



Hot

Science

Distrofias hereditarias de retina y la secuenciación de nueva generación

Hereditary retinal dystrophies and next generation sequencing

Areli Viveros- Aguilar

María Isabel Neria-González*

Laboratorio de Microbiología integrativa y Biología Molecular. División de Ingeniería Química y Bioquímica, TecNM: Tecnológico de Estudios Superiores de Ecatepec, Estado de México, México.

*Autor para la correspondencia:
mineriag@tese.edu.mx

Resumen

La secuenciación de nueva generación (NGS) y la interpretación de las funciones genéticas, han proporcionado una comprensión más clara de la correlación fenotipo-genotipo de las enfermedades. Estos avances han impactado especialmente en enfermedades clasificadas como “raras”, caso de las distrofias hereditarias de retina. Además, el conocimiento de la función de los genes afectados en el ciclo de la visión sienta las bases para el desarrollo de tratamientos específicos. Estos pueden incluir terapias génicas para genes específicos, como Luxterna, o el uso de fármacos como la acetilcisteína, que previene la oxidación de los conos y reduce la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Genes, Enfermedades raras, Distrofias hereditarias de retina.

Summary

Next-generation sequencing (NGS) and the interpretation of genetic functions have provided a clearer understanding of the phenotype-genotype correlation of diseases. These advances have had a special impact on diseases classified as “rare”, such as hereditary retinal dystrophies. Furthermore, knowledge of the function of the genes affected in the vision cycle lays the foundation for the development of specific treatments. These may include gene therapies for specific genes, such as Luxterna, or the use of drugs such as acetylcysteine, which prevents cone oxidation and reduces disease progression.

Keywords: Genes, Rare diseases, Hereditary retinal dystrophies.

En la antigüedad a las personas con ceguera se les temía y eran apartadas de la sociedad. Se creía que eran personas poseídas por algún demonio o habían recibido una maldición como castigo de los dioses debido a algún pecado cometido por sí mismas, por los padres o abuelos, y la condena por la falta cometida se extendía como una terrible maldición de generación en generación. Entonces, su única forma de subsistir era la caridad. Aunque, la mayoría de las antiguas creencias están lejos de la realidad, lo único cierto es que esta enfermedad responde a la heredabilidad, término que se abordará más adelante.

Por otra parte, no hay una definición universal para considerar a una persona como débil visual; sin embargo, la causa principal de esta discapacidad visual es ocasionada por cataratas y errores de refracción (astigmatismo, miopía o hipermetropía). Se le considerara a una persona como débil visual si la alteración visual le causa problemas para desplazarse o realizar tareas cotidianas; además, estas limitaciones no puedan ser vencidas con el uso de anteojos.

En la actualidad la pérdida de visión es la

sexta causa de discapacidad a nivel mundial, es decir que un 0.7% de la población es afectada por algún tipo de deterioro visual, la variabilidad y el porcentaje dependerá de la distribución geográfica [1].

Las enfermedades oftalmológicas están incrementando y representan un problema mundial, tan solo de 2017 a 2022 la población con algún problema de visión incrementó de 748 millones a 2,200 millones, manifestándose desde una pérdida de visión leve hasta la ceguera total.

Actualmente, en el mundo existen al menos 39 enfermedades relacionadas con los ojos, de las cuales 11 suelen ser de las más comunes, entre ellas el astigmatismo, las cataratas, el daltonismo, el glaucoma y la conjuntivitis [1]. Todas ellas, si se tratan a tiempo, se pueden detener o revertir el daño ocasionado, situación que no pasa con las distrofias hereditarias de retina (DHR).

Las DHR son un grupo de enfermedades oculares, consideradas como una enfermedad de tipo “rara”. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades raras son aquellas que afectan a menos de 5 personas por cada 10,000 personas [2] y al día hoy la lista comprende al menos mil ochocientos veinticinco enfermedades, reconociéndose este mismo listado en el Consejo de Salubridad General del Gobierno de nuestro país.

