito por Li y colaboradores (del que hablamos en el número anterior de la revista), ya que un trabajo reciente hace hincapié en la precaución que hay que tener al informar mutaciones obtenidas de estudios genómicos como causantes de enfermedades sin tener en cuenta las frecuencias de la enfermedad y las frecuencias asociadas a las distintas variantes. Según Sharon, Kimchi y Rivolta, autores del estudio: "La variante descrita no fue comparada frente a las bases públicas de secuenciación exómica, que indicaban que la mutación p.R142W está presente en aproximadamente 1 en 6500 individuos control, por lo que si fuese patogénica, ella sola sería responsable del doble de todas la adRP del mundo y de unos 2/3 del total de las RP (incluidas AR, AD y XL)". Los autores sugieren un cuidadoso examen de las variantes obtenidas antes de clasificarlas como patogénicas tanto en RP como en otras enfermedades (9).

Actualización en Tratamiento

ARGUS II

Dedicamos un epígrafe completo al ARGUS II porque hay bastante literatura publicada sobre la evolución, eficacia, y aspectos de la vida en pacientes con el implante, así que merece mencionar:

- Trabajos que valoran la utilidad del uso de la autofluorescencia para detectar y

posicionar tanto el implante como el cableado y seguir así su evolución en el tiempo, colocación del cable y el implante, desplazamientos, etc.

- La posibilidad de obtener imágenes de Resonancia Magnética, tanto estructural como funcional, en los pacientes con implantes y su utilidad en la evaluación de la funcionalidad del implante.

- La posibilidad de aumentar la resolución espacial en los implantes epiretinianos, como el ARGUS II, mediante el aumento de la duración de los pulsos de estímulo, lo que se llevaría a cabo como mejora en los siguientes modelos de implantes.

- El uso de terapia farmacológica combinada con el uso de las prótesis para mantener la vitalidad de las células de la retina que puedan responder al estímulo del implante.

- Se ha realizado un estudio funcional de 26 pacientes después de llevar el implante puesto una media de 3 años, se valoró mediante un test completo de 35 tareas en las que se evaluaba la orientación visual, la movilidad visual, los aspectos de la vida diaria, y la interacción con las otras personas. De las 35 tareas, 24 les fue más fácil de realizar con el aparato encendido (69%) y en general, en los cuatro dominios visuales estudiados, todas eran realizadas significativamente mejor con el aparato encendido (10).

- Se han realizado electroretinogramas y estudio de la respuesta pupilar en tres pacientes con el implante, obteniéndose respuestas variables y con artefactos debidos al implante, que en algunos casos han podido ser resueltos mediante algunas técnicas. Como la amplitud de la respuesta en el ERG se correlaciona bien con la intensidad del estímulo y la respuesta de la pupila, ello nos permite pensar en el uso futuro tanto de la ERG como la pupilografía como tests diagnósticos de la funcionalidad del implante (11).

Los éxitos en los pacientes implantados ha animado a un grupo de investigadores australianos a proponer el uso de implantes

periféricos, no centrales como el ARGUSII, en pacientes con restos visuales centrales, de manera que aumenten el campo de visión en estos pacientes. En un estudio simulado con realidad virtual realizado por los autores, se asoció el uso del posible implante periférico con una reducción del 42,1% en el balanceo de la cabeza para comprobar los obstáculos, del 30% en el balanceo del cuerpo, y un 40% en las paradas para rodear obstáculos. Ellos sugieren más investigaciones en vista de los posibles beneficios del uso de los implantes, no solo en pacientes absolutamente ciegos, sino también en aquellos con restricción importante del campo visual, con lo que se aumentaría el número de pacientes a los que se les podría aplicar esta técnica(12).

Terapias emergentes

- Hay dos propuestas de hospitales chinos: El potencial uso del hidrógeno como nueva estrategia terapéutica frente a la degeneración de los fotorreceptores, producida por radicales libres, por su conocida capacidad de neutralizar su citotoxicidad de una manera selectiva. Igualmente se propone el uso de antocianinas (pigmentos de las plantas que le dan los colores vivos rojos y azulados a hojas, flores y frutos) por su capacidad antioxidante. También hay propuestas para tratamiento mediante acupuntura (Sin comentarios).
- Fotobiomodulación, que es una terapia basada en láseres de bajo nivel, con un coste bajo y algunos resultados, aunque ha de evaluarse todavía con más estudios ya que promete resultados en muchos campos y muchas enfermedades a la vez, lo que realmente es algo que hace pensar en las terapias milagro. El tiempo y los acontecimientos nos irán diciendo (13).

