

VISIÓN

Nº 39 2º Semestre 2011

lucha contra la ceguera

NOTICIAS

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

• Distrofias de retina



• Implante subretiniano



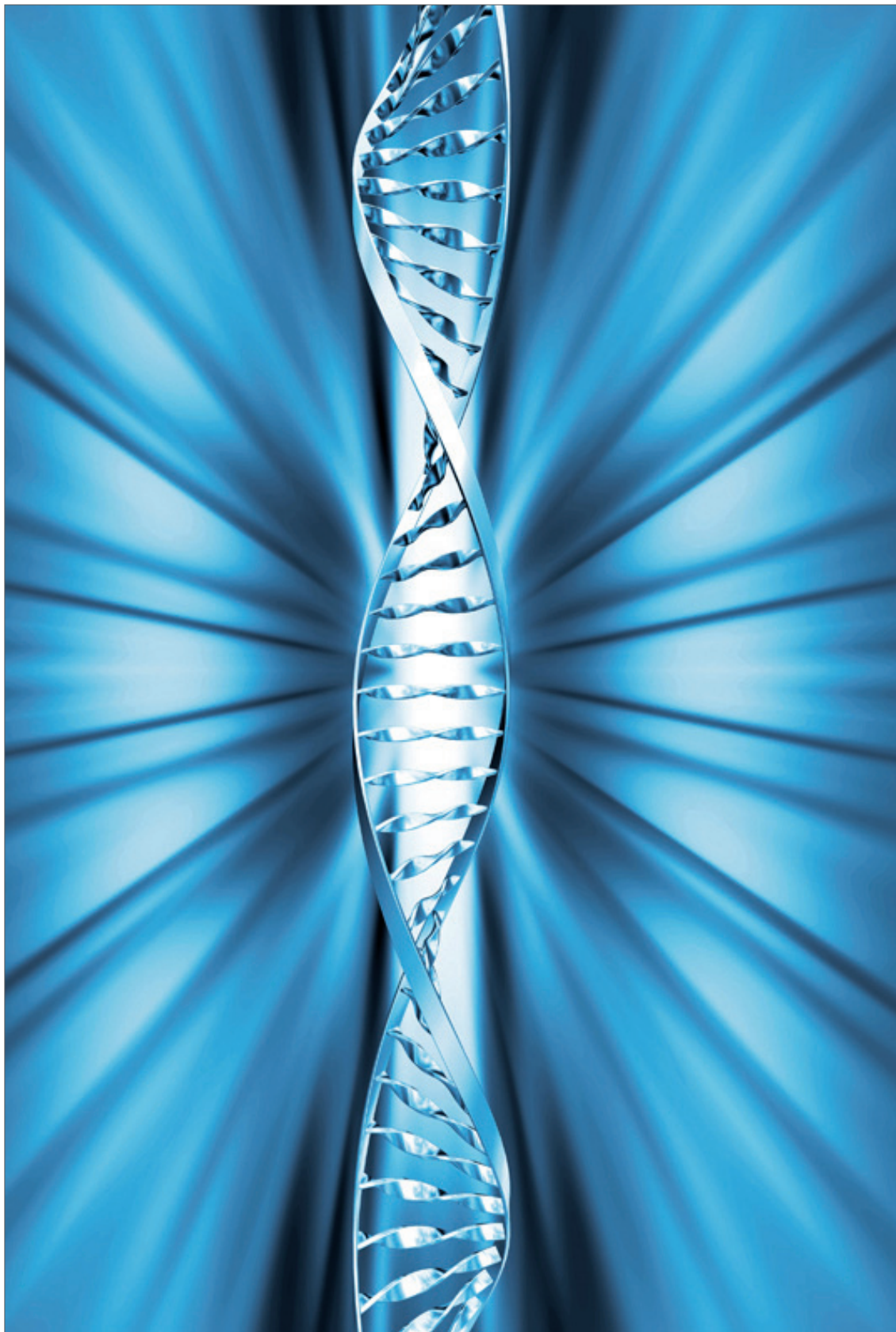
• Microcapsulas

ASOCIACIONES

- Asturias
- Castilla y León
- Castilla La Mancha
- Cataluña
- Extremadura
- Navarra
- Comunidad Valenciana



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.es

DIRECTOR

Francisco Rodríguez Antelo

FOTO DE PORTADA

La fotografía corresponde a la doble hélice (ADN).

Colaboran en este número

Francisco Rodríguez. Director revista VISIÓN.
Carmen Ayuso, Rosa Riveiro Álvarez, Marta Cortón Pérez, Almudena Ávila Fernández, Miguel Ángel López.

IIS – Fundación Jiménez Díaz, CIBERER, Madrid

Katarina Stingl, Barbara Wilhelm, Eberhart Zrenner.

Center for Ophthalmology, Institute for Ophthalmic Research, Tübingen, Germany

Rosa Mª Hernández^{1,2}, Gorka Orive^{1,2}, José Luis Pedraz^{1,2}

¹Grupo NanoBioCel, Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad del País Vasco, Facultad de Farmacia, Vitoria.

²Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Vitoria.

DISEÑO Y PRODUCCIÓN

LUAL Producciones S.L.

C/ Lopez de Hoyos 153 1ºL / esc 2ª

Telf.: 915151195

lual.producciones@telefonica.net

Tirada: 5.000 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

3. NOTICIAS

3. FARPE en Asturias

4. ProRetina. "Encuentro con afectados de Retinosis Pigmentaria 2011"

5. Premios a la investigación FUNDALUCE 2011

7. 87º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología "Situación actual de las distrofias hereditarias de retina"

8. Adhesión a F.E.D.E.R.

9. www.retinosisfarpe.es

10. 17º Congreso de Retina Internacional en Hamburgo

11. ARTÍCULO CIENTÍFICO

11. Estudio de Distrofias de Retina ligadas al Cromosoma X y otras DR

15. Implantes visuales subretinianos

23. Utilización de la microencapsulación de células en terapias avanzadas

30. ASOCIACIONES

31. Asturias

31. Andalucía

32. Cataluña

33. Castilla-La Mancha

34. Castilla y León

36. Navarra

37. Comunidad Valencia

39. Gipuzkoa

42. DIRECTORIO



ÍNDICE DE ANUNCIANTES

Editorial Hipálage

6

Eurocanarias

10

Son malos tiempos

Francisco Rodríguez Antelo. Secretario de FARPE y FUNDALUCE

Sin duda, todos habremos oído esta expresión, o alguna similar, muchas veces en los últimos años y casi siempre la asociamos de forma espontánea a la economía, sin embargo, aunque es muy cierto que la crisis económica también afecta, y mucho, a las asociaciones de retinosis pigmentaria, no es el tema principal de este artículo.

Las asociaciones han visto reducidas, cuando no extirpadas de raíz, las subvenciones que venían recibiendo de las instituciones públicas de sus respectivas autonomías, lo que en algunos casos las ha llevado a una economía de subsistencia, reduciendo sus actividades a la mínima expresión y dedicándose de la mejor forma posible a atender a todas aquellas personas que se acercan hasta ellos en busca de ayuda o información.

También FUNDALUCE se está viendo severamente afectada pues el número de donativos y su cuantía, incluidos los provenientes de las propias asociaciones, ha bajado de forma considerable, lo que amenaza muy seriamente nuevas convocatorias de Premios a la Investigación, precisamente ahora que los científicos también ven recortadas las inversiones en investigación.

Pero hay otra crisis, muy grave y muy importante, que está afectando a la mayoría de las asociaciones que forman parte de FARPE y que pasa desapercibida para la mayoría de los lectores: la crisis del voluntariado. Así es, un simple vistazo al directorio de esta revista, que con este número cumple 20 años entre todos nosotros, comparándolo con directorios de tiempos atrás, nos dejará patente como son muchos los nombres que se vienen repitiendo. ¿Qué significa esto?, claramente que las mismas personas siguen al frente de sus asociaciones desde hace muchos años, en algunos casos desde su inicio. Esta situación, en principio, no es ni buena ni mala, los resultados están ahí para que cualquiera los juzgue, el problema es que no siempre es una decisión del todo voluntaria, sino que viene determinada porque nadie está dispuesto a tomar el relevo.

Las personas que en su día dieron comienzo a las asociaciones de retinosis pigmentaria, lo último que quieren es ver como todo su esfuerzo se desvanece en la nada y para ello estarán dispuestos a permanecer al pie del cañón mientras no haya nadie que los releve. Sin embargo, como para todas las cosas, el tiempo pasa, las fuerzas y el entusiasmo decaen, las ideas empiezan a escasear mientras que los retos, lejos de disminuir, cada vez son mayores. En definitiva, como se suele decir, se requiere sangre nueva.

No obstante, los afectados se limitan a asociarse en su asociación más cercana y esperar que les lleguen noticias, información sobre actividades, etc. Incluso pagan la cuota correspondiente, pero no participan de una forma activa, no se involucran en la organización de eventos, no sugieren directrices, en resumen: no quieren responsabilidades de ningún tipo, todo lo más llegan a colaborar con tareas puntuales de logística.

Por este camino, las asociaciones están abocadas a convertirse en recipientes vacíos, sin vida, sin fuerza, sin sentido.

Esto, querido lector, es una llamada de auxilio. Es por ti, es por mí, es por todos nosotros. No te quedes pensando que algo estaría bien, acércate, coméntalo y ponlo en marcha tú mismo. A buen seguro que contarás con todo el apoyo. ¡¡¡Te esperamos!!!

NOTICIAS

FARPE en Asturias



El sábado 14 de mayo partieron desde Madrid, hacia tierras asturianas, un grupo de afectados, familiares y acompañantes, en una nueva edición de la actividad de ocio y tiempo libre subvencionada por el IMSERSO a la que viene optando FARPE desde hace unos años.

En esta ocasión, el domingo se visitó el Monasterio de Covadonga y los lagos del mismo nombre, así como las localidades de Cangas de Onís y Ribadesella.

El lunes se hizo un recorrido por la ciudad de Oviedo, visitando Santa María Naranco, San Miguel de Lillo, el teatro Campoamor, la catedral y el casco antiguo. Por la tarde, una parte de los excursionistas aprovechó para desplazarse a Avilés, donde el presidente de Retina Asturias, Andrés Mayor, ejerció las labores de anfitrión y guía de manera inmejorable. Desde estas líneas no se

puede hacer otra cosa más que agradecer su entusiasmo y reconocer sus conocimientos sobre su localidad de residencia.

El martes se rindió visita a Gijón, en concreto al Mirador de la Providencia, la Universidad Laboral, la Casa de Jovellanos, al casco antiguo y una visita panorámica de la Playa de San Lorenzo. Por la tarde se visitó la localidad de Luanco.

En todo momento hubo tiempo libre que fue aprovechado para degustar los productos típicos de la tierra, particularmente la sidra bien escanciada.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL
DE POLÍTICA SOCIAL
Y CONSUMO



ProRetina. “Encuentro con afectados de Retinosis Pigmentaria 2011”

El 26 de mayo, ProRetina Therapeutics S.L. celebró el “Encuentro con afectados de Retinosis Pigmentaria 2011”. Acudió el equipo completo de la empresa, que de manera habitual se encuentra repartido entre sus sedes de Madrid y Navarra, familiares y afectados de Retinosis Pigmentaria. Así mismo, fue invitada FARPE, en representación de la cual acudieron José M^a Casado (presidente de Retina Navarra) y Francisco Rodríguez, secretario de la misma.

El encuentro contó con las intervenciones de Stuart Medina, director general de ProRetina y de Nicolás Cuenca, Biólogo y profesor del Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante, que además es experto en terapia celular en modelos neurodegenerativos de la retina y colaborador de ProRetina.

Stuart Medina expuso un recorrido por el inicio y evolución de la empresa, explicando los principales avances conseguidos en el desarrollo de formulaciones y primeros resultados de experimentos de eficacia en el tratamiento de la retinosis pigmentaria.

Por su parte, Nicolás Cuenca, disertó sobre los procesos de degeneración retiniana y la esperanza que pueden ofrecer los vectores génicos como posible terapia para la Retinosis Pigmentaria.

ProRetina, con sede en Pamplona (Navarra), desarrolla terapias para el tratamiento de distrofias y degeneraciones retinianas. Su primer producto, PRO-001, es un factor neuroprotector indicado para el tratamiento de la Retinosis Pigmentaria que se encuentra actualmente en fases preclínicas. La ambición de la empresa es desarrollar un amplio ‘pipeline’ de fármacos en el campo oftálmico.

La empresa ha recibido financiación de inversores como la Sociedad de Desarrollo de Navarra (SODENA), Real de Vellón FCR, Inveready Seed Capital SCR, S.A. y Corporación CAN a través del vehículo CCAN2005 Inversiones Societarias SCR, S.A. Otra financiación ha sido conseguida con préstamos del CDTI, ENISA y Fundación Genoma. Además, ha recibido el premio Empresa Innovadora de Base Tecnológica (EIBT) otorgado por ANCES.



Premios a la investigación FUNDALUCE 2011

En junta directiva de FARPE celebrada los días 13 y 14 de mayo, se decide otorgar el **Premio a la Investigación FUNDALUCE 2011, dotado con 20.000 euros**, al proyecto "Estudio de Distrofias de Retina ligadas al Cromosoma X y otras DR: a) Caracterización clínica y molecular mediante nuevos abordajes metodológicos; b) Identificación de nuevas regiones candidatas," cuya **investigadora principal es la Dra. Carmen Ayuso García, jefe del Servicio de Genética de la Fundación Jiménez Díaz**. Esta decisión es ratificada por la junta de Patronos de FUNDALUCE.

La firma del contrato se acuerda realizarla de forma protocolaria el 16 de noviembre en la Fundación Jiménez Díaz con la presencia de la Dra. Ayuso y D. Germán López, presidente de FUNDALUCE.

Para el acto de entrega del Premio se confecciona el siguiente programa:

17:00 - 17:30h. Recepción de invitados.

17:30 - 17:40h. Sesión de apertura institucional y presentación del Comité de Honor.

17:40 - 18:05h. Presentación e intervención de los componentes de la Mesa Presidencial:

- D. RAFAEL RODRIGO MONTERO, Presidente de la Agencia Estatal del CSIC.

- D. GERMÁN LÓPEZ FUENTES, Presidente de FARPE y FUNDALUCE.

- D. MANUEL FRESNO ESCUDERO, Director del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

- Da MARGARITA SALAS FALGUERAS, Presidenta de la Fundación Severo Ochoa.

- D. JOSÉ MARÍA MILLÁN SALVADOR, Subdirector del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

18:05 - 18:20h. Entrega del Premio FUNDALUCE 2011 a la Dra. Carmen Ayuso y distintivos conmemorativos a la misma y a los Dres. Paola Bovolenta, premio FUNDALUCE 2010, y Manuel Fresno, Director del CBMSO.

18:20 - 19:30h. Presentación de la Mesa de Investigación.

- Dra. Paola Bovolenta, Coordinadora del Área de Biología y Biomedicina del CSIC: Las proteínas sfrps en la degeneración de los fotorreceptores.

- Dr. Carlos Pastor, Director del IOBA: Nuevos Tratamientos para la DMAE (degeneración molecular asociada a la edad) seca.

- Premiada: Dra. Carmen Ayuso, Responsable del Departamento de Genética de la Fundación Jiménez Díaz: Estudio de Distrofias de Retina ligadas al Cromosoma X y otras DR: a) Caracterización clínica y molecular mediante nuevos abordajes metodológicos; b) Identificación de nuevas regiones candidatas.

- Dr. Nicolás Cuenca, Prof. Titular de Biología Celular en la Univ. de Alicante: "Potenciales terapéuticos de antiapoptóticas y antioxidantes en la degeneración de la retina y regulación de los ciclos circadianos en modelos de retinosis pigmentaria".

19:30 - 19:45h. Tiempo de preguntas.

19:45 - 20:00h. Entrega de distintivos conmemorativos al Comité de Expertos de FUNDALUCE.

20:00h. Clausura del Acto por parte de Dña. Concepción Gómez, Vicepresidente de FARPE y FUNDALUCE.

20:15h. Vino español.



**Mercedes Marcos Monfort
& José Miguel Desuárez**

El Arca de Belén (capricho navideño)



Cuando somos niños, a todos nos encanta la Navidad. Pero ¿y los adultos? Nosotros, los “mayores”, hoy como antaño, nos ilusionamos con la lotería, imaginándonos millonarios y felices; nos empachamos en festines deliciosos, nos reunimos, nos felicitamos. Cambian las formas: antes nos mandábamos tarjetas de Ferrándiz, ahora mensajes sms, pero es lo mismo. Muchísimos adultos, creyentes o no, adoramos la Navidad. Y sí, nos encantaría leer un buen relato de Nochebuena, en la cama o sofá, o junto al árbol, como cuando éramos niños. Por eso hemos escrito este cuento navideño de principios del siglo XXI. Ingeniería genética, vuelos espaciales, televisión... Nadie diría que esta historia nació a partir de los *Cuentos de Navidad* y Reyes, de Emilia Pardo Bazán. En uno de ellos, un ser de carne y hueso acaba transformado en figurita del portal de Belén. ¿Y si fuera al revés, y si los animales del nacimiento estuviesen vivos?