Las distrofias hereditarias de retina como enfermedad rara

Las DHR afectan la vista debido a la pérdida progresiva de la visión, se transmiten de generación en generación, es decir de padres a hijos sucesivamente, aunque en casos excepcionales y aún más peculiares las DHR pueden presentarse con características genéticas nuevas conocidas como mutación tipo Novo; es decir, que no se ha presentado en ninguna generación anterior. Por otra parte, las DHR son enfermedades progresivas, degenerativas y patológicas, de difícil diagnóstico clínico y se presentan en 1 de cada 4,000 individuos

[3]. Estas enfermedades son causadas por la afección primaria de fotorreceptores, y se caracterizan por ser una de las afecciones médicas humanas de más elevada heterogeneidad, tanto en sus manifestaciones clínicas (fenotipo) como genéticas (genotipo). Los síntomas son diversos (disminución de la agudeza visual, fotofobia, nistagmos, pérdida de la visión nocturna o discromatopsia) y pueden presentarse desde el nacimiento.

Las DHR pueden ser clasificadas como aisladas o sindrómicas (manifestaciones extraoculares), de acuerdo con la edad de presentación, afección de conos y/o bastones, o según su herencia. De esta última las clasificaciones son: autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X; incluidas formas raras no mendelianas, como los patrones de herencia mitocondrial o digénica. También pueden catalogarse de acuerdo con su forma molecular (según el gen causal).

Aunque, las DHR han sido descritas clínicamente distintas no siempre son fáciles de distinguir, ya que las características clínicas de algunas de estas enfermedades pueden confundirse. Esto ocurre debido a su origen, ya que pueden compartir genes con otros padecimientos, como se expresa en la Figura 1, donde se destacan los principales genes afectados en las enfermedades de retina. Por consiguiente, diferentes pacientes pueden ser diagnosticados clínicamente con la misma enfermedad, pero con manifestaciones diferentes causadas por una heterogeneidad genética.

Ejemplo de ello es la retinosis pigmentaria, que está asociada a más de 60 genes, algunos de los cuales también están relacionados con otras patologías. Por lo tanto, una retinosis pigmentaria puede estar relacionada con una distrofia de conos y/o bastones, amaurosis congénita de Leber, alteración de visión de colores, ceguera nocturna, o incluso derivar en enfermedades más complejas, como el Síndrome de Usher, entre otras, tal como se muestra en la Figura 1 [4]. Esta heterogeneidad clínica y génica constituye el principal obstáculo para