Terapia Farmacológica

Cabe destacar los siguientes estudios en curso:

- Tratamiento con Ácido Carnósico para disminuir el deterioro de fotorreceptores en modelo de ratón rd10.

- Uso de la estimulación del receptor 5 metabotrópico del Glutamato, mediante DHPG, se ha demostrado promueve la proliferación de células progenitoras de la retina en ratas.
- Ensayo en fase clínica 1 del factor de crecimiento neural NGF, mediante la administración en gotas oculares en 8 pacientes con RP avanzada, para valorar la seguridad, en la Policlínica Gemelli de Roma. Como efecto secundario sólo se observó irritación local transitoria en la cornea.
- Ensayo en fase clínica 1 del tratamiento con QLT091001 para RP debida a mutaciones en RP65, multicéntrico en EEUU y Canadá.
- Ensayo preclínico de Zeaxantina y Luteína.

Terapia Génica

- Fase I de ensayo clínico de tratamiento de RP producida por mutaciones en MERTK mediante inyección subretiniana de vector en adenovirus. Estudio de seguridad en 6 pacientes de 16 a 54 años de edad, con un seguimiento de dos años, con aceptable perfil de seguridad.
- Tratamiento mediante inyección intravítrea de un vector que sobre expresa melanesia en modelo de ratas RCS. Muestra una mejora significativa a la respuesta a la luz en test de estímulo de flash y ERG, por lo que se demuestra que dicho tratamiento sirve para retrasar la pérdida de la función visual.
- Corrección de mutaciones mediante el complejo CRISPR/Cas9, un novedoso y eficiente método de edición y corrección del genoma. El uso de dicha tecnología ha permitido corregir en un ensayo realizado con células madre inducidas (iPSC) derivadas de fibroblastos de un paciente con RP, la corrección de la mutación en un 13% de las copias del gen en un ensayo realizado por Basuk y cols. en la Universidad de Iowa (EE UU) (14). En otro ensayo realizado por el equipo del Dr. Wang en un modelo de adRP en ratas, en la Universidad de Harvard, una simple inyección subretiniana bastó para eliminar el alelo mutado en un 33-38% de los alelos,

dejando sin alterar el normal, lo que previno en esas zonas la degeneración retiniana, y mejoro la función visual (15) (Figuras 1 y 2).