Los autores de este cuento, Mercedes Marcos Monfort y José Miguel Desuárez, para ayudar a la investigación de una enfermedad que nos une, se han ofrecido a donar a FUNDALUCE 5,00 euros por cada ejemplar vendido.

El librito es muy agradable de leer al estar impreso con un cuerpo de letra muy grande, con lo cual, las personas que tengan resto visual podrán leerlo con cierta facilidad, comparado con los libros habituales. Quien quiera, desde ya, puede pedirlo directamente en pedidos@hipalage.com. Se le servirá sin gastos de envío, previo abono en la cuenta que se facilitará.

El Arca de Belén (capricho navideño)

Páginas: 74

P.V.P.: 8,40 Euros (Iva incl.)

Formato: 13 x 19,5 cms.

Encuadernación: rústica con solapas

ISBN: 978-84-96919-23-5



87º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología

“Situación actual de las distrofias hereditarias de retina”

Entre los días 22 a 24 de septiembre, tuvo lugar en el Palacio de Exposiciones y Congresos de Oviedo, el 87º Congreso de la S.E.O.

En este marco incomparable FARPE, FUNDALUCE y la Sociedad Española de Baja Visión y Prevención de la Ceguera organizaron una reunión satéli-

te a la que se dio el nombre genérico de "Situación actual de las distrofias hereditarias de retina" y que contó con los siguientes participantes:

Moderadora: Dra. Elvira Martín Hernández. ONCE.
Ponentes:

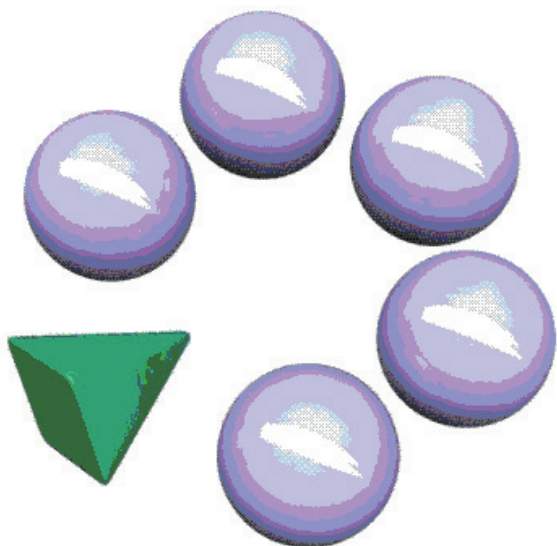
- Dra. M^a José Blanco Teijeiro. "Aspectos genéticos". Univ. de Santiago de Compostela.
- Dra. Rosa M^a Coco Martín. "Clasificación clínica". IOBA, Univ. de Valladolid.
- Dra. Isabel Pinilla Lozano. "Situación de los ensayos clínicos en patología retiniana". Hosp. Clínico Univ. Lozano Blesa, Zaragoza.
- Dr. Andrés Martínez Puente. "Rehabilitación". Sociedad Española de Baja Visión y Prevención de la Ceguera.

A todos los asistentes se les ofreció el último número de la revista VISIÓN y el manifiesto elaborado con motivo del Día Internacional de la Retinosis Pigmentaria.

Queremos desde aquí, dar las gracias a la Sociedad Española de Baja Visión y Prevención de la Ceguera por su inestimable ayuda en la organización del evento, así como a General Óptica, Pfizer, ONCE, Obra Social "La Caixa" y a la Dirección General de Coordinación de Políticas Sectoriales sobre la Discapacidad por su colaboración para que fuera posible.

La charla completa está disponible en la sección "Archivo" de nuestra página web www.retinosisfarpe.es

Adhesión a F.E.D.E.R.



FEDER

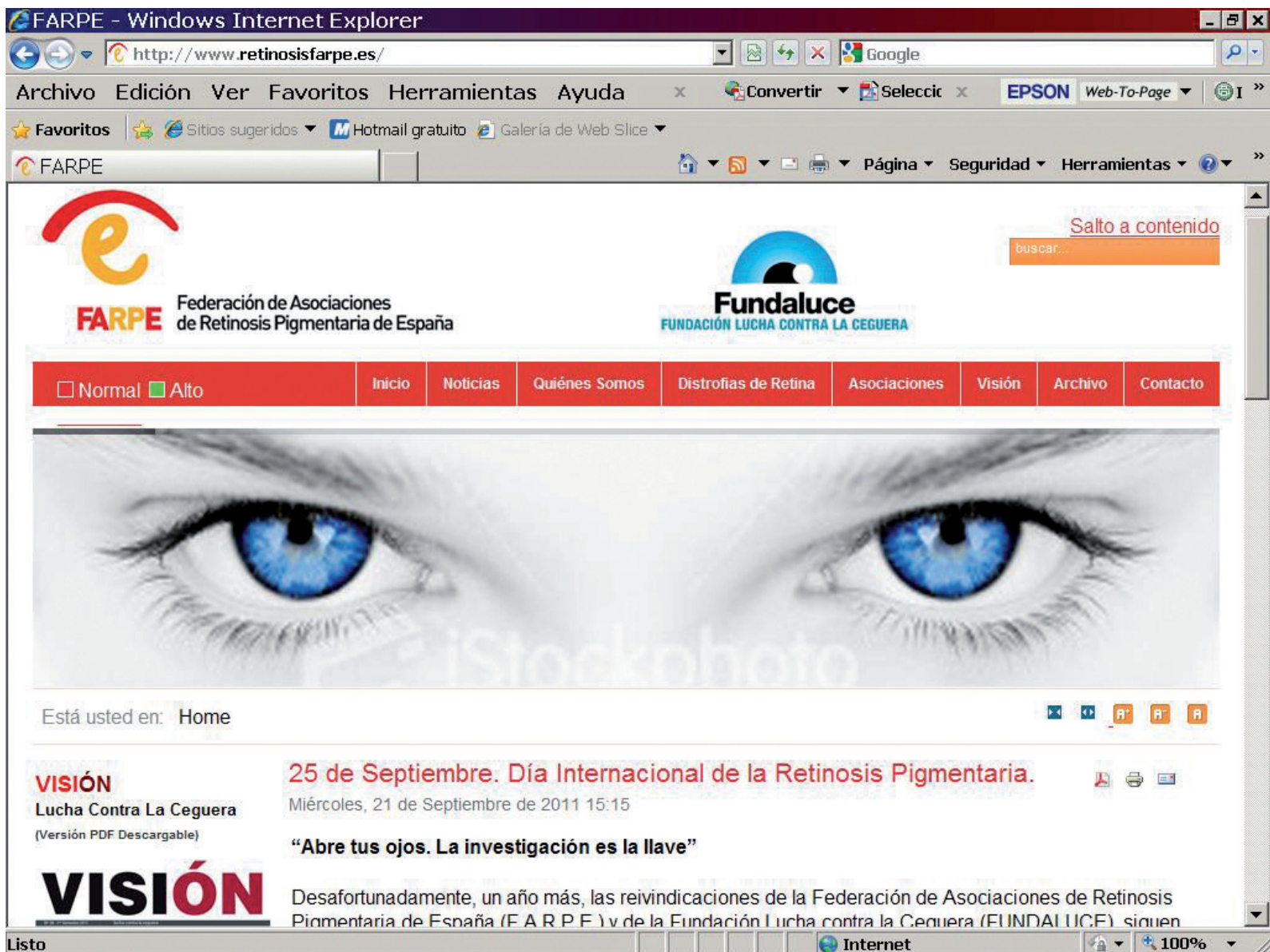
Federación Española de Enfermedades Raras

En la junta directiva de FARPE de los días 13 y 14 de mayo, conocidos los requisitos necesarios para la integración en FEDER y estudiada la conveniencia, se adopta la decisión de solicitar el ingreso en dicha Federación. No así en el caso de FUNDALUCE, ya que solo se le permite participar como observador, sin capacidad de voto, pese a estar obligada igualmente a la cuota, pudiendo estar representada, sin embargo, por FARPE a través de la persona de su presidente.

En el mes de junio, FARPE es admitida como miembro de pleno derecho de FEDER tras decisión de la junta directiva de esta última, recibéndose la comunicación oficial y por escrito, en la oficina de Madrid.

Comienza ahora un periodo de intensa colaboración, con el primer objetivo de hacer oír su voz en el establecimiento de los centros de referencia estatales para enfermedades raras por parte del Ministerio de Sanidad.

www.retinosifarpe.es



FARPE ha creado una nueva página web con la que pretende acercarse a todas aquellas personas que buscan información sobre las actividades de la federación y de FUNDALUCE, así como noticias relevantes en el mundo científico, social y de las propias asociaciones que constituyen la federación.

Tiene un carácter eminentemente práctico, por lo que se trata de una web sencilla y

funcional que huye de las ostentaciones. Sin embargo pretende que su navegabilidad sea sencilla y que ofrezca posibilidades a aquellas personas que normalmente tienen dificultades de visualización.

Esperamos que poco a poco y con la participación de todos, se convierta en una web de referencia para la retinosis pigmentaria y el resto de distrofias de retina.

17º Congreso de Retina Internacional en Hamburgo



Los días 14 y 15 de julio de 2012, en el hotel Grand Elysée de Hamburgo, Alemania, tendrá lugar el 17º Congreso de Retina Internacional con el título "Puerta de entrada a la visión".

Anfitrión: Pro Retina Alemania- Retina International.

Bajo el auspicio de Eva Luise Köhler, patrona de la Alianza de Enfermedades Raras de Retina (ACHSE).

Profesionalmente respaldado por la Sociedad Alemana de Oftalmología y la Asociación Profesional de Oftalmólogos de Alemania.

Más información en la página web: www.retina-international-2012.de



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**

Estudio de Distrofias de Retina ligadas al Cromosoma X y otras DR:

Carmen Ayuso, Rosa Riveiro Álvarez, Marta Cortón Pérez, Almudena Ávila Fernández, Miguel Ángel López,
IIS – Fundación Jiménez Díaz, CIBERER, Madrid



Los autores del presente artículo y componentes del equipo investigador: De izquierda a derecha: Marta Cortón, Rosa Riveiro, Carmen Ayuso, Miguel Ángel López y Almudena Ávila, del IIS – Fundación Jiménez Díaz y CIBERER

1. INTRODUCCIÓN

Las distrofias hereditarias de la retina (DR) son un conjunto de enfermedades degenerativas y generalmente progresivas, causadas por la afectación primaria de los fotorreceptores, que ocurren en 1 de cada 3.000 personas, por lo que se encuentran englobadas entre las denominadas enfermedades raras^{1,2}.

Su enorme heterogeneidad genética dificulta la identificación de los genes responsables (214 loci y 172 genes identificados³; cada uno de los cuales generalmente es causante de sólo 1 al 3% de los casos) y consecuentemente el manejo de los pacientes, especialmente la confir-

mación precisa de su diagnóstico. Además, la falta de caracterización genética impide una prevención eficaz mediante el consejo genético a los familiares. Por último, resulta imprescindible la identificación del defecto genético causal en el paciente para las posibles nuevas técnicas de terapia génica (gen ó mutación-específicas)^{1,2,4} en desarrollo actualmente.

En este proyecto proponemos investigar la causa más frecuente de ceguera hereditaria, es decir, la Retinosis Pigmentaria (RP), con atención a 2 modelos de herencia: RP ligada al Cromosoma X (XLRP) y autosómica dominante (adRP) incluyendo además otras DR dominantes, como

las distrofias maculares (adDM) o de Conos (adCD) o Conos-Bastones (adCRD).

1.1 Distrofias de Retina Ligadas al Cromosoma X.

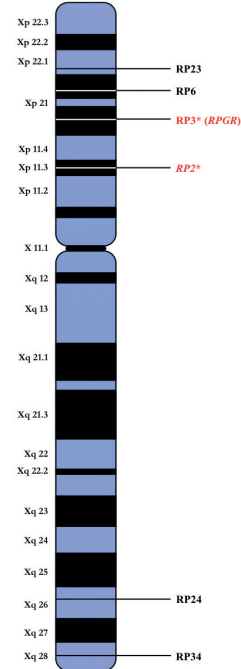
La Retinosis Pigmentaria, ligada al Cromosoma X (XLRP), representa cerca del 12% de los casos de RP en España^{2,5} y es, después de la Amaurosis Congénita de Leber (LCA), la forma más grave de DR por su inicio temprano y rápida progresión. Hasta el momento se han mapeado 6 loci (RP23, RP6, RP3, RP2, RP24 y RP34)³, (Fig 1) de los cuales únicamente se han clonado RP2 y RPGR, cuyas mutaciones afectan al 6-20% y 55-90% de las familias con XLRP, respectivamente^{6,7,8} y en población española al 43% de las familias⁹.

Por otra parte, en un estudio muy reciente se observa la existencia de correlación genotipo-fenotipo y factores genéticos modificadores de la gravedad clínica entre los pacientes con mutaciones en RPGR, hallazgos que deben ser demostrados en otras poblaciones¹⁰.

1.2. Distrofias de Retina Autosómicas Dominantes

Las distrofias de retina autosómicas dominantes (adDR) (Retinosis Pigmentaria Autosómica Dominante (adRP) y Distrofia Macular Autosómica Dominante (adDM), constituyen un grupo de gran importancia ya que, aunque afectan a alrededor del 15% de las familias españolas con DR, al tratarse de patologías con una alta recurrencia familiar suponen cerca del 30% de los casos de DR no sindrómica en España⁵. Por ello identificar la mutación responsable de adDR en una sola familia significa ampliar la posibilidad de estudio y prevención a través del consejo genético a un gran número de casos dentro de esa misma familia.²

Asociados a las formas adDR se han mapeado 10 loci cuyos genes no han sido identificados aún (7 en adDM,³ en adCD/CRD y 1 en adRP)³ y se han clonado 36 genes³ (Tabla 1). Aún así se considera que no se han identificado todos los posibles genes asociados a esta patología ya que aproximadamente el 50% de las familias informativas están sin caracterizar genéticamente y solamente entre un tercio¹¹ y algo más de la mitad¹² de los pacientes con adDR, incluso utilizando técnicas de secuenciación masiva de los genes conocidos^{13,14} en todas las series estudiadas, se ha detectado la mutación asociada con la enfermedad.



Esquema del cromosoma X humano con los Loci y Genes (en rojo) XLRP identificados hasta el momento

Junto a la gran heterogeneidad genética de esta patología, debida al elevado número de genes asociados a ella, también se ha descrito una enorme heterogeneidad clínica para varios de estos genes, ya que diferentes mutaciones en un mismo gen están asociadas a fenotipos diversos¹⁵.

El elevado número de genes implicados en la adDM, así como su heterogeneidad clínica, hace que sea necesario el desarrollo de un protocolo de diagnóstico molecular para estos pacientes.

Teniendo en cuenta el porcentaje de familias diagnosticadas con el abordaje molecular clásico (esto es análisis mutacional gen por gen o cribado mediante arrays de genotipado de mutaciones descritas o loci candidatos¹⁵), y que aún permanecen sin identificarse varios loci, se plantea realizar análisis de genoma completo (NGS), comparando las variantes identificadas tanto en varones sanos como en varones afectados, con el fin de identificar nuevas regiones candidatas para esta patología.

2. HIPÓTESIS

Las distrofias hereditarias de retina son un grupo muy heterogéneo, tanto genética como clínicamente, de enfermedades oftalmológicas degenerativas. Hasta el momento, el tratamiento de todas las retinopatías aún no es posible, pero existen estrategias terapéuticas preliminares muy prometedoras para los pacientes.

Su caracterización genética y molecular resulta fundamental, ya que permitirá:

- Establecer la confirmación del diagnóstico clínico previamente establecido.
- Determinar el patrón de herencia con el que se transmite la patología.

