

VISIÓN

Nº 37 2º Semestre 2010

lucha contra la ceguera

ACTUALIDAD

- 86º Congreso de la S.E.O.
- Proteínas CRB

ENTREVISTA

- Paola Bovolenta



ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

- Sfrp1: una molécula candidata para frenar la degeneración de la retina
- ¿Que es el síndrome de USHER?



Sumario

EDITA: FARPE, Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España
Montera 24, 4º J - 28013 Madrid
Tel: 915320707 Fax: 915222118
e-mail: federacionfarpe@gmail.com

DIRECTOR
Francisco Rodríguez Antelo

REDACCIÓN
Lili Quintana. Periodista

FOTO DE PORTADA
Laboratorio del grupo de investigación. *Regulación de la morfogénesis del sistema nervioso en vertebrados*, dirigido por Paola Bovolenta. Instituto Cajal. CSIC.

Colaboran en este número
Francisco Rodríguez. *Director revista Visión*. Elsa Cisneros y Paola Bovolenta. *Instituto Cajal*. José M. Millán. *Unidad de Genética, Hospital Universitario La Fe y CIBERER, Valencia*. Teresa Jaijo, Gema García-García, María José Aparisi, Regina Rodrigo, Elena Aller. *Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y CIBERER, Valencia*

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

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

4. ACTUALIDAD

- 4. 86º Congreso de la S.E.O.
- 8. Del desamparo a la esperanza

11. ENTREVISTA

- 11. Entrevista a la doctora Paola Bovolenta Nicolao

15. ARTÍCULO CIENTÍFICO

- 15. Estudio *in vitro* e *in vivo* de las proteínas crb y sus proteínas asociadas, implicadas en RP en la retina de mamíferos
- 23. Sfrp1: una molécula candidata para frenar la degeneración de la retina
- 28. ¿Que es el síndrome de USHER?

31. ASOCIACIONES

- 31. Asturias
- 32. Cataluña
- 33. Canarias
- 35. Castilla-La Mancha
- 36. Castilla y León
- 37. Comunidad Valencia
- 38. Gipuzkoa

41. CARTA A LUIS BERROCAL BALANZA

42. DIRECTORIO



ÍNDICE DE ANUNCIANTES

Eurocanarias Oftalmológica 34
Baja Visión, Ángel Barañano Contraportada

Se hace camino al andar

Francisco Rodríguez. Director revista *Visión*

Tal y como se anunciaba en el anterior número de esta revista, un nuevo equipo ha entrado a gestionar FARPE y FUNDALUCE y como no puede ser de otra manera, apoyándose en las sólidas bases dejadas por el anterior equipo, va a ir desarrollando su propia impronta, poco a poco, sin brusquedades, siempre con la idea clara de mejorar lo ya de por sí bueno.

Los cambios se van a empezar a notar desde este mismo momento en nuestra revista, en la revista *Visión*, de la que ya se cumple el número 37. De momento, tan sólo es un cambio de aspecto que esperamos resulte del agrado de todos, un aspecto actualizado a lo que es hoy en día el mundo de la comunicación escrita pero, con el tiempo, se quiere conseguir que sus contenidos sean más dinámicos con el fin de que la lectura resulte más agradable a todos los potenciales lectores.

Visión es la ventana que FUNDALUCE tiene para constituirse en algo real y palpable para todos los afectados por enfermedades heredo degenerativas de la retina y una de sus prioridades es fomentar la investigación. *Visión* no puede por tanto, renunciar a la inclusión de artículos científicos, máxime sabiendo que también hay un gran número de profesionales de la investigación y la medicina que nos siguen y que se ponen al día gracias a artículos que despiertan su interés por su rigor y novedad. Sin embargo, esto no implica que no se haga un esfuerzo por acercar la ciencia a todos los afectados, independientemente de su nivel de conocimientos.

También se pretende mostrar que los investigadores no son entes lejanos e inalcanzables, sino que necesitan de nuestro apoyo moral y material. En este sentido se va a intentar mostrar su lado más humano, para que los veamos como algo más cercano y no tan sólo como esas personas que nos han de procurar una cura, a ser posible cuanto antes.

