

QUÉ HAY DE NUEVO PARA STARGARDT?

Posted on 24 Juny, 2017

En un reciente artículo publicado en **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (11 de marzo de 2017)**, **Ron A. Adelman y colaboradores** hacen una valoración de todos los tratamientos actualmente en estudio para mejorar la visión de las personas con la condición Stargardt.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol
DOI 10.1007/s00417-017-3619-8

REVIEW ARTICLE

Novel therapeutics for Stargardt disease

Louise J. Lu¹ · Ji Liu¹ · Ron A. Adelman¹

Me ha parecido un artículo interesante y útil para publicar y compartir con todos ustedes.

Vamos a recordar primero qué es la enfermedad de Stargardt



También conocida como distrofia macular de Stargardt o degeneración macular infantil, se trata de la maculopatía degenerativa más frecuente en niños, con una prevalencia estimada de 10 a 12,5 por 100.000 individuos en los EUA.

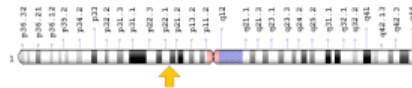
Estos niños desarrollan, habitualmente en la primera o segunda década de la vida, una pérdida progresiva de la agudeza visual debida a una atrofia del epitelio pigmentario (RPE) y a una pérdida progresiva de la funcionalidad de los fotorreceptores. Diferentes estudios epidemiológicos indican que los pacientes que debutan con pérdida de visión en edades precoces de la vida tienen un peor pronóstico visual.

La característica más significativa de la enfermedad de Stargardt es la pérdida de visión central con un aspecto típico en el fondo de ojo que revela atrofia de la mácula con depósitos de lipofucsina de color amarillo (*flecks*) a nivel del RPE.



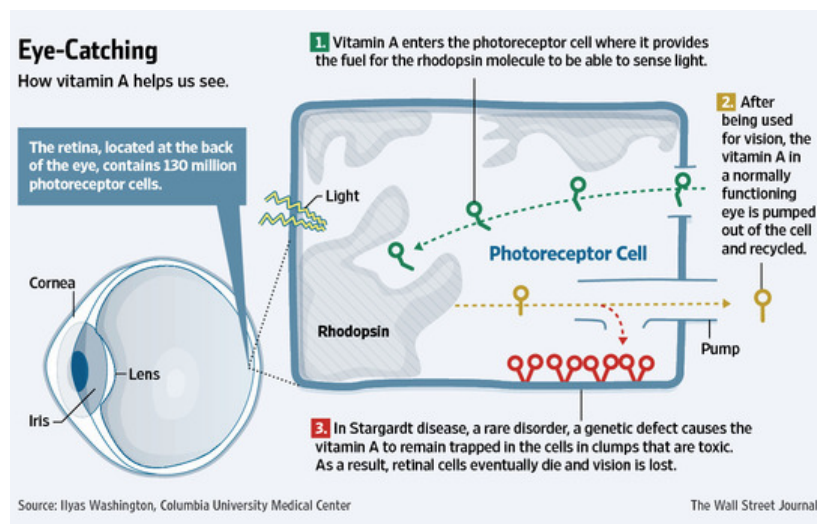
Fondo de ojo en la enfermedad de Stargardt, fase precoz. Fuente: Margaret Creus

La enfermedad de Stargardt se hereda como rasgo autosómico recesivo debido a mutaciones en el [gen ABCA4](#).



The *ABCA4* gene provides instructions for making a protein that is found in the retina, the specialized light-sensitive tissue that lines the back of the eye. Specifically, the ABCA4 protein is produced in the retina's light receptor cells (photoreceptors). The ABCA4 protein is active following phototransduction, the process by which light entering the eye is converted into electrical signals that are transmitted to the brain. Phototransduction leads to the formation of potentially toxic substances that can damage photoreceptor cells. The ABCA4 protein removes one of these substances, called N-retinylidene-PE, from photoreceptor cells.

El gen ABCA4 es uno de los responsables del correcto funcionamiento del mecanismo de fototransducción así como de la eliminación de los subproductos tóxicos derivados del metabolismo del ciclo de la visión.