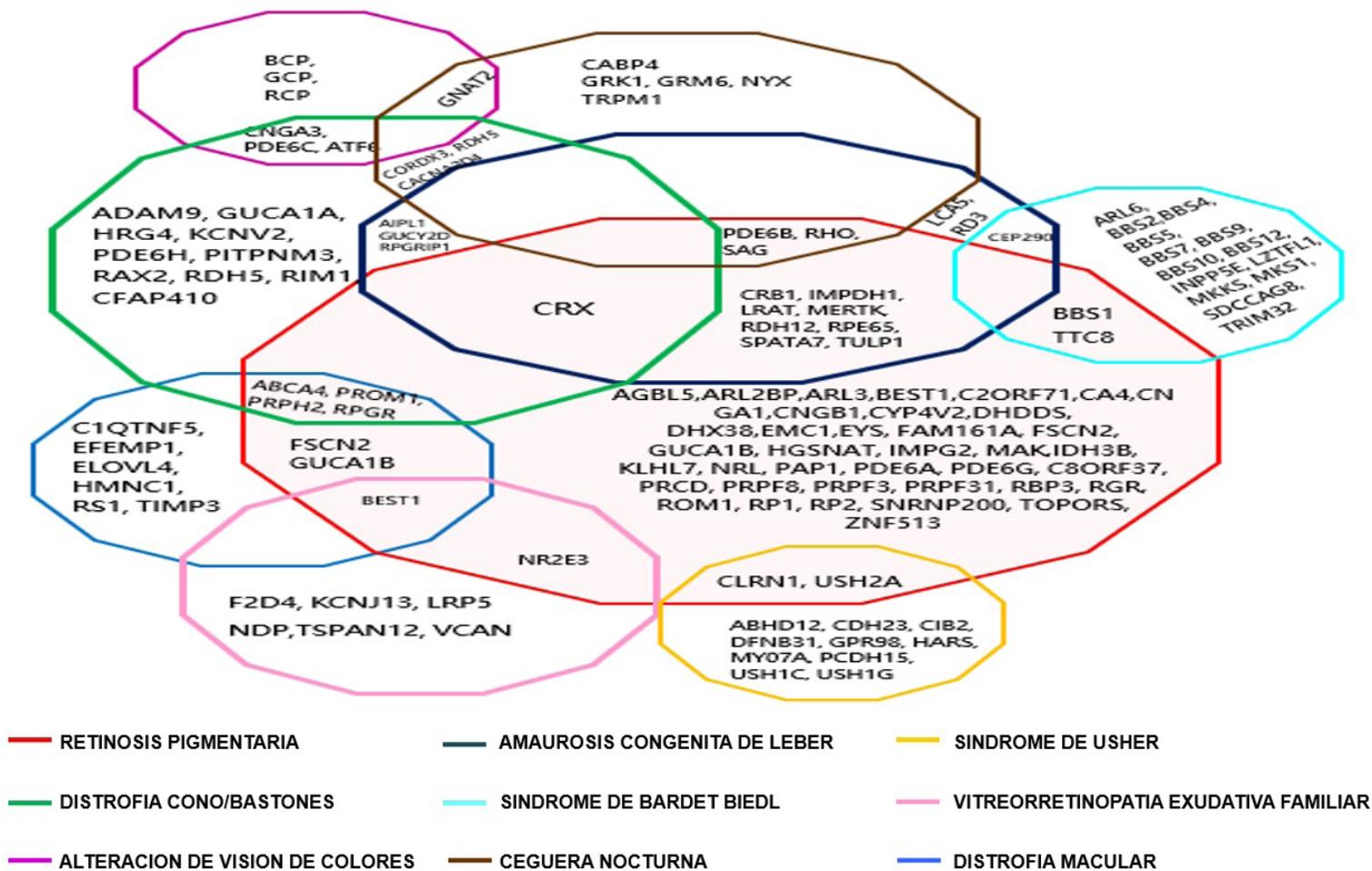


Figura 1. Traslapamiento de genes causantes de DHR.

establecer correlaciones genotipo-fenotipo y, por lo tanto, poder descifrar el origen de las DHR. Es por esto que el diagnóstico de dichas enfermedades es todo un desafío.

La secuenciación de nueva generación, una herramienta eficaz

La identificación de las DHR se ha acelerado gracias a la llegada de las técnicas de secuenciación de siguiente generación NGS (siglas en inglés, *Next Generation Sequencing*), que ha permitido identificar un gran número de mutaciones relacionadas con estas enfermedades de origen genético [5].

La comercialización de la tecnología de la NGS inicio en el 2005 y desencadenó una revolución en la secuenciación de genomas. Sin embargo, en los últimos años se ha aplicado en el diagnóstico clínico, sobre todo en enfermedades de origen genético.

Gracias a que las NGS tienen la capacidad para secuenciar millones de fragmentos de DNA en paralelo y en un corto tiempo, los costos de secuenciación se han reducido en comparación de la secuenciación de Sanger tradicional. Por lo que, el uso de estas tecnologías ha ayudado a entender el origen de las DHR, así como su diagnóstico.

Por otro lado, como parte de las estrategias en NGS se puede secuenciar de manera específica un grupo de genes relacionados con una sola enfermedad altamente heterogénea como la amaurosis congénita (Figura 1). Esto es posible mediante el diseño de paneles, el cual se basa en la secuenciación de un número específico de genes. Así, el uso de paneles de genes se recomienda cuando el diagnóstico clínico de la enfermedad es preciso, y solo se requiere conocer el gen causante de la distrofia de retina; con dicha información se podrá dic-

tar un posible tratamiento o recomendaciones nutricionales que favorezcan la bioquímica de la visión.