Pero no todo va a ser ciencia e investigación, ni mucho menos, se abordarán temas de interés común y nunca se va a renunciar al espacio asociativo ni a informar a todos de la gestión de F.A.R.P.E., de los pasos que se dan para conseguir los objetivos de nuestra Federación.

Es nuestra intención mantener un contacto directo con el lector y para ello se va a requerir de su colaboración. Así, como primera idea que lanzamos, queremos crear un espacio donde los lectores nos cuenten en primera persona anécdotas divertidas en las que se hayan visto inmersos a causa de la enfermedad. Sin duda, será una forma de dibujar una sonrisa en el rostro de muchos al tiempo que quedará patente que existen diversas formas de afrontar las contrariedades de la vida y que a todos nos ocurren cosas que no han de llevarnos al aislamiento e incluso al rencor. Será una vertiente lúdica de la revista que queremos potenciar, para ello, desde ahora mismo, ponemos a su disposición, para esta idea y para lo que estime oportuno, el correo electrónico farpe.secretaria@gmail.com. Este anecdotario se irá incluyendo en función de las colaboraciones que recibamos y de las necesidades de la revista, aunque la intención es crear un espacio permanente.

Finalmente, serás tú, atento lector, el que dé su veredicto a nuestro trabajo y para que sea positivo, pondremos todo nuestro empeño.

NOTICIAS

Firma del contrato. Premio FUNDALUCE de ayudas a la Investigación 2009

El 25 de septiembre se llevó a cabo en las dependencias del Instituto Cajal del C.S.I.C. en Madrid, la firma oficial del contrato por el cual FUNDALUCE subvenciona el proyecto de la Dra. Paola Bovolenta, *Evaluación de las Secreted Frizzled Related Proteins (SFRPS) como posibles dianas terapéuticas en las distrofias hereditarias de retina*, por un total de 90.000 euros durante un periodo de 3 años,

según la convocatoria de Ayudas a la Investigación FUNDALUCE 2009.

Se aprovechó el evento para trazar las líneas maestras del acto de entrega del mencionado premio en las instalaciones del Instituto Cajal, acto en el que se espera contar con destacadas figuras de la investigación en España.





De izquierda a derecha dr. Juan Donate, dra. Elvira Martín, D. Germán López, dra. Carmen Ayuso y dr. José M^a Millán.

FARPE y FUNDALUCE, presentes en el 86º Congreso de la S.E.O.

Lili Quintana. Periodista

La FARPE (Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España) y FUNDALUCE (Fundación Lucha Contra la Ceguera), han estado presentes en el 86 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, que se celebró en el Palacio de Congresos de Madrid del 22 al 25 de septiembre de 2010 y en el que se dieron cita más de 2.000 oftalmólogos de todo el mundo. Durante el Congreso se organizó el Simposio: *Situación actual de las distrofias hereditarias de retina: diagnóstico genético, clínico y terapéutico*, que tuvo como moderadora a la doctora Carmen Ayuso García, subdirectora de Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, con la participación de profesionales relevantes del ámbito clínico, como los doctores Juan Donate, José María Millán y Elvira Martín, quienes abordaron importantes temas científicos en representación de ambas organizaciones.

“El objetivo era difundir entre los profesionales los avances en el campo de la visión, así como las posibilidades técnicas y diagnósticas presentes y futuras. De este modo, se consigue que exista una mayor sensibilización ante los pacientes con distrofias de retina (DR) en el campo de la oftalmología, permitiendo que su atención sea más adecuada y puedan ir incorporando las ventajas de los nuevos diagnósticos y de las ayudas visuales en el presente y de la prevención y tratamientos futuros cuando éstos lleguen”, apuntó la doctora Carmen Ayuso, al referirse al Simposio.

“La ponencia del doctor Millán puso de manifiesto que existe actualmente una investigación intensa en el campo terapéutico que permitirá la incorporación futura de tratamientos para estas patologías”, resalta Ayuso. “Su desarrollo es desigual, pero ya existen terapias que se están experimentando en humanos (ensayos clínicos en fase II y III) que permiten albergar esperanzas en el futuro próximo”, aseguró la moderadora del Simposio.