TABLA 1.- GENES Y LOCI RESPONSABLES DE DISTROFIAS DE RETINA AUTOSÓMICAS DOMINANTES (MODIFICADO DE RETNET)

TIPO CLINICO	Genes	Loci (gen no clonado)
adRP	BEST1*, CA4, CRX*, FSCN2*, GUCA1B*, IMPDH1, KLHL7, NR2E3, NRL, PRPF3, PRPF6, PRPF8, PRPF31, PRPH2*, RDH12, RHO, ROM1, RP1, RP9, SEMA4A*, SNRNP200, TOPORS	-----
adDM	BEST1*, C1QTNF5, EFEMP1, ELOVL4, FSCN2*, GUCA1B*, HMCN1, PROM1*, PRPH2*, RP1L1, TIMP3	BCMAD, BSMD, MCDR1, MCDR3, MCDR4, MCDR5, MDDC
adCD o adCRD	AIPL1, CRX*, GUCA1A, GUCY2D, PITPNM3, PROM1, PRPH2, RIMS1, SEMA4A*, UNC119	CORD4, CORD16, RCD1
* Genes comunes a varios tipos clínicos de DR dominantes adRP Retinosis Pigmentaria autosómica dominante adDM Distrofia Macular autosómica dominante adCD Distrofia de Conos autosómica dominante adCRD. Distrofia de Conos>Bastones autosómica dominante		

- Ofrecer una prevención eficaz a través de un asesoramiento genético adecuado.
- La posibilidad futura de aplicar tratamientos, gen- o mutación- dependientes.

Todo ello redundará en el adecuado manejo clínico de estos casos (diagnóstico, pronóstico y prevención) y en un futuro abordaje terapéutico.

3. OBJETIVOS

Objetivo general:

Optimizar la caracterización clínica y genética de los distintos tipos de DR, así como identificar nuevos mecanismos patogénicos (regiones/genos candidatos y/o mecanismos moleculares) relacionados con estas enfermedades tan heterogéneas, mediante la incorporación de las nuevas técnicas disponibles.

Objetivos específicos:

A. Caracterización clínica y molecular de las familias mediante cribado de mutaciones: arrays de genotipado específico (Asper Biotech), secuenciación automática y otros (HRM High Resolution Melting y/o MLPA Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), desarrollando aplicaciones de secuenciación de alto rendimiento

B. Identificación de nuevas regiones/ge-

nes candidatos y caracterización funcional de los mismos mediante técnicas genómicas.

4. METODOLOGÍA

Debido a la gravedad de la patología, a la complejidad de su estudio molecular y al elevado número de genes implicados, se propone un abordaje en 2 etapas:

1ª) Análisis molecular de genes conocidos mediante técnicas convencionales: microarrays de genotipado, análisis de haplotipos, HRM, MLPA y secuenciación.

2ª) En aquellas familias en las que no se identifique la mutación responsable, se realizarán aproximaciones genómicas: microarray de SNPs de la plataforma de Affymetrix (6.0) y análisis de exoma completo.

4.1. Diseño

Estudio prospectivo con la finalidad de identificar nuevas localizaciones genéticas en pacientes con Retinosis Pigmentaria ligada al Cromosoma X (XLRP), Retinosis Pigmentaria Autosómica Dominante (ADRP) y Distrofia Macular Autosómica Dominante (ADDM) utilizando diferentes pautas.

4.2. Sujetos de estudio

Entre las más de 2.000 familias afectadas de

DR censadas en nuestras bases de datos, seleccionaremos casos/familias con XLRP, casos/familias con ADRP y casos/familias con ADDM procedentes de los Servicios de Genética y Oftalmología de la Fundación Jiménez Díaz.

Los pacientes con diferentes DR, procedentes de la consulta de Oftalmología, serán remitidos a la consulta de Genética en la que se informará a los pacientes los diferentes estudios genéticos a realizar.

4.3. Recogida de muestras

Tras la autorización y consentimiento informado, se recogerá una muestra del paciente y en caso necesario, de otros familiares.

a) El estudio molecular de genotipado se realizará de la siguiente manera:

- Obtención de muestras biológicas y purificación de DNA y RNA:
- Muestras biológicas: sangre, células de mucosa oral ó saliva.
- Extracción de DNA y RNA mediante procedimiento automatizado.

b) Estudio de genes conocidos mediante arrays de Genotipado y otras técnicas tradicionales (cribado mutacional por HRM, MLPA y Secuenciación automática).

c) Búsqueda de nuevos loci mediante nuevas herramientas de análisis molecular, para la identificación de regiones candidatas, que serán comparadas con los datos funcionales de expresión diferencial obtenidos del análisis transcriptómico:

1. Microarray de SNPs genómico (Affymetrix).
2. Secuenciación Exómica.
3. Caracterización de los genes candidatos, obtenidos mediante las aproximaciones 1 y 2.

5. IMPLICACIONES PARA AVANCES EN CIENCIA Y SALUD

La identificación sistemática de nuevas causas genéticas de las DR mediante la combinación de técnicas convencionales con nuevas herramientas moleculares, permitirá:

- Proporcionar un diagnóstico clínico más preciso y un mejor pronóstico de la enfermedad;
- Ofrecer un mejor asesoramiento genético;
- Esclarecer las interacciones genéticas y los mecanismos moleculares de la enfermedad;
- Identificar aquellos pacientes adecuados para recibir futuras terapias gen- o mutación-específicas.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1795-809.
2. Ayuso C, Millan JM. Retinitis pigmentosa and allied conditions today: a paradigm of translational research. *Genome Med*. 2010 May 27;2(5):34.
3. RETNET. Disponible en <http://www.sph.uth.tmc.edu/retnet/>. Consultado el 1 de Septiembre de 2011
4. Tam LC, Kiang AS, Kennan A, Kenna PF, Chadderton N, Ader M, Palfi A, Aherne A, Ayuso C, Campbell M, Reynolds A, McKee A, Humphries MM, Farrar GJ, Humphries P. Therapeutic benefit derived from RNAi-mediated ablation of IMPDH1 transcripts in a murine model of autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP10). *Hum Mol Genet*. 2008 Jul 15;17(14):2084-100.
5. Ayuso C, Garcia-Sandoval B, Najera C, Valverde D, Carballo M, Antiñolo G. Retinitis pigmentosa in Spain. The Spanish Multicentric and Multidisciplinary Group for Research into Retinitis Pigmentosa. *Clin Genet*. 1995 Sep;48(3):120-2.
6. Pelletier V, Jambou M, Delphin N, Zinovieva E, Stum M, Gigarel N, Dollfus H, Hamel C, Toutain A, Dufier J-L, Roche O, Munnich A, Bonnefont J-P, Kaplan J, Rozet J-M. Comprehensive study of mutations in RP2 and RPGR in patients affected with distinct retinal dystrophies: genotype-phenotype correlations and impact on genetic counseling. *Hum Mutat*. 28:81-91, 2007.
7. Neidhardt J, Glaus E, Lorenz B, Netzer C, Li Y, Schambeck M, Wittmer M, Feil S, Kirschner-Schwabe R, Rosenberg T, Cremers FP, Bergen AA, Barthelmes D, Baraki H, Schmid F, Tanner G, Fleischhauer J, Orth U, Becker C, Wegscheider E, Nürnberg G, Nürnberg P, Bolz HJ, Gal A, Berger W. Identification of novel mutations in X-linked retinitis pigmentosa families and implications for diagnostic testing. *Mol Vis*. 2008 Jun 6;14:1081-93.
8. Prokisch H, Hartig M, Hellinger R, Meitinger T, Rosenberg T. A population-based epidemiological and genetic study of X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Sep;48(9):4012-8.
9. García-Hoyos M, García-Sandoval B, Cantalapiedra D, Riveiro R, Lorda-Sánchez I, Trujillo-Tiebas MJ, Rodríguez de Alba M, Millan JM, Baiget M, Ramos C, Ayuso C. Mutational screening of the RP2 and RPGR genes in Spanish families with X-Linked Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Sep;47(9):3777-82.
10. Fahim AT, Bowne SJ, Sullivan LS, Webb KD, Williams JT, Wheaton DK, Birch DG, Daiger SP. Allelic Heterogeneity and Genetic Modifier Loci Contribute to Clinical Variation in Males with X-Linked Retinitis Pigmentosa Due to RPGR Mutations. *PLoS One*. 2011;6(8):e23021. Epub 2011 Aug 12.
11. Millá E, Maseras M, Martínez-Gimeno M, Gamundi MJ, Assaf H, Esmerado C, Carballo M; Grupo Multicéntrico Español de Retinosis Pigmentaria. Genetic and molecular characterization of 148 patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002 Sep;77(9):481-4. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002 Sep;77(9):481-4.
12. Daiger SP, Sullivan LS, Gire AI, Birch DG, Heckenlively JR, Bowne SJ. Mutations in known genes account for 58% of autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP). *Adv Exp Med Biol*. 2008;613:203-9.
13. Bowne SJ, Sullivan LS, Koboldt DC, Ding L, Fulton R, Abbott RM, Sodergren EJ, Birch DG, Wheaton DH, Heckenlively JR, Liu Q, Pierce EA, Weinstock GM, Daiger SP. Identification of disease-causing mutations in autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP) using next-generation DNA sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jan 25;52(1):494-503.
14. Berger W, Kloeckner-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Sep;29(5):335-75.
15. Simpson DA, Clark GR, Alexander S, Silvestri G, Willoughby CE. Molecular diagnosis for heterogeneous genetic diseases with targeted high-throughput DNA sequencing applied to retinitis pigmentosa. *J Med Genet*. 2011 Mar;48(3):145-51. Epub 2010 Dec 8.
16. Pomares E, Riera M, Permanyer J, Méndez P, Castro-Navarro J, Andrés-Gutiérrez A, Marfany G, González-Duarte R. Comprehensive SNP-chip for retinitis pigmentosa-Leber congenital amaurosis diagnosis: new mutations and detection of mutational founder effects. *Eur J Hum Genet*. 2010 Jan;18(1):118-24.

Implantes visuales subretinianos: lo que los pacientes suelen pedir



Katarina Stingl, Barbara Wilhelm, Eberhart Zrenner

Center for Ophthalmology, Institute for Ophthalmic Research, Tübingen, Germany

Resumen

Los implantes visuales son tecnologías médicas que reemplazan partes de la vía neuronal visual. El implante subretiniano desarrollado por nuestro grupo, está siendo utilizado en un ensayo en humanos desde 2005 y sustituye la función de los fotorreceptores degenerados, mediante un dispositivo electrónico, en pacientes ciegos por retinosis pigmentaria.

El implante subretiniano consiste en un microchip delgado de 70µm y 1500 microfotodiodos cada uno, con un amplificador y un electrodo en una superficie de 3mm x 3mm. La energía para el chip, en la versión actual, es proporcionada por un cable subdérmico procedente de una bobina bajo la piel, detrás del oído, que recibe la energía y las señales a través de un transmisor inalámbrico. El microchip se implanta debajo de la mácula y la transferencia de estímulos luminosos, convertidos en señales eléctricas, es enviada directamente a las células bipolares de la retina. Los requisitos para un buen funcionamiento del implante es conservar la función de la retina interna, así como la ausencia de complicaciones ópticas y una buena agudeza visual anterior a la ceguera.

La tecnología actual puede alcanzar un campo visual de 10-12° y una resolución de aproximadamente 0,25° de ángulo visual (que corresponde a una agudeza visual decimal de 0,063 - 0,08) en pacientes ciegos. Los mejores resultados obtenidos hasta la fecha a partir de nuestros estudios dieron lugar a una agudeza visual de 0,021 en pacientes ciegos por retinosis pigmentaria. Esta visión nos informa sobre el estado actual de la tecnología y el estudio clínico en curso.

¿Qué son los implantes visuales?

El término "implante visual" se utiliza en la investigación médica para las tecnologías que tienen como objetivo la restauración de las funciones neuronales del sistema visual. Este término científico es también conocido como "visión artificial".

Debido a que la vía visual se construye a partir de varios tipos de células con funciones y localizaciones diferentes, hay varios enfoques posibles para los implantes visuales.

La retina es la primera estructura neuronal que está en contacto con la información visual. La propia retina está compuesta de tres capas:

En primer lugar, la capa de células que absorben la luz en el ojo se compone de conos y bas-

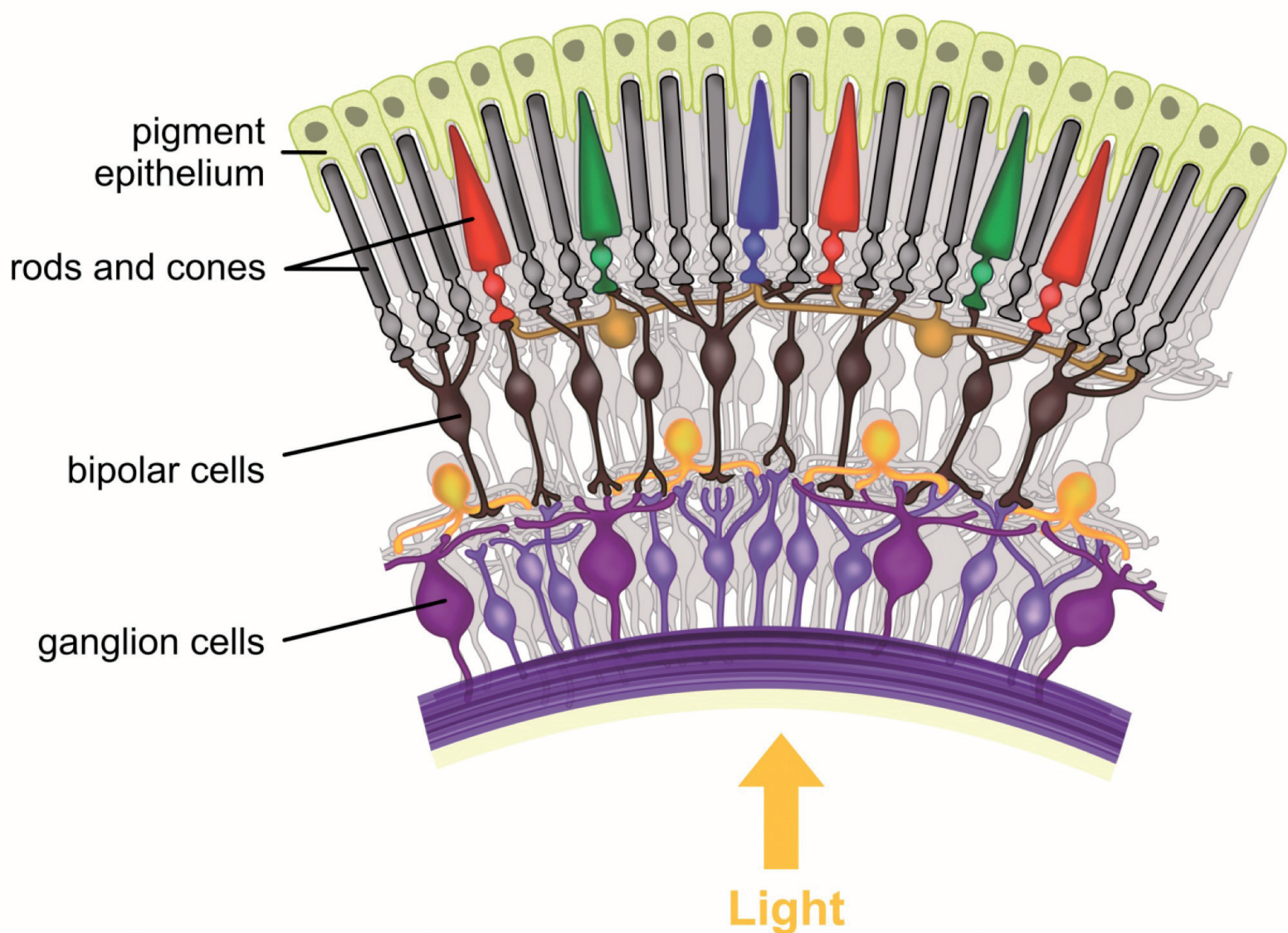


Fig. 1: Las capas de la retina: los conos y bastones (fotorreceptores), células bipolares y células ganglionares.

tones (Fig. 1). Con estas células, el ojo es capaz de transformar la cantidad de luz, su color y su localización en cada punto en el espacio en una señal biológica. Conos y bastones se comunican luego con la segunda capa de neuronas de la retina, que remitirá la información a través de productos químicos y señales eléctricas. Esta segunda capa se compone principalmente de las llamadas células bipolares. Estas células nos ayudan, por ejemplo, a distinguir los contrastes en la imagen visual y para proporcionar una señal procesada a las células de la tercera capa de la retina, formada por las células ganglionares. Sus extensiones, llamadas axones, forman juntos el nervio óptico, el medio de transporte de la infor-

mación visual hasta el cerebro. En el cerebro, la corteza visual procesa esta información, generando la imagen visual que vemos.