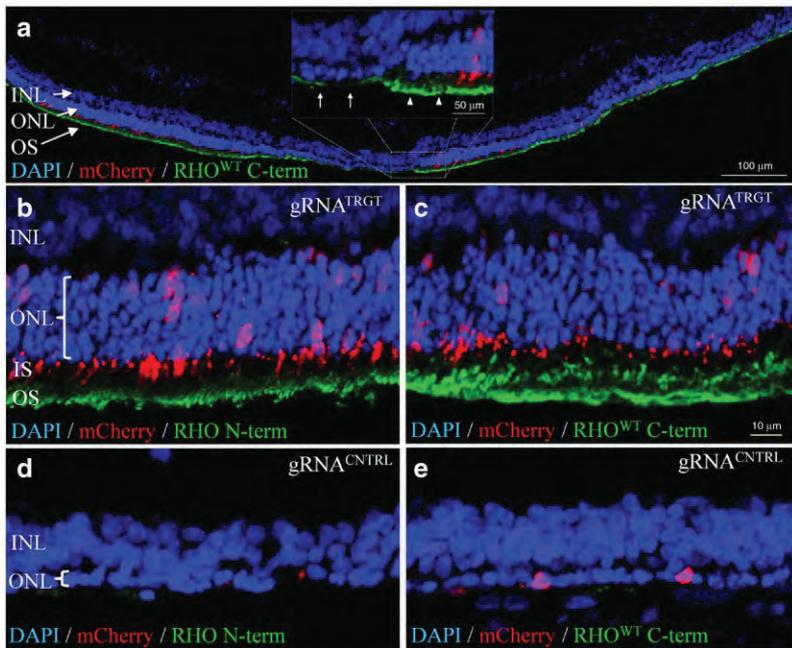
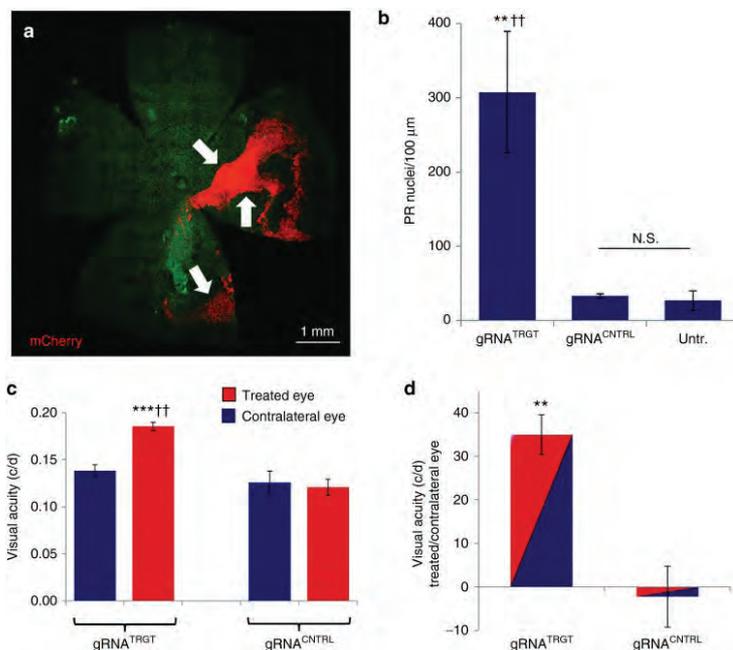


Imagen de retina donde se ha eliminado el alelo mutado mediante el uso del complejo CRISP/Cas9. B y c: retina tratada. D y e: retina sin tratar (Ref. 15).



Rescate de fotorreceptores con el tratamiento. a: Distribución del vector. b: Sección de zonas tratadas y sin tratar. c: Agudeza visual. d: Porcentaje de incremento de agudeza visual (Ref. 15).

• Un nuevo método de transporte de genes con nanopartículas se ha ensayado con éxito en el tratamiento de una rata modelo de RP en la universidad de Carolina del Norte. Se ha visto que la inyección da lugar a niveles adecuados de la proteína codificada por el ADN transportado, pero que disminuyen con el tiempo, siendo inferiores al 10% al cabo de 8 meses de la inyección. La disminución es debida a la actuación de mecanismos epigenéticos que producen el silenciamiento de los genes introducidos y que se sabe ocurre también en los genes introducidos en vectores, pero que no ocurren si se introduce el ADN con su estructura natural, es decir, con intrones, lo que abre nuevas vías a explorar en las que los ADNs introducidos como tratamiento puedan mantenerse activos durante largos periodos de tiempo(16).

Terapia celular

• El Tratamiento de ratas RCS modelo de RP con una inyección subretiniana de células de cordón umbilical humanas ha mostrado que preserva su función visual, aunque el mecanismo no estaba claro. Un trabajo realizado en colaboración de las universidades de Miami y San Diego (EEUU), ha demostrado que el efecto es debido al estímulo de la función fagocítica de los células del EPR, debido a factores neurotróficos y de opsonización liberados por las células del cordón umbilical(17).

• Y como guinda del pastel, tenemos el nuevo trabajo de Y. Sasai, sí, el mismo que cultivó retinas con su cúpula completa en 3 dimensiones en el laboratorio. Pues ha ido a más y después de trasplantar con éxito las retinas cultivadas en el laboratorio, en ratas, en un nuevo artículo que se publica en enero de este año en PNAS, muestra un ensayo con modelos de primates de degeneración retiniana en los que trasplanta retinas cultivadas, mostrando como esta retina trasplantada crea conexiones sinápticas con la retina del huésped y empieza a

generar nuevas células que se diferencian en los distintos tipos celulares, incluyendo conos y bastones, que a su vez desarrollan capas externas perfectamente organizadas(18). Este señor lleva un buen camino para el Nobel de Medicina... que siga por ese camino.