En este contexto, el laboratorio DBGen OCULAR GENOMICS diseñó un panel específico para el diagnóstico de retinosis pigmentaria (Cataluña, España). El panel se construyó considerando las regiones codificantes de 127 genes específicos y examinando 120 mutaciones situadas en regiones no codificantes. Sin embargo, algunas mutaciones génicas pueden tener mayor atención debido a su función en el ciclo de la visión. Por ejemplo, las mutaciones asociadas al gen USH2A afectan la producción de la proteína USH2A que es esencial para la correcta sinapsis de las células fotorreceptoras. Actualmente, se desarrolla una terapia génica para restablecer su producción [6]. Mientras que, una proteína RHO defectuosa debido a mutaciones que afectan al gen, promueve la degeneración de la retina. Por consiguiente, se está investigando un tratamiento inyectable en el glóbulo ocular para prevenir la toxicidad acumulativa de la rodopsina en el segmento externo de las células fotorreceptoras [7]. Además, para la retinosis pigmentaria vinculada al gen CEP290, se exploran tratamientos de edición génica para preservar la función visual al evitar la muerte celular en la retina. Este enfoque del uso de la NGS representa un avance prometededor en el diagnóstico de DHR y el desarrollo de terapias para estas enfermedades [8].

Cuando el diagnóstico clínico es confuso o no es del todo contundente, es posible secuenciar las regiones codificantes del DNA conocidas como exoma ya que, a diferencia de los paneles de genes, se requerirá de más información y no tan específica. Un análisis de exoma puede conducir al entendimiento del origen y el tipo de distrofia de la que es portador, generándose un diagnóstico más claro para el paciente. Sin embargo, de no encontrarse hallazgos genéticos para una DHR, el análisis podrá seguirse de forma periódica conforme se actualicen las bases de datos en búsqueda de nueva evidencia científica que proporcione un diagnóstico concluyente. Además, la secuen-

ciación de exoma tiene como ventaja un mismo análisis metodológico de las secuencias para cualquier diagnóstico de enfermedad rara.

Finalmente, la secuenciación de genoma a través de la NGS se realiza cuando las estrategias anteriores no generan información clara y precisa, por lo tanto, se aborda toda la información genética para establecer una posible causa de la DHR. Cabe aclarar que, la obtención de las secuencias del genoma requiere de un arduo análisis bioinformático e interpretación para emitir un diagnóstico final, ya que se dará a conocer la o las mutaciones génicas causantes de la enfermedad.

Una vez detectada la mutación específica de la que es portador un paciente, se recomienda atender los requerimientos nutricionales que ayuden a desacelerar la progresión de la enfermedad, debido a la falta de medicamentos específicos para el tratamiento de estas afecciones raras. Un ejemplo es una dieta baja en vitamina E y A cuando la DHR es provocada por una mutación en el gen ABCA4, ya que su consumo puede provocar la acumulación de pigmentos en la retina debido a la falta de asimilación de estas sustancias en las células fotorreceptoras. Contrario a la luteína o los beta-carotenos que modulan el estrés oxidativo en la célula, proporcionando un ligero efecto protector de la retina; sin embargo, dosis altas a largo plazo aumentan el riesgo de padecer cáncer de pulmón en pacientes fumadores, lo que podría resultar contraproducente.

En otros casos particulares, los pacientes con DHR pueden ser candidatos para recibir tratamientos en fase de investigación de fármacos o de terapias génicas, incluso de implantes de prótesis de visión artificial.

La terapia génica

Actualmente, gracias a los avances tecnológicos y su impacto en el diagnóstico ha sido posible el desarrollo de nuevos proyectos que buscan opciones terapéuticas, como la terapia génica oftalmológica. Este enfoque se centra específicamente en tratar la enfermedad de

Amaurosis Congénita de Leber (ACL) asociada a mutaciones en el gen RPE65, debido a la agresividad en el desarrollo de la enfermedad. La prioridad se enfoca al mecanismo fisiopatológico al no haber una correlación idónea entre la pérdida de la visión y la degeneración estructural del ojo.

En México, por primera vez el 29 marzo de 2023 se aplicó un novedoso tratamiento llamado Vitrectomía a un paciente de 12 años con ACL, el cual consiste en terapia génica de reemplazo. [9]. El paciente recibió una inyección subretiniana de un vector viral con la versión correcta del gen RPE65 y con el tiempo se irá reemplazando el gen mutado (Figura 2). Dicho tratamiento y comercialización fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos en el año 2017. Esta terapia génica ha sido aplicada en pacientes con ACL en Brasil y países europeos.