De acuerdo con las neuronas visuales particulares conectadas a los implantes electrónicos, hay implantes subretinianos (debajo de la retina), epiretinianos (sobre la retina), prótesis del nervio óptico (alrededor del nervio óptico) y los implantes corticales (en el cerebro). El implante subretiniano¹⁻³ tiene por objeto sustituir las funciones más importantes de los conos y bastones, los fotorreceptores. Los implantes subretinianos son capaces de atrapar la luz que incide en el ojo y convertirla en una señal eléctrica, que luego se transmite a las células bipolares y pasar a la mis-

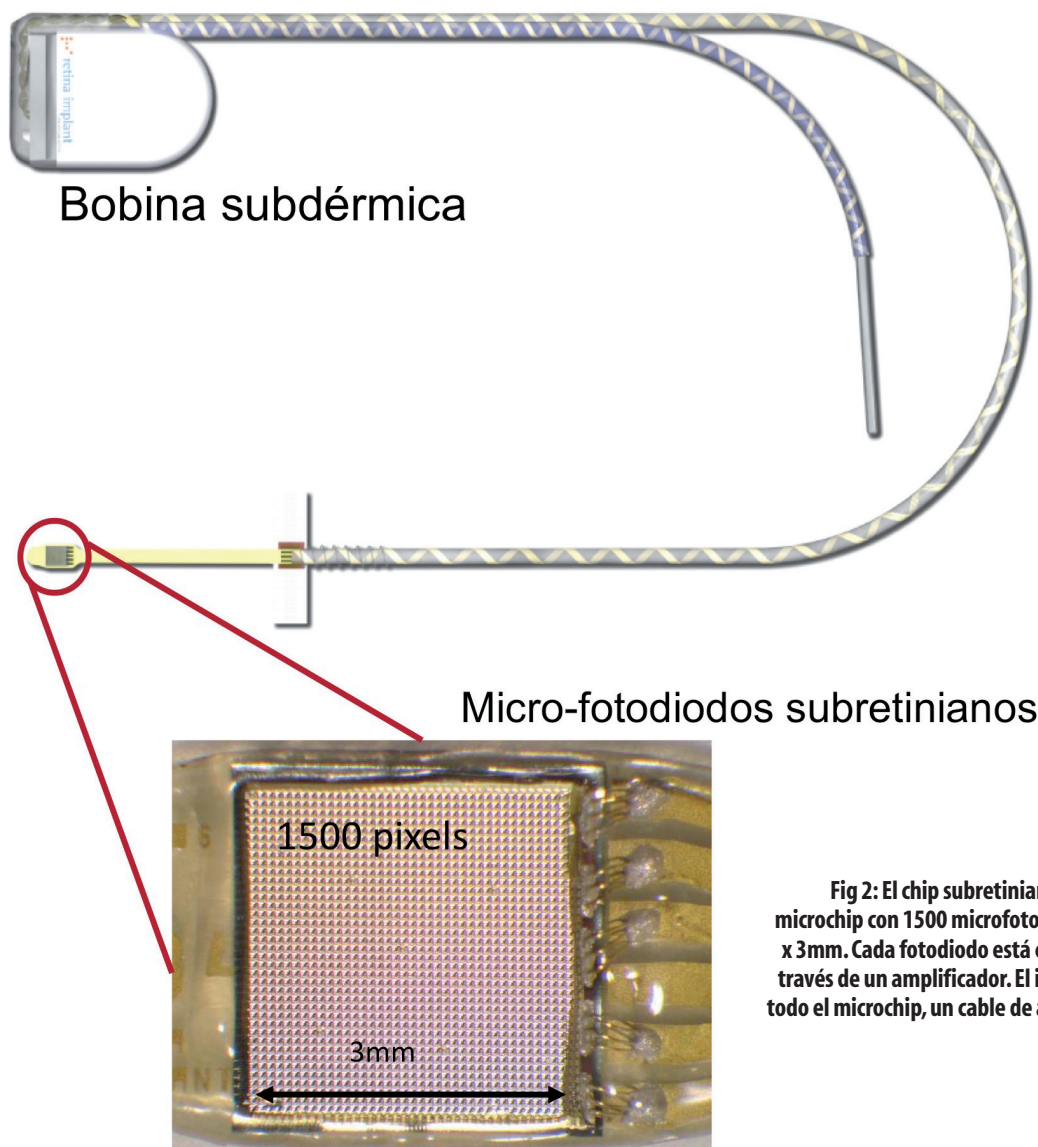


Fig 2: El chip subretiniano con el detalle del actual microchip con 1500 microfotodiodos en un área de 3mm x 3mm. Cada fotodiodo está conectado a un electrodo a través de un amplificador. El implante está formado por todo el microchip, un cable de alimentación y una bobina de subdérmica.

ma vía visual natural. Una prótesis epirretiniana^{4,5} estimula directamente las células ganglionares y se coloca en la capa de fibras nerviosas en el ojo. Los implantes epirretinianos trabajan con una cámara externa, que se adjunta a la montura de unas gafas y necesitan un decodificador que reproduce la función de las células bipolares. Los implantes del nervio óptico⁶ son, en su mayoría, en forma de un manguito alrededor del nervio óptico que estimulan estas fibras nerviosas directamente. Los implantes corticales⁷ estimulan directamente el área visual del cerebro y requieren de un implante de neurocirugía complicado.

Hasta ahora, los implantes visuales más des-

arrollados son los implantes epirretinianos y subretinianos. Aunque ambos tienen sus ventajas y desventajas, a fecha de hoy, la mejor resolución espacial y agudeza visual se puede lograr con la aproximación subretiniana.^{8,17}

La cooperación entre el Centro de Oftalmología de Tübingen y Retina Implant AG ha permitido un chip visual subretiniano para ser utilizado en un ensayo clínico en seres humanos desde el año 2005, después de ser probado con éxito en modelos animales.⁹⁻¹²

Los resultados experimentales mostraron que hasta ahora el implante subretiniano no constituye un riesgo considerable para la retina huma-

na y que es posible obtener información visual significativa a través del chip.

En la actualidad se utiliza una tecnología mejorada de implantes Alfa IMS en un gran ensayo multicéntrico con pacientes ciegos por retinosis pigmentaria. En total, 18 pacientes han recibido el implante quirúrgicamente hasta la fecha.

¿Cómo funciona el chip subretiniano?

En una retina sana, la luz es absorbida por los bastones y conos. Estas células son capaces de transformar la señal óptica en una eléctrica. El implante subretiniano esencialmente reemplaza esta función.

El actual microchip, de 70 micras de grosor, consta de 1500 "píxeles" distribuidos en un área de 3mm x 3mm (Fig. 2). Cada uno de estos "píxeles" consiste en un fotodiodo acoplado a través de un amplificador a un electrodo cercano. La luz que incide en el chip es absorbida, punto por punto, por el fotodiodo y transformada en señales eléctricas. El amplificador en todos los píxeles, garantiza una señal eléctrica lo suficientemente fuerte que se transmite a las células bipolares. Ya que este proceso ocurre de forma independiente en cada uno de los 1500 píxeles y en cada punto exacto donde la luz es absorbida, la vía visual restante recibe una imagen eléctrica geométricamente correcta.

Mientras que los fotorreceptores naturales tienen un suministro de energía intrínseca y un sistema de amplificación, el chip necesita una fuente de alimentación externa para poder realizar esta función. Esta es la razón por la cual el implante subretiniano no consiste solamente en el chip sensible a la luz, sino que incluye las siguientes partes (Fig. 2): microchip sensible a la luz en un área de 3mm x 3mm, un cable de alimentación y una bobina secundaria que recibe la energía electromagnética transdérmica inductiva y las señales de control.

El chip se coloca en la parte subretiniana y preferentemente en la región macular (Fig. 3). El cable de conexión se encuentra subretinariamente y sale del ojo a través de la coroides y la esclerótica en su ecuador. El cable funciona entonces en un bucle a través de la órbita y queda bajo la piel en el reborde orbitario, lo que lo lleva debajo del músculo temporal, en la parte posterior de la oreja, donde se fija la bobina subdérmica en el hueso del cráneo (Fig. 3B). Por lo tanto,

el implante de toda la figura. 3 se encuentra dentro del cuerpo y nada puede ser visto desde el exterior.

La transmisión de energía es proporcionada por la inducción electromagnética cada vez que la bobina primaria externa se coloca contra la bobina subdérmica (Fig. 4), que tiene un imán en su centro con una geometría para mantener la bobina externa en su lugar de detrás de la oreja (Fig. 4B). Un cable delgado va desde la bobina externa principal detrás de la oreja a una pequeña caja en el bolsillo del paciente o unido al cinturón del paciente que tiene una batería y dos botones para ajustar el brillo y el contraste.

¿Quién puede beneficiarse de un implante subretiniano?

Como se mencionó anteriormente, el chip subretiniano reemplaza sólo la función de los fotorreceptores. Este enfoque supone que las neuronas restantes de la función visual son suficientes, ya que la información acerca de la imagen se transmite de las células bipolares al cerebro. No sólo es necesario que el resto de la función de las vías ópticas sea fiable, sino que los medios de comunicación óptica también deben ser claros para que la información visual no se distorsione antes de llegar al chip. Por esta razón, la cirugía de catarata se realiza en algún momento anterior a la implantación del chip subretiniano en todos los pacientes. Por lo tanto, un ojo con una opacidad corneal importante descalifica para un implante subretiniano.

Todos estos hechos definen el grupo de pacientes que pueden beneficiarse del implante subretiniano en el presente estudio. Sobre todo, los pacientes con degeneración de los fotorreceptores, especialmente en pacientes con enfermedades hereditarias de retina, como por ejemplo, la retinosis pigmentaria, pueden beneficiarse de la implantación de chips subretinianos. No deberían tener problemas oculares adicionales, especialmente glaucoma, desprendimiento de retina, opacidades de la córnea o enfermedades del nervio óptico, todas ellas contraindicadas para este enfoque terapéutico. Tampoco pueden ser considerados los pacientes después de un traumatismo que afecte a las áreas visuales de la corteza cerebral.

Otro punto importante es que el cerebro tiene que "haber aprendido a ver" al comienzo de

la vida. Sin esta capacidad, la información visual no puede ser procesada por el cerebro, incluso si la tecnología y el trabajo restante de la retina funcionan de manera óptima. Es por eso que la ceguera congénita y ambliopía severa son contraindicaciones para el implante subretiniano.

Finalmente e igualmente importante, es el hecho de que la cirugía del implante puede durar varias horas y representa uno de las más complejas cirugías oftalmológicas. Si este tipo de cirugía está planificada y no hay problemas graves de salud, en general, no hay complicaciones. De estar presentes, aumentaría el riesgo de una anestesia de larga duración.

El grupo de pacientes para los que estos implantes se han desarrollado son principalmente los afectados por retinosis pigmentaria, así como pacientes con otras distrofias primarias de conos y bastones. Estos pacientes nacen en su mayoría con un buen desarrollo de las funciones visuales y es en la mediana edad cuando llega la etapa final de la enfermedad, que a menudo conduce a la ceguera y que actualmente no tienen un tratamiento disponible. Especialmente en los primeros años de la ce-

guera, las células bipolares y las células ganglionares están funcionando correctamente durante un período relativamente largo, a veces décadas, como se puede ver en la tomografía de coherencia óptica (OCT). Además, estos pacientes son de mediana edad, por lo demás sanos, cumpliéndose así la condición más importante para este tipo de implante.

Al contestar a la pregunta "¿Quién puede beneficiarse del implante subretiniano?" Debemos darnos cuenta de cuáles son las posibilidades que esta tecnología ofrece. Un área de 3mm x 3mm en el polo posterior del ojo puede equivaler a un campo visual de forma cuadrada de aproximadamente 10°-12°. Si calculamos la resolución de 1500 píxeles en esta área, obtenemos un ángulo mínimo de resolución de 0,25° que corresponde a la agudeza visual decimal de 0,08. Los mejores resultados hasta la fecha, de 0,021 (logMAR 1.69)^{14,15} en pruebas con animales, podrían mostrar por medio de registros electrofisiológicos de la superficie cortical una resolución de 1° de ángulo visual.¹⁶

Esta tecnología no debe entenderse como una restauración completa de la visión, sino que

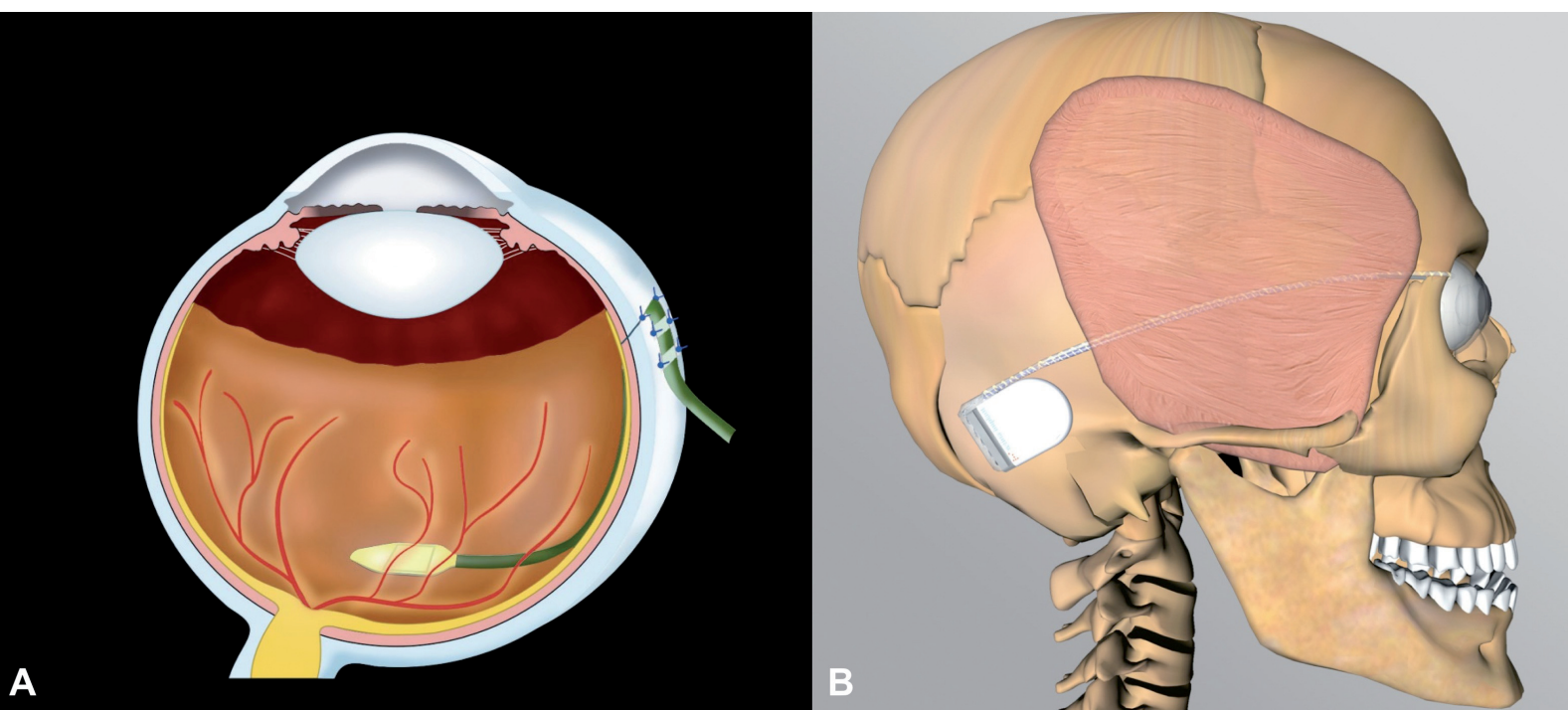


Fig 3: A) La posición del implante intraocular subretiniano. El microchip se coloca en la región macular. El cable que conecta el chip con la fuente de alimentación funciona subretinalmente en la periferia de la retina, por donde sale del ojo y se fija en el bulbo ocular. B) El cable de alimentación sale de la órbita en el borde de IST y se coloca debajo del músculo temporal. Se conecta el implante con la bobina secundaria, que se fija detrás de la oreja en el hueso del cráneo.

debe ser considerada como una opción para pacientes ciegos, con degeneración de fotorreceptores, para recuperar algo de información visual útil, como reconocimiento y localización de objetos, la lectura de letras grandes o para mejorar su movilidad o el reconocimiento parcial de las personas. Todas estas, representan metas muy importantes para los pacientes gravemente discapacitados visuales y se han conseguido varias, pero no todas, con los pacientes en el presente estudio.

La ceguera, en el sentido de un escotoma central, como ocurre en los pacientes con degeneración macular asociada a la edad, podrían presentar en el futuro, en algunos casos, posibilidades para el uso de un implante subretiniano si los estudios, actualmente en curso, para personas ciegas con retinosis pigmentaria, muestran un alto nivel de seguridad y un beneficio significativo.

¿Qué necesitan saber los pacientes antes de la implantación de un chip subretiniano?

En la actualidad, todos los voluntarios que participen en nuestros ensayos clínicos y reciben un chip visual subretiniano, tienen, individualmente y en forma detallada, información acerca de los beneficios y riesgos posibles. En nuestro estudio hemos incluido hasta el momento sólo a los pacientes ciegos por retinosis pigmentaria o enfermedades similares y se optó por un solo ojo - por lo general el peor, si hay alguna percepción de la luz (sin localización de luz) a la izquierda - para la implantación.