Bibliografía seleccionada

1. Hum Mol Genet. 2016 Mar 22. pii: ddw096. Mutations in C8ORF37 cause Bardet Biedl syndrome (BBS21).

2. PLoS One. 2016 Mar 10;11(3):e0150944. doi: 10.1371/journal.pone.0150944. eCollection 2016. De Novo Occurrence of a Variant in ARL3 and Apparent Autosomal Dominant Transmission of Retinitis Pigmentosa.

3. Hum Mol Genet. 2016 Mar 2. pii: ddw077. ARL3 regulates trafficking of prenylated phototransduction proteins to the rod outer segment.

4. Hum Mol Genet. 2016 Apr 15;25(8):1479-88. doi: 10.1093/hmg/ddw022. Mutations in POMGNT1 cause non-syndromic retinitis pigmentosa.

5. Hum Mutat. 2016 Mar;37(3):246-9. doi: 10.1002/humu.22940. ADIPOR1 Is Mutated in Syndromic Retinitis Pigmentosa.

6. J Med Genet. 2016 Feb 3. pii: jmedgenet-2015-103511. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103511. Mutations in EXOSC2 are associated with a novel syndrome characterised by retinitis pigmentosa, progressive hearing loss, premature ageing, short stature, mild intellectual disability and distinctive gestalt.

7. Hum Mol Genet. 2016 Mar 1;25(5):916-26. doi: 10.1093/hmg/ddv624. A dominant mutation in MAPKAPK3, an actor of p38 signaling pathway, causes a new retinal dystrophy involving Bruch's membrane and retinal pigment epithelium.

8. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Dec 1;56(13):8045-53. doi: 10.1167/iovs.15-17473. Exome Sequencing Reveals AGL5 as Novel Candidate Gene and Additional Variants for Retinitis Pigmentosa in Five Turkish Families.

9. Ophthalmic Genet. 2016 Feb 18:1-3. OR2W3 sequence variants are unlikely to cause inherited retinal diseases.

10. Clin Exp Optom. 2016 Jan 24. doi: 10.1111/cxo.12359. An analysis of observer-rated functional vision in patients implanted with the Argus II Retinal Prosthesis System at three years.

11. Doc Ophthalmol. 2016 Feb;132(1):1-15. doi: 10.1007/s10633-015-9522-x. Electrically evoked electroretinograms and pupil responses in Argus II retinal implant wearers.

12. J Neural Eng. 2016 Apr;13(2):026022. doi: 10.1088/1741-2560/13/2/026022. Assistive peripheral phosphene arrays deliver advantages in obstacle avoidance in simulated end-stage retinitis pigmentosa: a virtual-reality study.

13. Photomed Laser Surg. 2016 Mar;34(3):93-101. doi:10.1089/pho.2015.4015.

"Quantum Leap" in Photobiomodulation Therapy Ushers in a New Generation of Light-Based Treatments for Cancer and Other Complex Diseases: Perspective and Mini-Review.

14. Sci Rep. 2016 Jan 27;6:19969. doi: 10.1038/srep19969. Precision Medicine: Genetic Repair of Retinitis Pigmentosa in Patient-Derived Stem Cells.

15. Mol Ther. 2016 Mar;24(3):556-63. doi: 10.1038/mt.2015.220. In Vivo CRISPR/Cas9 Gene Editing Corrects Retinal Dystrophy in the S334ter-3 Rat Model of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa.

16. FASEB J. 2016 Mar;30(3):1076-86. doi: 10.1096/fj.15-280511. Nanoparticle-mediated rhodopsin cDNA but not intron-containing DNA delivery causes transgene silencing in a rhodopsin knockout model.

17. Stem Cells. 2016 Feb;34(2):367-79. doi: 10.1002/stem.2239. Human umbilical tissue-derived cells rescue retinal pigment epithelium dysfunction in retinal degeneration.

18. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jan 5;113(1):E81-90. doi: 10.1073/pnas.1512590113. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal tissue in two primate models of retinal degeneration.