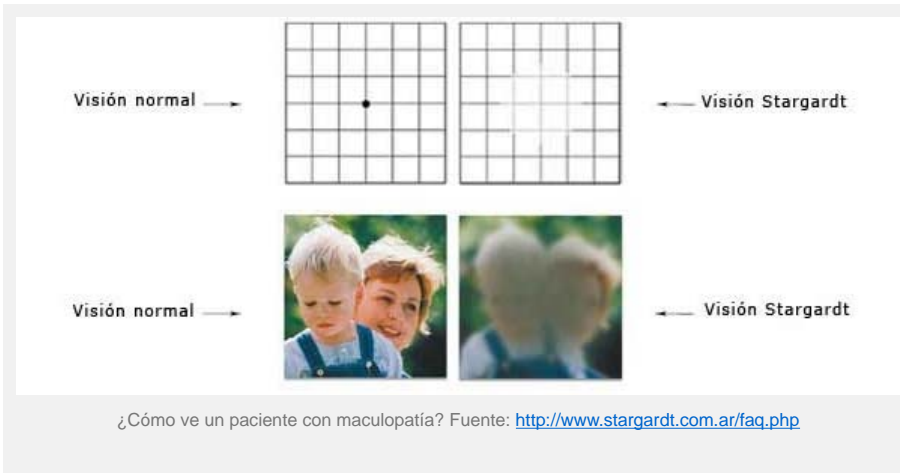


El mal funcionamiento del gen ABCA4 conduce al depósito de lipofusina y a la atrofia del RPE seguido de la degeneración de los fotorreceptores, sobre todo en la zona de la mácula, provocando una pérdida de la visión central.

Actualmente no hay ningún tratamiento que pueda prevenir o revertir la pérdida de visión en la enfermedad de Stargardt. No obstante, los pacientes pueden beneficiarse de ayudas a la baja visión y hacer rehabilitación en el aprendizaje de la visión paracentral y periférica.

Es necesario advertir que una adecuada fotoprotección puede retrasar la pérdida de la visión, y recordar que también está en estudio el beneficio de diferentes suplementos nutricionales que parecen mostrar beneficios al

frenar el proceso degenerativo de la retina.



Venga, nos animamos y vamos a hablar ahora sobre **diferentes opciones terapéuticas** sobre las que actualmente se está investigando!

1.- TERAPIAS FARMACOLOGICAS

Aunque actualmente aún hay aspectos fisiopatológicos en la enfermedad de Stargardt que no se conocen, parece claro que la lesión y muerte de las células del epitelio pigmentario y de los fotorreceptores viene dado por el acúmulo de lipofuscina (compuesto formado por dímeros de la vitamina A: A2E).

Por tanto, los tratamientos farmacológicos que actualmente se están planteando tienen como objetivo reducir los depósitos de lipofuscina mediante diferentes mecanismos de actuación.

Están en estudio cuatro moléculas:

a) **ALK-001** ([Alkeus Pharmaceuticals](#)).- su funcionamiento consiste en disminuir la velocidad de dimerización de la vitamina A que se produce durante el ciclo de la visión, minimizando, por tanto, la creación de A2E y de lipofuscina sin tener efectos adversos sobre el normal funcionamiento de la retina.



Stargardt Disease: Phase 2 Clinical Trial Enrolling Participants in the USA

We are currently enrolling patients who have been diagnosed with Stargardt disease, to participate in a midstage (Phase 2) clinical trial taking place at multiple clinical sites in the United States. If you are interested or know someone who could be interested in participating, please email us at trials@alkeuspharma.com or register your name on our Stargardt registry mailing list.

For the most up to date information about this study, including the list of clinical sites, click on the following link:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02402660>

Actualmente este tratamiento está en ensayo clínico fase II (Identificado ClinicalTrials.gov: [NCT02402660](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02402660)) y se estima que se completará en marzo de 2018.

b) **Fenretinide** (Sirion Therapeutics).- es un derivado sintético de la vitamina A (retinol) que actúa disminuyendo las concentraciones de vitamina A en el ojo desacelerando la biosíntesis de A2E. Se ha estudiado para la DMAE y la atrofia geográfica con buenos resultados.

Retina. 2013 Mar;33(3):498-507. doi: 10.1097/IAE.0b013e318265801d.

Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration.

Mata NL¹, Lichter JB, Vogel R, Han Y, Bui TV, Singerman LJ.

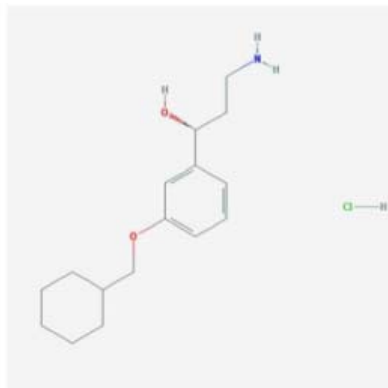
c) **A1120**.- este producto, inicialmente pensado para el tratamiento para la diabetes, tiene un mecanismo de acción similar a Fenretinide y está actualmente en estudios preclínicos.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Jan 7;54(1):85-95. doi: 10.1167/iops.12-10050.

A1120, a nonretinoid RBP4 antagonist, inhibits formation of cytotoxic bisretinoids in the animal model of enhanced retinal lipofuscinogenesis.

Dobri N¹, Qin Q, Kong J, Yamamoto K, Liu Z, Moiseyev G, Ma JX, Allikmets R, Sparrow JR, Petrukhin K.

d) Y hay una cuarta molécula: el **Clorhidrato de Emixustato** que ha sido recientemente declarado medicamento huérfano por la FDA y del cual podéis leer más información en este mismo blog clicando [aquí](#).



C₁₆H₂₆ClNO₂.

2.- TERAPIAS GENICAS

El objetivo de este tipo de tratamientos es introducir un gen ABCA4 funcional en la retina que permita que el ciclo visual se desarrolle con normalidad y frene la progresión de la enfermedad.