Debido a que la visión artificial por medio de un implante electrónico es limitada en comparación con la visión natural, el paciente debe saber que la agudeza visual, mediante el chip, no puede ir más allá de la agudeza visual decimal 0,1 y el campo visual es de unos 10°-12°. Sin embargo, esto representa una enorme ayuda para la localización de objetos y la movilidad visual de los pacientes ciegos en la edad más productiva, por una enfermedad ocular sin tratamiento disponible real.

En la actual tecnología del implante subretiniano, los 1500 microfotodiodos tienen todas las mismas características espectrales. Por esta razón, la discriminación de los colores no es posible porque los píxeles no diferencian entre las

distintas regiones del espectro luminoso. El factor distinguible sólo es el brillo, de modo que la imagen que se percibe es una imagen en escala de grises, como en una televisión en blanco y negro donde el observador puede ajustar el brillo y el contraste. De hecho, los exámenes pueden mostrar que nuestros pacientes son capaces de distinguir hasta nueve tonos de gris.

Por último, pero no menos importante, la visión mediatizada por el implante subretiniano electrónico es un tipo diferente de la visión que conocemos, de nuestra vista natural.

Esto es causado, en primer lugar, por el hecho de que el implante funciona siempre con una frecuencia definida (en la región entre 1 y 20Hz, ajustable con la fuente de alimentación externa), lo que "escanea" el mundo varias veces por segundo. Esto puede ser percibido como un parpadeo si la frecuencia es inferior a 7-10Hz. Además, esta visión artificial es una ventana en forma de diamante al mundo. En esta ventana los objetos pueden ser percibidos si es en buenas condiciones de contraste. A diferencia de los fotorreceptores naturales, no hay ninguna adaptación automática a la temperatura ambiente, la adaptación a la luz y la oscuridad se debe realizar "a mano" por los pacientes al cambiar la configuración de la caja de alimentación (Fig. 4C). Para ello, hay dos botones que representan dos parámetros: "la sensibilidad al contraste", la adaptación del número de niveles de gris en una imagen codificada a distintas condiciones de iluminación; mientras que la "ganancia" define la carga máxima de impulsos eléctricos emitidos a las células bipolares. De esta manera, el paciente es capaz de adaptar la visión de su chip de manera óptima para todas las condiciones de luz común, tanto de las salas apenas iluminadas a niveles muy brillante en el exterior.

El paciente debe llevar siempre la caja de alimentación externa (actualmente aprox. 12cm x 5cm x 2cm) (fig. 4A), para obtener la visión que se desea y la bobina magnética primaria conectada a la bobina secundaria detrás de la oreja (Fig. 4B). Para el manejo de la fuente de alimentación, los pacientes deben usar una bolsa pequeña. Durante las primeras semanas de uso del implante al aire libre y más allá de las paredes de la clínica, como en el hotel, restaurante, etc., los pacientes son acompañados por un entrenador profesional de la movilidad.

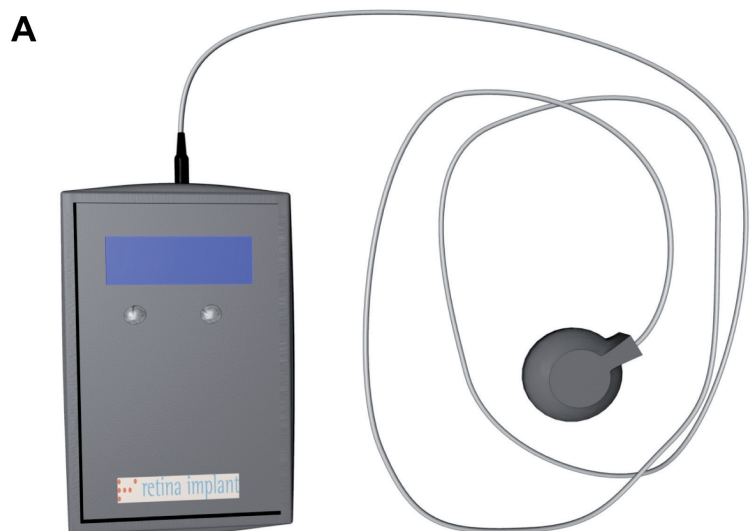


Fig 4: A) La fuente de alimentación externa es una caja con la bobina primaria. B) La bobina primaria está conectada magnéticamente detrás de la oreja con la bobina secundaria (debajo de la piel). La transferencia de energía entre las bobinas se da por la inducción electromagnética C) La configuración óptima de la percepción de acuerdo con los contrastes y la iluminación se hace por el/la paciente de forma manual en la caja de alimentación.

¿Cómo es la prueba clínica con el implante subretiniano desarrollado?

Una o dos semanas después de la implantación del nuevo implante, actualmente el IMS Alfa Implant producido por Retina Implant AG (<http://retina-implant.de>), en un ojo, las funciones visuales mediadas por el chip subretiniano se ponen a prueba todos los días en la Clínica Oftalmológica. Durante los primeros días de las pruebas del implante, el paciente aprende a interpretar y ajustar la señal de forma óptima. Para ello, las pruebas de función especiales que se aplican se han desarrollado para pacientes con discapacidad visual¹⁷, así como las experiencias al aire libre con un entrenador de movilidad. Además, se utilizan tablas de instalación en las pruebas para cuantificar los beneficios en las actividades de la vida diaria tales como el reconocimiento de objetos. Si se obtienen buenos re-

sultados, las pruebas clásicas de la agudeza visual con Landolt C-ring se pueden aplicar. El diseño del estudio requiere de varios bloques de visitas en la clínica oftalmológica con exámenes diarios de los diversos aspectos de las funciones visuales que acaban de adquirir.

¿Qué se ha logrado en los estudios clínicos con los implantes subretinianos hasta ahora?

El chip subretiniano con 1500 microfotodiodos se ha utilizado desde 2005 hasta 2009 en un ensayo piloto en Tübingen con 11 voluntarios y, en el estudio principal en curso, desde 2010, en otros 7 voluntarios. Todos los sujetos eran pacientes de una enfermedad en fase terminal, con solo percepción de la luz. En 6 pacientes, en los que se coloca el implante directamente bajo el centro de la retina (subfoveolar), se puede medir en varias ocasiones

una resolución espacial de 0,33 - 0,46 ciclos por grado. La mejor agudeza visual decimal hasta el momento se midió 0,021 con la C-ring de Landolt. En la mayoría de los casos hubo una mejoría significativa de la discriminación, reconocimiento y localización de objetos cuando el implante se coloca debajo de la fovea.¹⁸ Tres pacientes podían leer letras (8cm x 8cm aproximadamente) en condiciones de un buen contraste.^{14,15}

Experiencias desde el exterior de los beneficios para algunos pacientes muestran: la localización de los alimentos o bebidas en una mesa de restaurante con correcta coordinación ojo-mano, localización de artículos de escritorio, la percepción de movimiento, el reconocimiento parcial de caras (dientes, nariz, ojos o gafas), discernir pequeños detalles de las características de las personas o el reconocimiento de la gente por como va vestida.¹⁹

Los pacientes ciegos con preguntas sobre la implantación de un chip subretiniano pueden comunicarse con Retina Implant Info-Center al +49 (0) 7071 2987316 o implant@stz.eyetrial.de

Bibliografía

1. Will retinal implants restore vision? *Science* 295, 1022-1025 (2002).
2. Zrenner, E. et al. Subretinal microphotodiode array as replacement for degenerated photoreceptors? *Ophthalmologe* 98, 357-363 (2001).
3. Gekeler, F. & Zrenner, E. [Status of the subretinal implant project. An overview]. *Ophthalmologe* 102, 941-949 (2005).
4. Horsager, A., Greenberg, R.J. & Fine, I. Spatiotemporal interactions in retinal prosthesis subjects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 51, 1223-1233 (2010).
5. Chader, G.J., Weiland, J. & Humayun, M.S. Artificial vision: needs, functioning, and testing of a retinal electronic prosthesis. *Prog. Brain Res* 175, 317-332 (2009).
6. Brelen, M.E., Vince, V., Gérard, B., Veraart, C. & Delbeke, J. Measurement of evoked potentials following electrical stimulation of the human optic nerve. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* (2010).doi:10.1167/iovs.09-4346
7. Normann, R.A. u. a. Toward the development of a cortically based visual neuroprosthesis. *J Neural Eng* 6, 035001 (2009).
8. Humayun, M.S. u. a. Preliminary 6 month results from the Argus II epiretinal prosthesis feasibility study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009, 4566-4568 (2009).
9. Schwahn, H. u. a. Studies on the feasibility of a subretinal visual prosthesis: data from Yucatan micropig and rabbit. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 239, 961-967 (2001).
10. Kohler, K., Hartmann, J.A., Werts, D. & Zrenner, E. Histological studies of retinal degeneration and biocompatibility of subretinal implants. *Ophthalmologe* 98, 364-368 (2001).
11. Guenther, E., Tröger, B., Schlosshauer, B. & Zrenner, E. Long-term survival of retinal cell cultures on retinal implant materials. *Vision Res* 39, 3988-3994 (1999).
12. Zrenner, E. et al. The development of subretinal microphotodiodes for replacement of degenerated photoreceptors. *Ophthalmic Res* 29, 269-280 (1997).
13. Zrenner, E. et al. Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? *Vision Res* 39, 2555-2567 (1999).
14. Zrenner, E. et al. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc. Biol. Sci* 278, 1489-1497 (2011).
15. Stingl, K. et al. Subretinal electronic chips can restore useful visual functions in blind retinitis pigmentosa patients. *Biomed Tech (Berl)* 55 (Suppl. 1), DOI 10.1515/BMT.2010.435 (2010).
16. Eckhorn, R. et al. [Physiological functional evaluation of retinal implants in animal models]. *Ophthalmologe* 98, 369-375 (2001).
17. Bach, M., Wilke, M., Wilhelm, B., Zrenner, E. & Wilke, R. Basic quantitative assessment of visual performance in patients with very low vision. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 51, 1255-1260 (2010).
18. Stingl, K. et al. Vision Mediated by the Subretinal Implant: Improvement for Activities of Daily Living - Preliminary Results. *ARVO Meeting Abstracts* 52, 456 (2011).
19. Zrenner, E. et al. Improvement of Visual Orientation and Daily Skills Mediated by Subretinal Electronic Implant Alpha IMS in Previously Blind RP Patients. *ARVO Meeting Abstracts* 52, 457 (2011).

UTILIZACIÓN DE LA MICROENCAPSULACIÓN DE CÉLULAS EN TERAPIAS AVANZADAS: ¿UNA ALTERNATIVA PARA TERAPIA OCULAR?

Rosa M^a Hernández^{1,2}, Gorka Orive^{1,2}, José Luis Pedraz^{1,2}

¹Grupo NanoBioCel, Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad del País Vasco, Facultad de Farmacia, Vitoria.

²Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Vitoria.



1.- INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del segmento posterior del ojo son la causa más prevalente de las pérdidas de la visión que se producen en los países desarrollados. Estas enfermedades incluyen, por ejemplo, la degeneración macular asociada a la edad o la retinopatía diabética. Sin embargo, la mayoría de fármacos existentes en el mercado se relacionan con terapias para el segmento anterior del ojo (por ejemplo: antibióticos, anti-inflamatorios, agentes para diagnóstico y los fármacos utilizados para disminuir la tensión intraocular en el tratamiento del glaucoma). Además, la mayoría de estos principios activos se formulan como gotas oftálmicas y es un hecho conocido que, en el mejor de los casos, la dosis absorbida no supera el 5% de la dosis administrada ya que la absorción a través del ojo está limitada por la epitelio corneal. Por tanto, este tipo de formulaciones, no resultan adecuadas para el tratamiento de las enfermedades del segmento posterior y resulta necesario desarrollar nuevos sistemas de administración de fármacos

que permitan obtener niveles adecuados en el lugar de acción.

Durante los últimos años se está produciendo un progreso significativo en el campo de las biociencias, lo cual abre nuevas posibilidades para el tratamiento de las enfermedades del segmento posterior del ojo. El desarrollo de sistemas de administración que permiten una liberación sostenida del fármaco y por tanto, reducen su frecuencia de administración, supone una vía de permanente investigación en la búsqueda del sistema óptimo que sea capaz de revertir los daños producidos o al menos, detener el avance de la enfermedad. En este sentido, se han desarrollado implantes, liposomas, micelas y sistemas micro- y nanoparticulares que actualmente ya están disponibles para su uso terapéutico o bien, en distintas fases de Ensayos Clínicos.

Por otro lado, los avances realizados en las últimas décadas en el campo de la terapéutica han provocado un cambio radical en la naturaleza de los principios activos que se utilizan en el desarrollo de nuevos medicamentos. La Tecnología

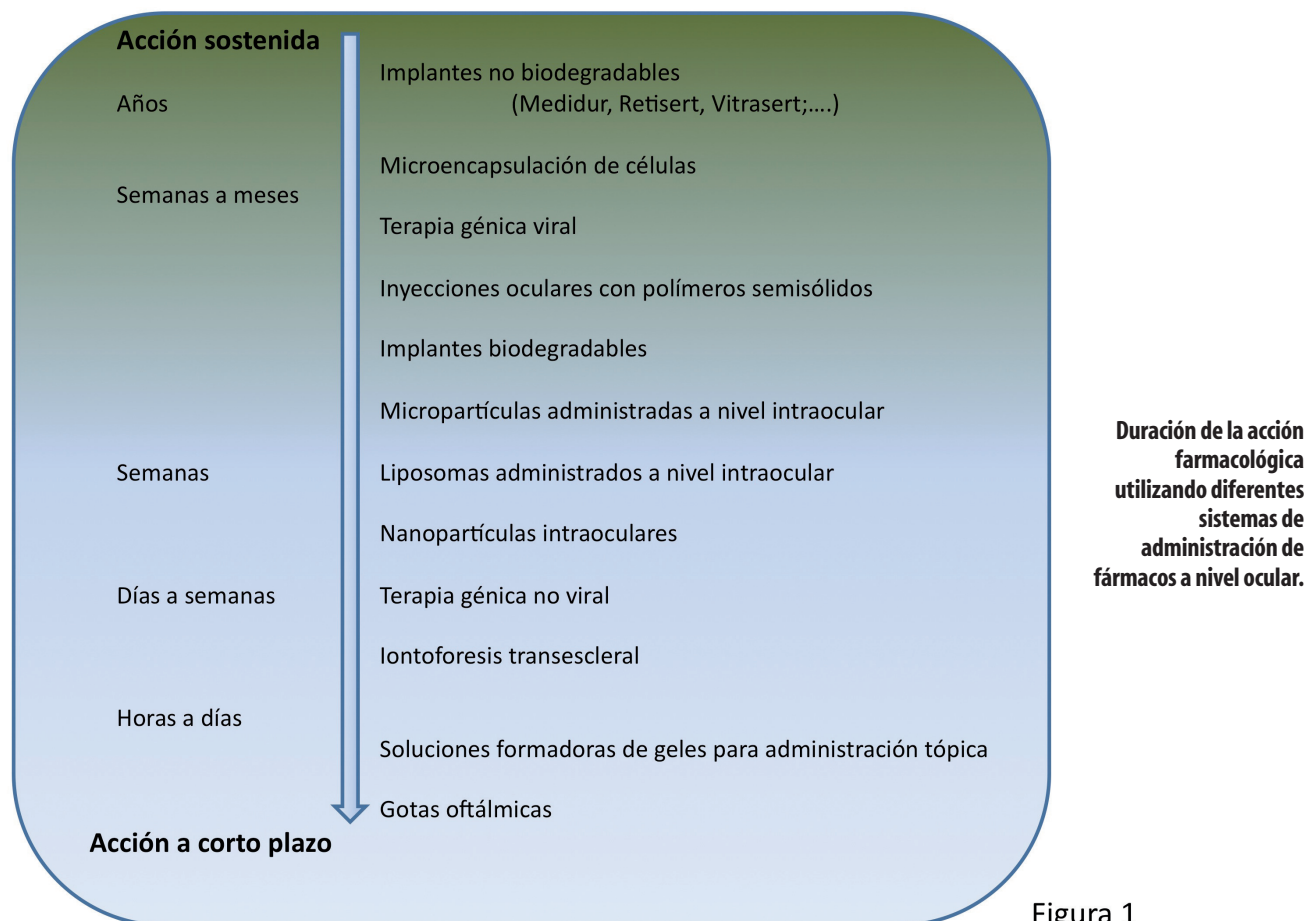


Figura 1

Farmacéutica clásica no puede dar respuesta a la formulación de estos nuevos “fármacos” como son las células productoras de sustancias terapéuticas utilizadas en el tratamiento de enfermedades crónicas como pueden ser el Parkinson, la Diabetes o las distrofias de la retina o, aquellas utilizadas en la regeneración tisular, como por ejemplo los defectos óseos. Por tanto, es necesario buscar soluciones tecnológicas que permitan hacer realidad los medicamentos de terapias avanzadas basados en células ⁽¹⁾.