Así mismo, se está desarrollando un tratamiento exclusivo para pacientes con retinosis pigmentaria, basado en la N-acetilcisteína y liderado por el investigador Peter Campochiaro del Instituto de Wilmer Johns Hopkin. Este medicamento, probado en Fase I y II, ha demostrado eficacia en detener la progresión de la enfermedad, sin depender de la mutación genética del paciente, sino del fenotipo típico de la retinosis pigmentaria. En la fase III, México ha sido seleccionado para llevar a cabo el ensayo clínico, y actualmente, el Instituto Conde de Valenciana está reclutando posibles candidatos para participar en el tratamiento experimental. Esto solo es el principio de una nueva era de tratamientos para las DHR. Incluso, algunas investigaciones se han centrado en el desarrollo de tratamiento para mutaciones específicas de los genes CNGB3 y RPCR.

Lo anterior es el resultado de la consumación de más de una década de investigación

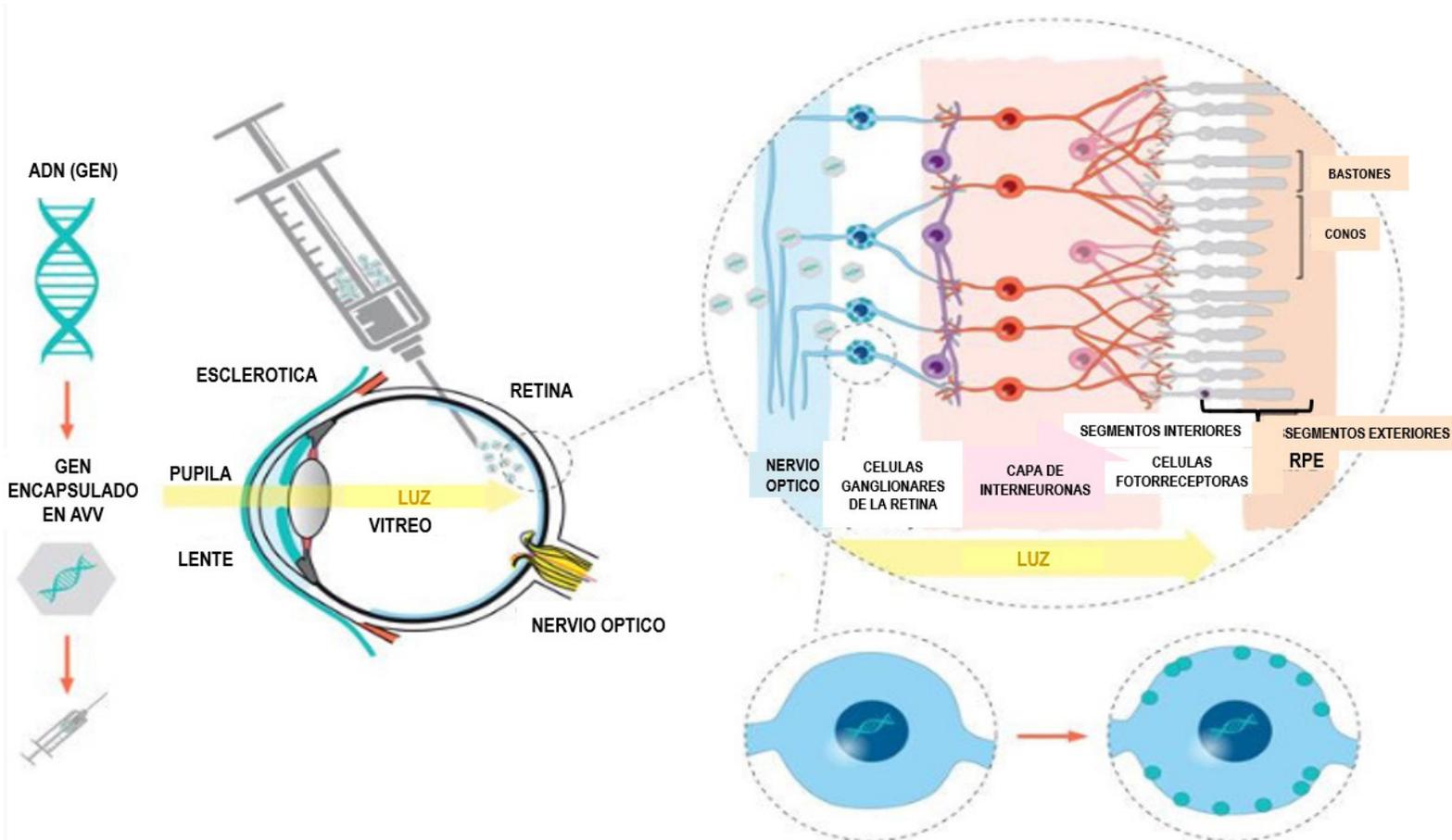


Figura 2. Proceso de inserción de terapia génica del gen RPE65 imagen tomada de [Mácula-Retina](#).