FARPE: Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España

C/ Montera, 24 - 4ºJ 28013 Madrid. Tel. 915 320 707- Fax: 915 222 118

E-mail: farpe@retinosisfarpe.org Web: www.retinosisfarpe.org

Presidente: Germán López Fuentes



Fundaluce: Fundación Lucha Contra la Ceguera

C/ Montera, 24 - 4ºJ 28013 Madrid Tel. 915 320 707- Fax: 915 222 118

E-mail: fundaluce@retinosisfarpe.org Web: www.retinosisfarpe.org

Presidente: Germán López Fuentes



Retina International

Ausstellungsstrasse 36, CH-8005 Zürich (Suiza)

Tel.: +41 (0)44 444 10 77 Fax: +41 (0)44 444 10 70

E-mail: cfasser@e-link.ch Web: www.retina-international.org

Presidenta: Christina Fasser



Asociación Andaluza de Retinosis Pigmentaria (AARP)

Resolana, 30 (Edif. ONCE) 41009 Sevilla

Tel.: 954 901 616 - Ext. 351 - Directo 954 370 042

E-mail: asociación@retinaandalucia.org Web: www.retinaandalucia.org

Presidente: Audifacio Reyes Fálder



Asociación Aragonesa de Retinosis Pigmentaria

Paseo Echegaray y Caballero, nº 76 CP 5003 Zaragoza

Teléfono: 976282477

E-mail: mtmelero@gmail.com

Presidente: José LuíS Catalán Sanz



Asociación de afectados por Retinosis Pigmentaria de la Comunidad Canaria (AARPCC)

Avda. Primero de Mayo, 10 (Edif. ONCE)

35002 Las Palmas de Gran Canaria

Tel.: 928 932 552/ Móvil: 650 883 390 - Fax: 928 364 918

E-mail: asociacion@canariasretinosis.org y german@canariasretinosis.org

Web: www.canariasretinosis.org

Presidente: Germán López Fuentes



Asociación de Castilla-La Mancha de Retinosis Pigmentaria

Centro Municipal de Asociaciones. C/ Doctor Fleming 12-2º

02004 Albacete Tel.: 967 221 540

E-mail: manchega81@hotmail.com

Presidenta: Concepción Gómez Sáez

Asociación Castellano Leonesa de Afectados por Retinosis Pigmentaria (ACLARP)

C/ Dos de Mayo, 16, Pasaje de la Marquesina (Edif. ONCE)
47004 Valladolid Tel.: 983 394 088 Ext 117/133 Fax. 983 218 947
E-mail: frbarcenilla@gmail.com
Presidente: Alfredo Toribio García



Associació d'afectats per Retinosis Pigmentaria de Catalunya (AARPC)

C/ Sepúlveda, 1, 3ª Planta (Edif. ONCE) 08015 Barcelona
Tel.: 932 381 111 E-mail: aarpc88@virtualsd.net Web: www.retinosiscat.org
Presidente: Jordi Pala Vendrell



Asociación Extremeña de Retinosis Pigmentaria (AERP)

C/ Alhucemas, 44, 06360 Fuente del Maestre - Badajoz
Tel.: 659 879 267
Presidenta: Purificación Zambrano Gómez
E-mail: retinosis.extremadura@hotmail.com



Asociación Gallega de Afectados por Retinosis Pigmentaria (AGARP)

Teléfono provisional 915 320 707
Presidenta: Rocío Barral



RETIMUR - Asociación de Afectados de Retina de la Región de Murcia

Centro Cultural de Churra. C/Mayor, 22
30110 Churra. Murcia
Tel. 672 347 282
E-Mail: info@retimur.org
Web: <http://www.retimur.org>
Presidente: David Sánchez González



Retina Comunidad Valenciana

Avda. Barón de Cárcer, 48 - 7º-J, 46001 Valencia
Teléfono/Fax: 963 511 735 Móvil: 608 723 624
E-mail: info@retinacv.es Web: www.retinacv.es
Presidenta: María de la Almudena Amaya Rubio



Asociaciones en Latinoamérica

Fundación Argentina de Retinosis Pigmentaria

San Lorenzo 4082000 San Miguel de Tucumán, Tucumán-Argentina
Tel./Móvil: 54 381 4353747 54 381 154642547 E-mail: retinosisp@hotmail.com
Presidente: Francisco Albarracín





Fundaluce

FUNDACIÓN LUCHA CONTRA LA CEGUERA



**“Haz lo imposible posible”,
ayúdanos a investigar.**