El desarrollo de sistemas farmacéuticos que liberen el fármaco secretado por las células durante largos periodos de tiempo y de forma segura y fisiológica, resulta especialmente adecuado y necesario en el tratamiento de enfermedades crónicas. No obstante, una de las principales limitaciones que presenta este tipo de terapia es el rechazo, por parte de la respuesta inmunitaria del huésped, a las células implantadas cuando las células utilizadas no tienen un origen autólogo, es decir, cuando no proceden del propio huésped. De ahí que la administración de células alo y xenogénicas, secretoras de productos terapéuticos, ofrezca resultados poco satisfactorios a medio-largo plazo como consecuencia de la acción de los mecanismos defensivos del paciente, que actúan sobre dichas células, sin embargo, no hay que olvidar que en la mayoría de los casos son estos tipos de células los que están disponibles para terapia celular.

Dentro de los sistemas actualmente en estudio para su uso en terapias avanzadas se encuentra la tecnología de la encapsulación de células, cuyo objetivo fundamental es inmovilizar las células inmovilizándolas en el interior de fibras huecas o bien en microcápsulas ⁽²⁾.

En la Figura 1 se muestra un esquema donde se indica la duración de la acción farmacológica utilizando diferentes sistemas de administración de fármacos a nivel ocular.

2.- VENTAJAS POTENCIALES DE LA ENCAPSULACIÓN DE CÉLULAS

La encapsulación de células se puede considerar un novedoso procedimiento de terapia celular, en el que células biológicamente activas, secretoras de un producto de interés terapéutico, son inmovilizadas en estructuras poliméricas recubiertas por una membrana semipermeable e inmunoaislante. La membrana debe permitir el

flujo de sustancias a través de ella e impedir la entrada de anticuerpos y células del sistema inmune del paciente. La semipermeabilidad y el inmunoaislamiento permitirán mantener viables las células inmovilizadas durante largos periodos de tiempo ^(3,4,5).

Esta emergente alternativa terapéutica presenta una serie de ventajas que la hacen atractiva frente a otros procedimientos terapéuticos. Entre estas ventajas se encuentran:

- La liberación del producto terapéutico de novo y de forma continua, actuando el sistema de inmovilización como una pequeña factoría de la sustancia terapéutica, lo cual resulta muy fisiológico. Incluso en algunos casos, la liberación puede regularse y controlarse mediante diferentes procedimientos. Así, es posible reducir la frecuencia de administración, mejorándose la calidad de vida del paciente, el cumplimiento terapéutico y, por tanto, la eficacia del tratamiento ^(6,7).
- No se modifica el genoma del huésped a diferencia de lo que ocurre con la terapia génica en la que se utilizan vectores virales. Esta es una importante mejora en términos de bioseguridad.
- La posibilidad de utilizar numerosas líneas y tipos celulares. Entre las líneas celulares utilizadas cabe destacar los fibroblastos y los mioblastos, los cuales pueden someterse a un proceso de modificación genética con el objetivo de que secreten diferentes proteínas terapéuticas.
- La membrana confiere al sistema capacidad inmunoaislante lo cual permite realizar alotrasplantes. Además, el sistema de encapsulación se puede implantar en distintas localizaciones.
- Por último, una de las ventajas más importantes de la encapsulación de células es la posibilidad de eliminar o al menos reducir la administración de inmunosupresores, mejorándose así la calidad de vida del paciente.

En general, el término de encapsulación de células incluye dos tipos de sistemas: macrocápsulas (también denominadas fibras huecas) y microcápsulas. La macroencapsulación consiste en rellenar un dispositivo, generalmente cilíndrico y constituido por un material semipermeable,

con las células suspendidas en una matriz y sellar posteriormente los extremos. El diámetro de estas fibras huecas varía entre 300 y 500 μm con una longitud de 10 mm y un espesor de la pared de aproximadamente 100 μm . Por el contrario, las dimensiones de las microcápsulas son mucho menores y en la actualidad pueden prepararse formulaciones con un diámetro de tan solo 100 μm . En la Figura 2A se recoge una fotografía de microcápsulas de alginato poli-L-lisina alginato y en la figura 2B un esquema de una fibra hueca.

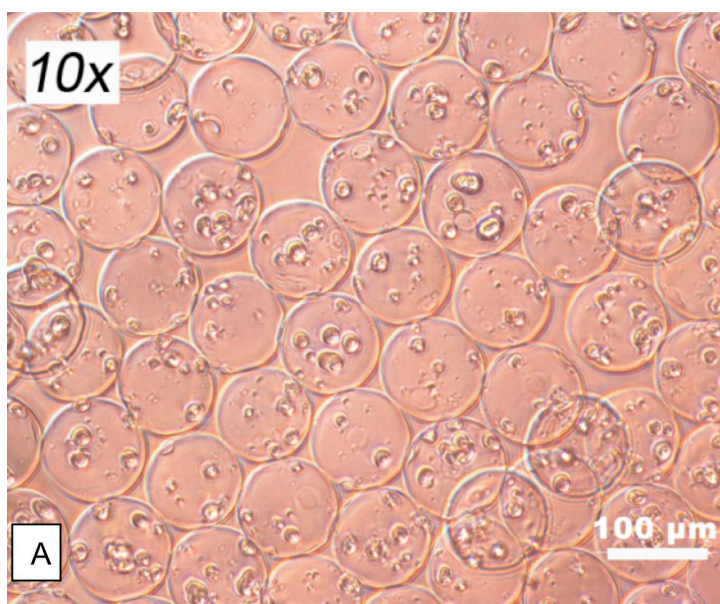


Figura 2A: Fotografía de microscopía óptica de microcápsulas

3.- MICROCÁPSULAS VERSUS FIBRAS HUECAS

Tal y como se ha comentado anteriormente, las microcápsulas y las fibras huecas son los dos sistemas de inmovilización celular más frecuentemente empleados.

Dentro de las fibras huecas, el sistema más avanzado en Ensayos Clínicos es el desarrollado por la empresa Neurotech y que está siendo evaluado para el tratamiento de distintas patologías oculares como: degeneración macular asociada a la edad ⁽⁸⁾ y la retinosis pigmentaria ⁽⁹⁾.

Los sistemas basados en microcápsulas se han estudiado en ensayos preclínicos, utilizando animales de experimentación, para el tratamiento de distintas patologías como por ejemplo enfermedades del sistema nervioso central ^(10,11), alteraciones cardiovasculares ⁽¹²⁾ o defectos óseos ⁽¹³⁾ pero hasta el momento solo se han re-

alizado Ensayos Clínicos para el tratamiento del cáncer ⁽¹⁴⁾ y de la diabetes ⁽¹⁵⁾ habiéndose obtenido resultados bastante prometedores.

Ambos sistemas presentan sus propias ventajas e inconvenientes.

Las ventajas de las microcápsulas frente a las fibras huecas son las siguientes ⁽¹⁶⁾:

- Presentan una mejor relación superficie-volumen y, por lo tanto, unas mejores propiedades de difusión de las sustancias a través de

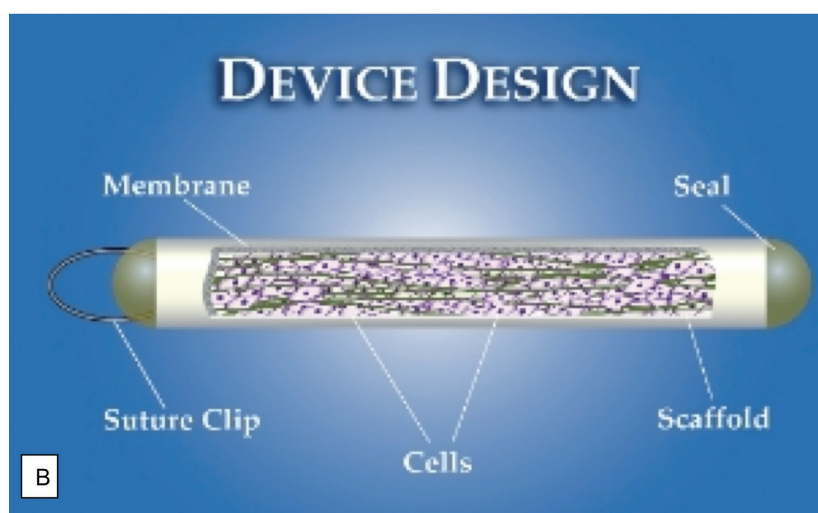


Figura 2B: Esquema de una fibra hueca, sistema de Neurotech

la membrana de la microcápsula. En definitiva, potencia la supervivencia de las células inmovilizadas, evitándose los procesos de necrosis intracapsular. Además, las células inmovilizadas secretan el producto terapéutico de una forma más eficaz.

• En general, poseen una mayor biocompatibilidad al estar elaboradas por materiales naturales como el alginato. Por el contrario, el principal constituyente de las fibras huecas es un polímero sintético, el poli-éter sulfato.

• Para realizar el implante de las microcápsulas no es necesario un proceso quirúrgico debido a su pequeño tamaño, con lo cual, el paciente sufre un menor estrés post-quirúrgico.

Como principal ventaja de las fibras huecas frente a las microcápsulas, destaca la capacidad de poder retirar el implante en caso de aparecer efectos secundarios durante la terapia. En la actualidad se está trabajando para dar solución a esta limitación de las microcápsulas.

4.- PRINCIPALES COMPONENTES DE LAS MICROCÁPSULAS

Conseguir un sistema óptimo basado en la microencapsulación de células requiere la elección de la célula más adecuada, el tipo de matriz polimérica a utilizar y el diseño de la membrana externa semipermeable e inmunoaislante (Figura 3).

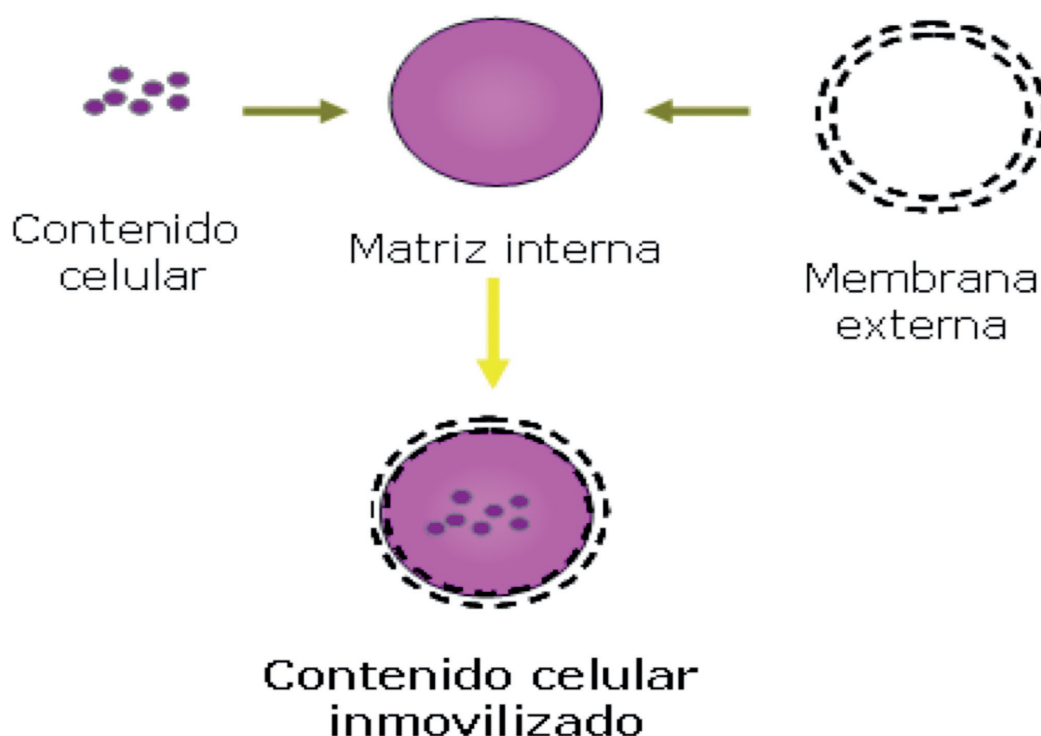
La formación de las microcápsulas requiere la utilización de materiales biocompatibles, es decir, tanto la matriz interna como la membrana que la recubre, tendrán que cumplir unos estándares de calidad como otros productos utilizados en biomedicina ⁽¹⁷⁾. De esta manera, no habrá interferencia entre el material biológico inmovilizado y las células del huésped y, tampoco se estimulará la respuesta inmunológica del huésped ⁽¹⁸⁾.

4.1. Materiales constituyentes de la matriz interna

En relación a los materiales empleados para constituir la matriz polimérica interna, los hidrogeles son los más frecuentemente utilizados, debido a su baja tensión superficial con los

tejidos y fluidos biológicos, lo cual hace que la adsorción de proteínas y la adhesión de células disminuya y, por tanto, mejore la biocompatibilidad del sistema de inmovilización ⁽¹⁹⁾. Entre los polímeros es el alginato el más habitualmente utilizado para la inmovilización celular debido a que posee una serie de ventajas. Es un polisacárido natural que permite realizar el proceso de microencapsulación en condiciones fisiológicas (temperatura y pH fisiológicos) y además, la propia estructura tridimensional que forma al polimerizarse sirve de base de cultivo para las células, impidiendo así su aglomeración y con ello, los posibles efectos de hipoxia y necrosis celular ⁽¹⁹⁾. Otra ventaja que presenta el alginato, para su elección como material para la formación de la matriz de la microcápsula, es su biocompatibilidad, que se basa en que no sólo no induce la respuesta inmune del huésped sino también en que no interacciona con el microambiente de las células inmovilizadas. Por otro lado, indicar que el alginato puede ser modificado químicamente incluyendo en su molécula residuos que lo hacen más biomimético, lo cual puede incremen-

Figura 3: Principales componentes de las microcápsulas



tar la viabilidad y capacidad de adhesión de las células implantadas, su proliferación, diferenciación y por tanto, la funcionalidad de sistema. Entre los residuos que están siendo estudiados para la funcionalización del alginato, citar los péptidos RGD ⁽²⁰⁾ (arginina-glicina-ácido aspártico) y los YIGSR (tirosina-isoleucina-glicina-serina-arginina).

4.2. Contenido celular inmovilizado

En el interior de las matrices sólidas de alginato se situará el material biológico. Dicho material puede ser muy diverso: desde bacterias o enzimas hasta distintos tipos celulares como células primarias, células inmortales, células pluripotenciales o células genéticamente modificadas.

Dependiendo de la aplicación que se busque, puede seleccionarse la célula más adecuada y modificarse genéticamente en el laboratorio para secretar el producto de interés terapéutico. Por ejemplo, células RPE modifica-

das para producir CNTF para el tratamiento de la retinosis pigmentaria.

La principal ventaja que ofrece la inmovilización de células modificadas genéticamente, frente a la inmovilización de otros tipos celulares, es la posibilidad de controlar el crecimiento celular y el proceso de secreción proteica. Ambos procesos son de suma importancia. Por un lado, el control del crecimiento celular adquiere importancia en cuanto a que las células una vez encapsuladas, no proliferen y salgan del sistema de inmovilización, pudiendo dar lugar a reacciones de rechazo inmunológico por parte del huésped y con ello al fallo del trasplante. Por otro lado, el control del proceso de liberación del producto terapéutico tiene interés en cuanto a disponer de dicho producto de forma continua y controlada.

Otra de las principales ventajas de las células modificadas genéticamente radica en su propia preparación. Es decir, si se dispone del material genético que codifica la proteína de interés terapéutico, es posible fabricar una línea celular estable que secrete dicha proteína. En definitiva, todas aquellas enfermedades que se caracterizan por la ausencia parcial o total de una proteína serían las principales dianas para este procedimiento terapéutico.

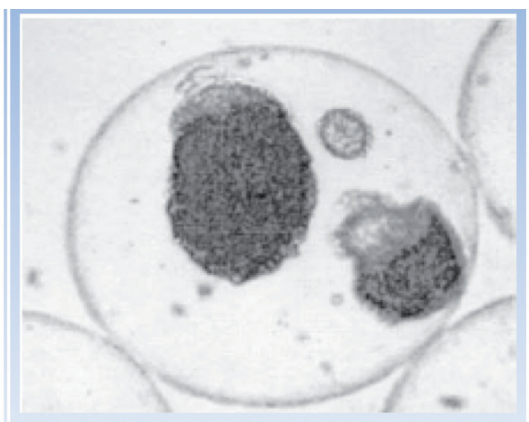


Figura 4A

Figura 4. A) Islotes pancreáticos humanos inmovilizados en microcápsulas de alginato-poli-L-ornitina-alginato (aumento de 10x) ⁽²³⁾. B) Mioblastos modificados genéticamente para la liberación de eritropoyetina murina inmovilizados en microcápsulas de alginato-poli-L-lisina-alginato (aumento de 10x) ⁽²⁴⁾. C) Hibridomas productores de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del cáncer ⁽²⁵⁾.