y tiene una gran trascendencia para la medicina, específicamente en el área del tratamiento de enfermedades degenerativas de la retina. Además, representa un hecho crucial para la oftalmología mundial, ya que en un futuro otras enfermedades genéticas que producen ceguera podrán revertirse. Por otro lado, estos casos clínicos destacan la importancia y la necesidad de referir el diagnóstico clínico y genético y la importancia de este abordaje moderno, el cual nos permitirá establecer diagnósticos claros y la oportunidad de ofrecer un posible tratamiento a los pacientes afectados. **iBIO**

Referencias

[1] GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study (2021). Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Glob Health* 2021;9 (2): 144-160. [https://doi:10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi:10.1016/S2214-109X(20)30489-7)

[2] Gobierno de México-Secretaría de Salud (2017, 26 de Diciembre) ¿Qué son las enfermedades raras? Recuperado el 30 de octubre de 2023 desde <https://www.gob.mx/salud/articulos/que-son-las-enfermedades-raras?>

[3] Perea-Romero, I., Gordo, G., Del Pozo-Valero, M., Almoquera, M., (2021). Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. *Scientific reports*, 11 (1), 1526. <https://doi:10.1038/s41598-021-89275-4>

[4] Chacón-Camacho, O.F., Astorga-Carballo, A. Zenteno, J. C (2015) Terapia génica para enfermedades hereditarias oftalmológicas: avances y perspectivas. *Gac Med Mex*. 151(4), 501-511. <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2015/gm154k.pdf>

[5] Colàs-Campàs, L., Espallargues-Carreras, M., & Blanco-Silvente, L. (2021) *Secuenciación de nueva generación (NGS) para el diagnóstico molecular y selección de dianas terapéuticas en enfermedades oncológicas*. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Cata-

lunya. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5992/secuenciacion_nueva_generacion_ngs_diagnostico_molecular_seleccion_dianas_terapeuticas_enfermedades_oncologicas_2021.pdf;jsessionid=ED19877A359933A73BD8FB544D-4B13E3?sequence=1

[6] Weissschuh, N., Obermaier, C. D., Battke, F., Bernd, A., Kuehlewein, L., Nasser, F., Zobor, D., Zrenner, E., Weber, E., Wissinger, B., Biskup, S., Stingl, K., & Kohl, S. (2020). Genetic architecture of inherited retinal degeneration in Germany: A large cohort study from a single diagnostic center over a 9-year period. *Human Mutation*, 41(9), 1514–1527. <https://doi:10.1002/humu.24064>

[7] Foote, K. G., Wong, J. J., Boehm, A. E., Bensinger, E., Porco, T. C., Roorda, A., & Duncan, J. L. (2020). Comparing cone structure and function in RHO and RPGR-associated retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 61(4), 42. <https://doi:10.1167/iov.61.4.42>

[8] Editasmedice. (2022, 17 de Noviembre) *Editas Medicine Announces Clinical Data Demonstrating Proof of Concept of EDIT-101 from Phase 1/2 BRILLIANCE Trial*. Recuperado el 18 de Febrero de 2024 desde <https://ir.editasmedicine.com/node/11341/>

[9] Nmas. (2023, 17 de Abril). *Detienen Retinosis Pigmentaria con Novedoso Tratamiento*. Recuperado el 04 de noviembre de 2023 desde <https://www.nmas.com.mx/foro-tv/programas/hora-21/videos/mexico-detienen-retinosis-pigmentaria-novedoso-tratamiento/>

[10] Macula-Retina (2021, 14 de Marzo) *¿Puede curar la ceguera la terapia génica?* Recuperado el 04 de noviembre de 2023 desde <https://www.macula-retina.es/puede-curar-la-ceguera-la-terapia-genica/>