Dado el gran tamaño el gen ABCA4 (cerca de 7 kb) la tendencia actual es utilizar estrategias con dobles vectores víricos, con lentivirus o con vectores no virales, ya que el tamaño del gen es demasiado grande para poder utilizar los vectores convencionales.

La forma de administración sería mediante inyecciones intravítreas o subretinianas.



StarGen™ (Oxford Biomedica, Sanofi) utiliza un lentivirus como vector transportador del gen ABCA4 para el tratamiento de la enfermedad de Stargardt con el objetivo de restaurar la función de los fotorreceptores y prevenir la pérdida de visión.



El método de administración es mediante terapia génica subretiniana.



Resultados favorable en estudios realizados en animales han permitido el inicio de un ensayo clínico fase I/II en pacientes con Stargardt (Identificador de [ClinicalTrials.gov: NCT01367444](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01367444)); en este ensayo, que se inició en junio de 2011 y se prevé que se complete en diciembre de este año 2017, han participado 46 pacientes.

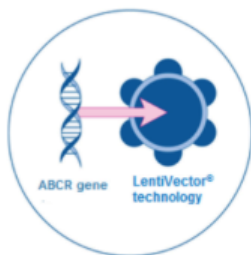
SAR 422459

A gene-based therapy for the treatment of Stargardt disease.

Licensed to Sanofi. Phase I/IIa trial ongoing

Our approach

SAR 422459 uses the Company's LentiVector® platform technology to deliver a corrected version of the ABCR gene. A single administration of the product directly to the retina could provide long-term or potentially permanent correction. SAR 422459 aims to preserve vision by inserting healthy ABCR gene into retina.



Hay otro estudio clínico en marcha, fase I / II , que comenzó en diciembre de 2012 y que se estima que terminará en 2032 (Identificador de [ClinicalTrials.gov: NCT01736592](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01736592)), que tiene como objetivo examinar la seguridad a largo plazo, la tolerabilidad y la actividad biológica de StarGen™ en pacientes con Stargardt durante un período de 20 años.

Otro tipo de métodos basados en la terapia génica pero utilizando vectores no víricos están en estudio.

3.- **TERAPIAS CON STEM-CELL (O CELULAS MADRE)**

Dado que en la enfermedad de Stargardt la patogénesis de la lesión se sitúa en el epitelio pigmentario, el objetivo del tratamiento con stem-cell sería regenerar las células de esta parte de la retina y así evitar la pérdida de visión en los pacientes.

Las stem-cell pueden proceder de varias fuentes: de origen embrionario (hESCs) y de stem-cell adultas (iPSCs).

Ensayos clínicos en fase I/II de trasplante subretiniano de **hESCs – RPE** en pacientes con Stargardt (Identificador ClinicalTrials.gov: [NCT01345006](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01345006)/[NCT01469832](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01469832).) mostraron resultados esperanzadores aunque son necesarios más estudios para verificar la eficacia y la seguridad del tratamiento, mejorar la metodología y minimizar los efectos adversos derivados de la inmunosupresión que precisan los pacientes receptores del trasplante.

Actualmente hay dos ensayo en curso que pretenden evaluar la seguridad y la tolerancia a largo plazo de los pacientes con Stargardt transplantados (Identificador ClinicalTrials.gov: [NCT02445612](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02445612) / [NCT02941991](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02941991) , [Astellas Instituto de Medicina Regenerativa](https://www.astellas.com)).



Astellas Institute for Regenerative Medicine

No obstante, es necesario realizar en un futuro estudios multicéntricos randomizados para poder evaluar el potencial que presenta el trasplante subretiniano de hESCs-RPE en la mejora de la visión de los pacientes con enfermedad de Stargardt y de otras distrofias de retina.

Resumiendo

Aunque actualmente no existe ningún tratamiento efectivo para los pacientes con enfermedad de Stargardt, se puede decir que se están desarrollando diferentes aproximaciones terapéuticas muchas de ellas ya en proceso de ensayo clínico lo cual nos sitúa más cerca de encontrar un tratamiento que sea efectivo y evite la pérdida de visión en los centenares de niños y jóvenes que se diagnostican cada año de esta enfermedad.

Agradecimiento a Ron A. Adelman por facilitarme el artículo.

**Comparteix:**

Sigues el primer a dir m'agrada

**Quant a mcreusv**

Mare de tres fills, pediatra amb interès en eines TIC, especialment adreçades a nens amb baixa visió, i humanista de vocació.

[Mostra totes les entrades de mcreusv →](#)

Aquesta entrada s'ha publicat en [enfermedad de Stargardt](#) i etiquetada amb [Investigacion](#), [Medicina regenerativa](#), [terapia génica](#), [Tratamiento farmacologico](#). Afegiu a les adreces d'interès l'[enllaç permanent](#).

Ped-Retina

Crea un lloc web gratuït o un blog a Wordpress.com.