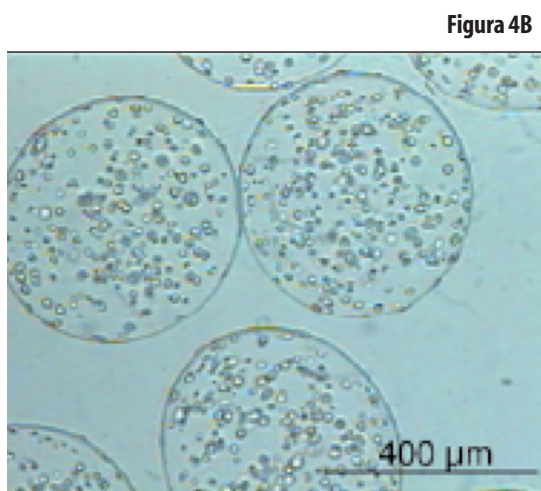


Figura 4B

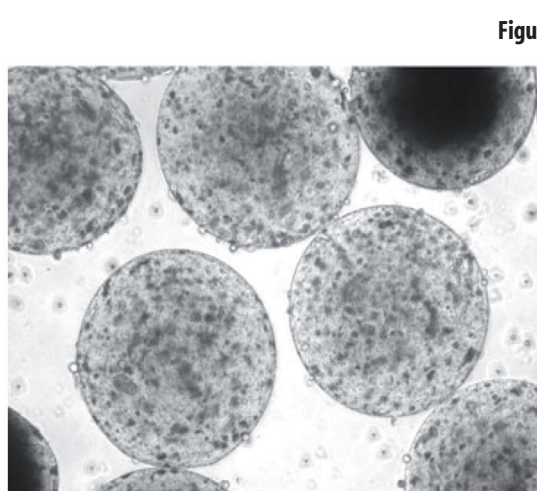


Figura 4C

4.3. Recubrimiento polimérico externo

Una vez inmovilizado el contenido celular en la matriz polimérica es necesario llevar a cabo un proceso de recubrimiento para, por un lado, aportar resistencia mecánica al sistema y, por otro lado, controlar la permeabilidad de la membrana de la microcápsula. Históricamente ⁽²¹⁾ el primer polímero utilizado para llevar a cabo el recubrimiento de las cápsulas fue la poli-L-lisina (PLL) que es un polielectrolito de un peso molecular variable. La unión entre el alginato y la PLL se basa en una simple interacción iónica ya que el alginato es un polianión y la PLL, un polielectrolito. En general, el principal problema que plantea el uso de los polielectrolitos y más exactamente de la PLL es su toxicidad celular ⁽²²⁾. De ahí que uno de los retos de la microencapsulación de células haya sido la búsqueda de alternativas a la PLL. Así, se han estudiado alternativas como la poli-D-lisina (PDL), la poli-L-ornitina (PLO), los oligoquitosanos y la poli-metilen-co-guanidina (PMCG) entre otros. Todos estos potenciales sustitutos de la PLL presentan una serie de ventajas e inconvenientes.

CONCLUSIONES

Uno de los retos más importantes con los que nos encontramos en el campo del tratamiento de las distrofias de la retina es encontrar sistemas de administración mínimamente invasivos y que liberen la cantidad mínima del fármaco para que sea eficaz y que no provoque efectos secundarios importantes. Asumiendo esto y de forma ideal, una única administración del producto farmacéutico, sería suficiente para tratar la enfermedad de forma continua y controlada, evitándose así posologías complejas y múltiples poco adecuadas para los pacientes. Dentro de estas tecnologías, la microencapsulación de células que secretan productos terapéuticos emerge como una prometedora alternativa cuyo potencial está siendo explorado. El trabajo multidisciplinar de profesionales oftalmólogos, biólogos, bioquímicos, químicos y farmacéuticos puede hacer posible que esta alternativa terapéutica se convierta en una realidad clínica en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. DIRECTIVA 2009/120/CE DE LA COMISIÓN de 14 de septiembre de 2009 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo

y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada.

2. Hernández RM, Orive G, Murua A, Pedraz JL. Microcapsules and microcarriers for in situ cell delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62: 711-730.

3. De Vos P and Marchetti P. Encapsulation of pancreatic islets for transplantation in diabetes untouchable islets. *Trends Mol Med.* 2002; 8: 363-366.

4. Chang PL, Bowie KM. Development of engineered cells for implantation in gene therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 1998; 33: 31-43.

5. Lanza R, Hayes JL, Chick WL. Encapsulated cell technology. *Nat Biotechnol.* 1996; 14: 1107-1111.

6. Uludag H, De Vos P, Tresco PA. Technology for mammalian cell encapsulation. *Adv Drug Delivery Rev.* 2000; 42: 29-64.

7. Orive G, Hernández RM, Gascón AR, Calafiore R, Chang TMS, De Vos P, et al. Cell encapsulation: promise and progress. *Nat Med.* 2003; 9: 104-107.

8. Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, Birch DG, Halperin LS, Albini TA, Brown DM, Jaffe GJ, Tao W, Williams GA. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *PNAS* 2011; 108: 6241-6245

9. Sieving PA, Caruso RC, Tao W, Coleman HR, Thompson DJS, Fullmer KR and Bush RA. CNTF for Human Retinal Neurodegeneration: Phase I Trial of Ciliary Neurotrophic Factor Delivered by Encapsulated Cell Intraocular Implants for Retinitis Pigmentosa. *PNAS* 2006; 103: 3896-3901.

10. Emerich DF, Thanos CG, Goddard M, Skinner SJM, Geany MS, Bell WJ, Bintz B, Schneider P, Chu Y, Babu RS, Borlongan CV, Boekelheide K, Hall S, Bryant B., Kordower J.H. Extensive neuroprotection by choroid plexus transplants in excitotoxin lesioned monkeys, *Neurobiol. Dis.* 2006; 23: 471-480.

11. Spuch C, Antequera D, Portero A, Orive G, Hernández RM, Molina JA, Bermejo-Pareja F, Pedraz JL, Carro E. The effect of encapsulated VEGF-secreting cells on brain amyloid load and behavioral impairment in a mouse model of

Alzheimer's disease. *Biomaterials*. 2010; 31: 5608-5618.

12. Zang H, Zhu SJ, Wang W, Wey YJ, Hu SS. Transplantation of microencapsulated genetically modified xenogenic cells augments angiogenesis and improves heart function, *Gene Ther*. 2008; 15: 40-48.

13. Grellier M, Granja PL, Fricain J, Bidarra SJ, Renard M, Bareille R, Bourget C, Amédée J, Barbosa MA, The effect of the co-immobilization of human osteoprogenitors and endothelial cells within alginate microspheres on mineralization in a bone defect, *Biomaterials*. 2009; 30: 3271-3278.

14. Löhr JM, Kröger JC, Hoffmeyer A, Freund M, Hain J, Holle A, Knöfel WT, Liebe S, Nizze H, Renner M, Saller R, Müller P, Wagner T, Hauens-tein K, Salmons B, Günzbur WH, Safety, feasibility and clinical benefit of localized chemotherapy using microencapsulated cells for inoperable pancreatic carcinoma in a phase I/II trial, *Cancer Ther*. 2003;1: 121-131.

15. www.clinicaltrials.gov.

16. Uludag H, De Vos P, Tresco PA. Technology of mammalian cell encapsulation. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000; 42: 29-64.

17. Orive G, Hernández RM, Gascón AR, Calafiore R, Chang TMS, De Vos P, et al. History, challenges and perspectives of cell microencapsulation. *Trends Biotechnol*. 2004; 22: 87-92.

18. Orive G, Gascón AR, Hernández RM, Igar-tua M, Pedraz JL. Cell microencapsulation technology for biomedical purposes: novel insights and challenges. *Trends Pharmacol Sci*. 2003; 24(5): 207-210.

19. De vos P, Faas MM, Strand B, Calafiore R. Alginate-based microcapsules for immunoisolation of pancreatic islets. *Biomaterials*. 2006; 27: 5603-5617.

20. Orive G, De Castro M, Hyun-Joon K, Hernández RM, Ponce S, Mooney DJ, Pedraz JL. Bioactive cell-hydrogel microcapsules for cell-based drug delivery. *J Control Release*. 2009; 135: 203-210.

21. Lim F, Sum AM. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. *Science*. 1980; 210: 908-909.

22. Prokop A, Hunkeler D, Powers AC, Whitesell RR. Water soluble polymers for immunoisolation. II. Evaluation of multicomponent microencapsulation systems. *Adv Polymer Sci*. 1998; 136(Microencapsulation, Microgels, In-ferfers): 53-73.

23. Calafiore R, Basta G, Luca G, Lemmi A, Rancanichi L, Mancuso F, et al. Standard technical procedures for microencapsulation of human islets for graft into nonimmunosuppressed patients with type 1 diabetes mellitus. *Transplant Proc*. 2006; 38: 1156-1157.

24. Ponce S, Orive G, Hernández RM, Gascón AR, Canals JM, Muñoz MT, et al. In vivo evaluation of EPO-secreting cells immobilized in different alginate-PLL microcapsules. *J Control Rel*. 2006; 116: 28-34.

25. Dubrot J, Portero A, Orive G, Hernández R.M., Palazón A, Rouzaut A, Perez-Gracia JL, Hervás-Stubbs S, Pedraz JL, Melero I. Delivery of immunostimulatory monoclonal antibodies by encapsulated hybridoma cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2010; 59: 1621-1631

ANDALUCÍA: Lo más importante

En las actividades de las Asociaciones existen diversos aspectos en la organización de las mismas y todos ellos necesarios. La organización administrativa interna, relaciones con Instituciones, difusión de actividades, información frecuente a los socios sobre las líneas de investigación actuales y un largo etc. de posibilidades.

Pero según mi criterio, la atención a los afectados de distrofias de la retina es lo más importante ya que en los comienzos de la pérdida de visión y la detección de la enfermedad, los miedos son muchos y la información del afectado sobre la enfermedad suele ser escasa. Es la razón de ser de las Asociaciones, la ayuda mutua.

Ellos esperan un asesoramiento personal sereno y equilibrado, basado en la experiencia y el conocimiento de las enfermedades de la retina. Es lo que demandan la mayoría de las personas que acuden a nosotros, además de que, en muchos casos, quieren conocer a otros afectados e intercambiar experiencias para ayudarse mutuamente. El asesoramiento en la evolución de las investigaciones sobre la enfermedad, para su curación algún día, es un motivo de esperanza

para todos nosotros y que procuramos trasladar a los afectados con imparcialidad.

Los profesionales de Andalucía, en muchos casos, vienen recomendando dirigirse a las Asociaciones, porque saben que tenemos la experiencia para transmitirla a los afectados, tratando de mejorar la vida de esa persona y su familia. Estas fueron algunas de las conclusiones del Congreso SES-PA en Sevilla, un encuentro entre profesionales y asociaciones de enfermedades raras, en el cual, el presidente de entonces, José María Casado, por la Federación y el que suscribe, por la Asociación andaluza, aportaron algunos conceptos que fueron reflejados en las conclusiones. Este Congreso fue organizado por la Junta de Andalucía.

Otro aspecto importante cuando el afectado tiene conocimiento de su retinosis o una enfermedad de la retina semejante, es la aceptación de la misma. El afectado que decida, desde el principio, reconocer su situación, previo al conocimiento de sus posibilidades de solución a sus problemas, se evitará mucho sufrimiento.

Audifacio Reyes Falder,
presidente de la Asociación

Asturias en la Semana Internacional de la Retina 2011

En Retina Asturias, la entrada en el otoño ha venido acompañada de muchas y variadas actividades. Las celebraciones se han sucedido unas a otras, también hemos contado con actividades formativas y de sensibilización.

Empezamos participando en la "Semana de la Movilidad" en colaboración con la Fundación de Servicios Sociales de Gijón y Aspaym. Para ello, el viernes 16 de septiembre desarrollamos la actividad "Muévete con los sentidos", que incluyó un

taller de juegos y un circuito de movilidad en silla de ruedas, con bastón blanco y perro guía.

El 24 de septiembre, dimos el pistoletazo de salida en la celebración de la "Semana Internacional de la Retina" para ello contamos con la Dra. Isabel Pinilla Lozano y la Dra. Rosa Coco Martín. Ambas investigadoras nos acercaron, en Oviedo, aspectos relacionados con enfermedades de la retina. La Dra. Rosa Coco clasificó las distintas patologías de la retina, explicando aspectos diferenciadores de diagnóstico, pronóstico y posible tratamiento. La Dra. Isabel Pinilla completó esta interesante jornada explicándonos los últimos ensayos clínicos relacionados con patologías de la retina a nivel internacional, describió los mismos valorando posibles resultados de los mismos.

Las actividades concluyeron el día 1 de octubre con la conferencia en Gijón del Dr. Manuel García Fernández, Catedrático e investigador de la Universidad de Oviedo, quién dedicó su tiempo a explicarnos la importancia en la visión de los fotorreceptores internos de la retina y las posibilidades de un campo nuevo de investigación como es la Optogenética.

A lo largo de esta semana se sucedieron múltiples actividades como un curso de relación, comunicación y técnicas de acompañamiento dirigido a familiares y personas voluntarias en el que participaron 13 personas. También contamos con la emisión de un programa de radio a través de Radiooeste.net, dos actividades de encuentro en el tiempo libre y una visita cultural a la Ciudadela de Capua en Gijón.



Para terminar con esta larga lista de actividades, celebramos en Avilés el "Día Mundial de la visión" con la charla "Instrumentos de apoyo en el entorno y rehabilitación visual", que incluyó una exposición de las últimas ayudas con las que cuenta la Asociación, incluidas en el Catálogo de formación y préstamo. Esta actividad tuvo lugar el jueves 13 de octubre, en el Centro de Servicios Universitarios de esta ciudad.

Queremos agradecer la participación de todas las personas y familias que apoyaron estas actividades. Valoramos muy especialmente el trabajo de las personas investigadoras, tanto por su esfuerzo investigador a favor de las personas con enfermedades de la retina como su labor de divulgación y acercamiento a las familias.

**Desde la Asociación Retina Asturias,
muchas gracias.**

Asociación de Cataluña



Tras las merecidas vacaciones estivales y con renovados ánimos de trabajo, nos incorporamos en septiembre a las tareas asociativas.

Desde estas líneas, nos parece oportuno en primer lugar, recordar que la revista Visión número 1 vio la luz hace ya 20 años. Felicitar y agradecer a todos sus directores y colaboradores su esfuerzo y dedicación para que hoy podamos disfrutar de una revista renovada y con un formato más moderno y en color.

Los pasados días 24 y 25 de septiembre, en el marco de las Fiestas Patronales de la Mercé, de esta ciudad de Barcelona, participamos en la muestra de entidades asociativas a través del stand de FEDER, donde tuvimos la oportunidad de distribuir trípticos, calendarios y el manifiesto del día internacional de la RP facilitado por la FARPE, así como de saludar a distintos afectados y familiares.

Finalmente comunicamos que ya estamos trabajando en la organización de la conferencia científica que la asociación de Cataluña ofrece a todos sus socios y simpatizantes a finales de año.



Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de Castilla-La Mancha.



Siempre se ha agradecido la ayuda de las Instituciones a la hora de poder llevar a la práctica nuestro clásico Día Mundial de la Retinosis Pigmentaria. Mas este año, resaltamos que ha sido posible celebrarlo con el esplendor requerido, gracias al buen hacer de nuestro fundador, D. Antonio Gómez Ibáñez y de nuestro tesorero, D. José Manuel Henarejos Reyes, que como hormiguitas, fueron guardando para las malas épocas y gracias a esto, los ahorrillos nos han servido de mucho, aunque nuestras arcas se hayan visto mermaidas en grado sumo

Desde 1999, con nuestra admirada D^a Concha Vilela, hasta el 2011, la Junta de Comunidades nos concedía la subvención para actividades, con lo que nos facilitaba el poder traer a los profesionales mas prestigiosos del momento. Por Albacete han pasado y esperamos que continúen haciéndolo, excepcionales in-

vestigadores, de gran talla, tanto personal como profesional, que han dejado muy buen sabor de boca en nuestro público. Este año, con la subvención concedida por la Consejería de Sanidad pero esperando aún la orden de pago, se ha podido contar con la inestimable presencia del Dr. D. José María Millán, puntal importante de la Unidad de Genética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (Valencia) y subdirector del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) quien en la mañana del día 24 de Septiembre, impartió su excelente y amena charla sobre la "Actualización en Distrofias Retinianas Hereditarias: Retos Futuros" y podemos asegurar que dejó al auditorio tan encantado que no dudaremos en contar con él si en otra ocasión pudiese atendernos. Esta charla pudo realizarse en el marco del Salón de Actos del Colegio Oficial de Aparejadores y Arquitectos Técnicos e Ingenieros de la Edificación de Albacete, a quienes les expresamos nuestra más sincera gratitud por su apoyo institucional.

Por parte de las autoridades, pudimos contar con la presencia de los Concejales del Excmo. Ayuntamiento de Albacete, D. Federico Pozuelo, concejal de las Asociaciones Sociosanitarias y D^a Carlota Romero Lorite, en ese momento Concejal de Cultura y actual Concejal de Educación, que han animado a continuar en la lucha por el bienestar del afectado y han animado al investigador, D. José María Millán, a mantenerse en la línea de trabajo.

La Presidente de la Asociación de Afectados de Retinosis de Castilla-La Mancha, Concepción Gómez Sáez, ha agradecido al Colegio de Aparejadores y Arquitectos Técnicos e Ingenieros de Edificación la excelente disposición a dejar sus instalaciones para que pueda celebrarse el acto.

Se terminó todo con una comida de hermandad entre afectados y especialista en los salones del Hotel San Antonio de Albacete. Se agradece a los distintos medios de comunicación su excelente predisposición y el gran seguimiento del acto, destacando el interés que se ha suscitado.

CASTILLA Y LEÓN APUESTA POR LA INVESTIGACIÓN

Jornada de salud con la participación de **dos profesionales de lujo**.
Celebración asamblea general de abril de 2011.

El día 30 de abril de 2011, celebramos en Valladolid la asamblea general de retinosis de Castilla y León. Este acto siempre es un día especial para todos nosotros ya que permite reunir a todos los afectados y sus familiares. Se informa de la gestión y del estado de cuentas del año 2010 y se realiza un turno de ruegos y preguntas.

Después de este protocolo obligado, invitamos a participar a los dos profesionales de lujo:

En primer lugar intervino Teresa del Álamo Martín, profesora de Sociología y Trabajo Social de la

Universidad de Valladolid, que nos enumeró los derechos y las prestaciones de los minusválidos y la actuación con la Junta de Castilla y León

A continuación intervino el doctor José Ignacio Alonso de la Fuente, oftalmólogo del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y componente del equipo de la unidad de control y seguimiento de Castilla y León, que nos habló de la investigación actual de nuestra patología resaltando las publicaciones que presentan los investigadores españoles de esta enfermedad



A continuación de las intervenciones, se mantuvo un coloquio entre los ponentes y los asistentes, el cual fue muy fluido e interesante. En este acto participaron más de cien personas entre afectados y acompañantes.

Finalizado el acto, celebramos una comida en la que participaron los doctores y los asistentes al acto en un restaurante céntrico de la ciudad.

Agradecemos la posibilidad de compartir el conocimiento que ellos, desde su estudio, nos esperan a nosotros en nuestra experiencia de vivir la enfermedad día a día.

La Universidad de Valladolid con los pacientes de retinosis pigmentaria

La retinosis pigmentaria es una patología del polo ocular posterior que conlleva la progresiva degeneración y muerte de las estructuras de detección visual, comenzando en la periferia retiniana y terminando en la mácula.

Existen bastantes líneas de investigación orientadas hacia el tratamiento de la enfermedad y el intento de ralentizar su avance y, sin embargo, no existe mucho trabajo en la actualidad cuyo fin sea detectarla precozmente, labor relevante pues es la clave que permitiría hacer más eficaz los tratamientos en estudio y la medicina preventiva de esta patología.

Desde hace más de seis años, el Grupo de Técnicas Ópticas de Diagnóstico de la Universidad de Valladolid ha desarrollado en el laboratorio de Iluminación y Visión de la Facultad de Ciencias, un dispositivo que permite medir la sensibilidad retiniana de zonas muy pequeñas de la retina, en dis-

tintas condiciones de adaptación del paciente y en diferentes condiciones de iluminación. Dicho dispositivo está en la actualidad especialmente adaptado para estudios en personas con retinosis que conserven una visión parcial en un campo visual inferior a 30°, permitiendo, entre otras medidas, la determinación de la velocidad de adaptación de zonas de la retina menores de 1° ante cambios en la iluminación a la que están expuestos.

El grupo, liderado por el doctor en Física Juan Antonio Aparicio Calzada, ha conseguido en este año 2011, con el beneplácito del Comité de Ética de la Universidad de Valladolid y la colaboración de la Fundación Jiménez Díaz, financiación de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y del Ministerio de Ciencia e Innovación, para realizar proyectos de investigación sobre pacientes con retinosis pigmentaria, con el fin de conocer las pautas de comportamiento de sus fotorreceptores y correlacionarlos, en los casos que sea posible, con los defectos genéticos subyacentes. El objetivo final es poder establecer una estrategia de detección temprana de la patología aplicable a cualquier persona, pero especialmente a aquellas que genéticamente presentan una mayor probabilidad de ser pacientes en un futuro más o menos próximo de retinosis pigmentaria.

Cualquier interesado en colaborar en el proyecto de una u otra forma, puede dirigirse a la dirección de e-mail aparicio.calzada@gmail.com.

Juan A. Aparicio

Universidad de Valladolid, Departamento de Física Teórica, Atómica y Óptica.

Retina Navarra genera ilusión



I Hola, lectores y oyentes de Visión! Tenemos que deciros que este semestre pasado ha sido muy intenso en la oferta de actividades de Retina Navarra y que nos alegra volver a contároslo.

Hemos sido fieles al café de cada mes, en el que la relación entre los socios es lo más importante. Esta acción nos ha permitido conocer diferentes cafeterías de Pamplona y disfrutar, incluso, de las habilidades en repostería de nuestros asociados. ¡Un gustazo de encuentros!

Además de las habituales sesiones de cine y teatro, en las que hemos disfrutado de las proyecciones de "Balada triste de trompeta", "El discurso del rey", "Primos", "Torrente IV" y "La piel que habito" y de las representaciones de "La Avería", "Querida Matilde" y "La Gata sobre el tejado de cinc caliente", hemos abierto nuevos campos para nuestro ocio. Así, hemos sentido las emociones del patinaje sobre hielo, de unas partidas en la bolera, de una tarde en el SPA, de un campeonato de pesca de trucha y de una noche de cena y karaoke. ¡Quién dijo imposible!

Seguimos con nuestra planificación de visitas a lugares interesantes y llenos de sensaciones. Visitamos los depósitos de agua que abastecen Pamplona y su comarca, el parque de los sentidos y conocimos la parte histórica de Pamplona.

Los talleres de "inglés para viajar", "recursos de autoayuda", "Kalignometrías: un taller multisensorial sobre una exposición de escultura y pintura" y las charlas sobre "La ruta de las especias", "Valoración de la dependencia sensorial" y "Una mirada saludable" forman parte de otro de los bloques de actividad desarrollados en este semestre.

Queremos destacar tres acciones especiales, como fueron: la sesión de juegos para todos que organizamos dentro de las fiestas del barrio donde tenemos la sede de Retina Navarra, con una gran asistencia de personas de todas las edades; la continuada edición del boletín "Esperanza Activa", un resumen de noticias quincenales sobre los avances de la investigación en enfermedades de retina, que podéis leer y oír en nuestra página web retinanavarra.org; y la participación especial en la Feria NAVARPARTY, un maratón de 3 días sobre informática, en el que estuvimos presentes con una charla y una exposición sobre tecnología necesaria para que las personas con limitaciones visuales podamos realizar diferentes acciones de nuestra actividad diaria.

Por último, hacemos referencia al encuentro que tuvo lugar en Pamplona con los investigadores de Pro-Retina, el 26 de mayo, donde se nos explicó cómo va el desarrollo de los fármacos que pueden hacer que algunas de las enfermedades de retina, como la retinosis pigmentaria, tengan una evolución mucho más lenta que la que conocemos hasta ahora. Fue una jornada muy interesante y que nos dejó un buen sabor de boca, propio de las personas que tienen ilusión y esperan cosas positivas de la vida real.

A la vez que os mandamos un saludo, queremos desearos que vuestra vida tenga esa ilusión que pretendemos hacer crecer en las personas que se relacionan con nosotros y que es uno de los principios de nuestro trabajo.

José Mari, Inma, Ainhoa, Idoia y Elvira.

El Equipo de Gestión de Retina Navarra





Colaborar: un anhelo de los afectados

El pasado 29 de septiembre quedó de manifiesto que los afectados no solo quieren colaborar con la investigación, en la medida de sus posibilidades, siempre que se les presente la ocasión, sino que constituye casi

una necesidad, una forma de alimentar la esperanza.

El grupo de Enfermedades Neurosensoriales del Instituto de Investigación Sanitaria - La Fe, de Valencia, está llevando a cabo un estudio en pacien-

tes con retinosis pigmentaria. El estudio consiste en determinar moléculas antioxidantes en sangre que pueden estar también alteradas en el ojo y afectar a la función visual. Para ello se necesitan voluntarios con retinosis pigmentaria a los que se les pedirá una muestra de sangre y de humor vítreo.

Ante la solicitud del grupo dirigido por el Dr. José M^a Millán para el proyecto de la Dra. Regina Rodrigo, más de 150 personas acudieron a la charla informativa y desde entonces, los teléfonos echan humo ante la avalancha de voluntarios, incluso para la muestra de humor vítreo, que siempre suscita más aprensión.

Un año más, Retina Comunidad Valenciana va a colaborar con el Dr. Henning Frenzel en la investigación que viene llevando a cabo, desde hace años, con afectados por Síndrome de Usher tipos I y II de nuestra Comunidad.

Dicha investigación trata de demostrar que, al margen de la pérdida visual, auditiva y del sentido del equilibrio que conlleva esta enfermedad, también se manifiesta una pérdida a nivel del tacto, para lo cual ha desarrollado nuevas técnicas que ahora quiere comprobar con el grupo de afectados de nuestra asociación.

Nuestra asociación ha elaborado todo un operativo para que en la tercera semana de octubre, el Dr. Frenzel pueda estudiar al máximo número de voluntarios.

Si bien los cursos de lenguaje de signos ya no son ninguna novedad en nuestra asociación, este año sí se da la peculiaridad de que se ha reunido un grupo para desarrollar un curso de lenguaje dactilológico.



De izq. a der.: Regina Rodrigo, Almudena Amaya y José M^a Millán.

25 de septiembre del 2011, una fecha que Begisare nunca olvidará



El pasado domingo 25 de septiembre, día mundial de la Retinosis Pigmentaria, Begisare realizó un acto en el Boulevard donostiarra para dar a conocer nuestra afección. Los ciudadanos que se acercaron tuvieron la oportunidad de informarse, tomar un tentempié y participar en la gymkana didáctica simuladora de nuestra enfermedad. Además, a las 12:00h del mediodía más de 300 personas se acercaron a la foto solidaria por nuestra causa. Entre ellos estuvimos los afectados, nuestros familiares y amigos, los investigadores principales del proyecto de Retinosis Pigmentaria de

Biodonostia, los patrocinadores de la asociación, etc.

Además de las múltiples apariciones en diferentes medios de comunicación durante esas semanas, el acto en sí fue cubierto por televisión y prensa.

Desde Begisare nos esforzamos en informar a la sociedad de nuestra afección y lograr mayor apoyo institucional, empresarial y social para que mejore la situación de quienes padecemos Retinosis Pigmentaria.

¡Gracias por vuestra participación!
Vuestro apoyo nos ayudará a avanzar.

Respecto al resto de actividades llevadas a cabo y previstas para este periodo, cabe destacar las siguientes:

- Excursión a la Montaña Alavesa: El pasado sábado 21 de mayo en Lagrán realizamos un paseo por la ruta del vino y el pescado GR-38 y visitamos su Centro de Interpretación. Visitamos también el pueblo de Peñacerrada, donde nos esperaba una guía que nos mostró las murallas y la iglesia y nos explicó la historia de la villa. Para finalizar nos mostraron un molino en funcionamiento.

- Curso de cocina adaptado: Los pasados 11 y 18 de mayo varios miembros de Begisare tomamos parte en un curso de cocina especialmente adaptado para discapacitados visuales. Comenzamos con un repaso a los utensilios que, por sus características, podemos utilizar sin riesgo. Respecto a las recetas, preparamos un poco de todo, eso sí, cocina bien condimentada pero sana.

- Visita a Getaria: El próximo día 5 de noviembre iremos al pintoresco pueblo de Getaria en el que, además de una visita guiada a la zona histórica, conoceremos el funcionamiento de una bodega de txakoli.

- Conferencia Dr. Enrique de la Rosa: El día 19 de noviembre impartirá la conferencia "De la investigación básica al desarrollo de una posible terapia para las distrofias retinianas".

- Celebración fin de año: El día 17 de diciembre, celebraremos un año más una comida navideña para socios, familiares y amigos y realizaremos una visita al recién reinaugurado Museo de San Telmo.





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.es Web: www.retinosisfarpe.es

Presidente: Germán López Fuentes



Fundaluze: Fundación Lucha Contra la Ceguera

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

E-mail: fundaluze@retinosisfarpe.es Web: www.retinosisfarpe.es

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 (AARP)

Paseo de Echegaray y Caballero, 76 (Edif. ONCE) 50003 Zaragoza

Tel.: 976 282 477 - Ext. 262 2 E-mail: retinosisaragon@gmail.com

Presidente: José Luis Catalán Sanz



Asociación Retina Asturias

Hospital Central de Asturias C/ Julián Clavería, s/n

33006 Oviedo-Asturias Tel.: 985 106 100 - Ext. 36508 - Fax: 984193765

E-mail: asturias@retinosis.org Web: www.retinosis.org

Presidente: Andrés Mayor Lorenzo



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.: 928 431 411 - Ext. 287 - Fax: 928 364 918

E-mail: rpcanarias@hotmail.com y german@canariasretinosis.org

Web: www.canariasretinosis.org

Presidente: Germán López Fuentes



Asociación Cántabra de Afectados por Retinosis Pigmentaria (A.C.A.R.P.)

Mies de Millajo, 1

39002 Santander - Cantabria

Tel. / Fax: 942 320223

E-mail: retinacantabria@ono.com

Presidente: Inocencio González Demetrio



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. 3125 - Fax: 983 218 047
E-mail: frbarcenilla@terra.es
Presidente: Félix Román Barcenilla

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.: 924 531 084
Presidenta: Purificación Zambrano Gómez
E-mail: retinosisextremadura@hotmail.com

Asociación Gallega de Afectados por Retinosis Pigmentaria (AGARP)

C.M.A. "Domingo García Sabell" Pl. Esteban Lareo, bloque 17 - sótano 2ª fase
Polígono de Elviña 15008 A Coruña
Tel.: 981 240 875 E-mail: galicia@retinosis.org Web: www.agarp.org
Presidenta: Rocío Barral

Asociación de Murcia de Retinosis Pigmentaria

Pl San Agustín 1-A (Edificio ONCE) 30005 Murcia
Tel.: 616067302
Presidente: Juan Antonio Carreño González

Retina Navarra (ARPN.)

Luis Morondo, 13 - Bajo 31006 Pamplona - Navarra
Tel.: 948 203 322 Fax: 948 206 312 Teléfono móvil: 618 97 37 01
E-mail: info@retinanavarra.org Web: www.retinanavarra.org
Presidente: José María Casado Aguilera

Retina Comunidad Valenciana

Avda. Barón de Cárcer, 48 - 7º-J, 46001 Valencia
Tel.: 963 511 735 - Fax: 963 382 215
E-mail: valenciarp@retinacv.org Web: www.retinacv.org
Presidenta: María de la Almudena Amaya Rubio

Otras asociaciones

BEGISARE. Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de Guipuzkoa

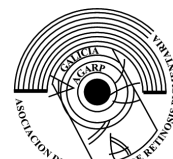
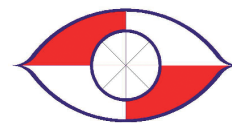
Etxaide, 14, 6ª Planta (Edificio de la ONCE) 20005 Donostia - San Sebastián/Gipuzkoa
Tel. 943 42 43 85 Fax: 943 424 385 Teléfono Móvil 676 89 41 57
E-mail: info@begisare.org Web: www.begisare.org
Presidenta: Itziar González Lorenzo

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

A.C.L.A.R.P.



BEGISARE
ASOCIACIÓN DE AFECTADOS POR
RETINOSIS PIGMENTARIA DE GIPUZKOA





Fundaluce
FUNDACIÓN LUCHA CONTRA LA CEGUERA



**Abre tus ojos.
La investigación
es la llave**