Sobre la presencia de España en el Congreso, la doctora Carmen Ayuso opina que la participación española en la investigación de la DR ha sido siempre relevante y de calidad, tanto en el campo más básico como en el aplicado. “La participación de nuestros investigadores en equipos y redes internacionales permite asegurar una rápida incorporación de cualquier avance futuro que pudiera producirse en nuestro u otros países a la práctica clínica”, añadió.

Valoraciones de los profesionales del Simposio

El doctor José María Millán, genetista del Hospital Universitario de La Fe de Valencia, intervino sobre *Aspectos genéticos, clínicos y terapéuticos*. Expuso básicamente la elevada heterogeneidad genética y clínica de las distrofias de retina, con más de 40 genes identificados y, posiblemente muchos más por identificar. “Esta heterogeneidad plantea enormes problemas para el diagnóstico clínico y genético de cada paciente, y pone de manifiesto la necesidad de establecer sinergias entre oftalmólogos y genetistas para avanzar en este sentido. Actualmente se está investigando en la creación de herramientas moleculares que agilicen el diagnóstico genético de estas enfermedades, como son los microchips de ADN o la secuenciación masiva”, afirmó el doctor

Millán, quien también destacó los avances que se han producido en cuanto a la terapia de estas enfermedades, mencionando los adelantos que han tenido lugar en cuanto a la terapia farmacológica, terapia génica y terapia celular (células madre).

Así mismo, la doctora Elvira Martín, en representación de la ONCE de Madrid, presentó la ponencia: *Tratamiento funcional del déficit visual*. La especialista en rehabilitación visual consideró oportuno profundizar en el tratamiento funcional de las distrofias de retina, es decir, “qué se puede hacer por estos enfermos para que usen mejor el resto de la visión”. Hizo referencia a las ayudas técnicas que se pueden utilizar según el tipo de distrofia de retina que se padezca, en cuanto al déficit de agudeza visual y campo visual.

La doctora Martín es asesora oftalmológica de la Dirección General de la ONCE. Esta Organización colabora con proyectos de investigación en el área de enfermedades oftalmológicas que provocan ceguera y realiza programas de rehabilitación integral para sus afiliados para que puedan optimizar su visión y aprendan a manejarse en todas las actividades de su vida. También ofrece la posibilidad de realización de estudios genéticos. “El principal reto al que nos enfrentamos es continuar trabajando en todas las líneas de diagnóstico abiertas actualmente y por la que vamos pudiendo diagnosticar a los pacientes con métodos cada vez menos agresivos pero más exactos de valoración. La asistencia al Congreso ha sido muy buena, ya que la organización consiguió traer a profesionales de primera línea”, afirmó la doctora Martín.

Por su parte, el doctor Juan Donate López, del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, centró su exposición en lo que el oftalmólogo clínico ha de hacer, ante las enfermedades hereditarias de la retina. La práctica en la consulta diaria es muy diferente de la vida en un laboratorio, pero tiene también su metodología y conocerla hace que los conocimientos del investigador se aprovechen al máximo, más aún en enfermedades donde las opciones que tenemos en nuestras manos son escasas, pero no nulas”, apuntó el doctor Donate.

“Considero que el Congreso anual de la Sociedad Española de Oftalmología es el punto de partida del curso asistencial y científico. Es importante hacer una puesta en común de criterios, indicaciones y conocimiento de novedades para

poder ofrecer una asistencia de calidad. Tanto el clínico como el investigador, han de pasar a limpio todo lo que recopilan durante el año. Son muchos las líneas de actuación y un congreso como el que se celebra en España sirve para hacer un buen resumen de ellas”, valoró el galeno Juan Donate.

Pinceladas del Congreso

Durante el Congreso de Madrid se abordaron también temas como las posibilidades de las córneas artificiales en pacientes con baja visión, las lentes intraoculares, las nuevas técnicas quirúrgicas no invasivas y los fármacos en investigación para lesiones maculares. Al evento asistieron expertos procedentes de Estados Unidos, Sudamérica, Europa, Norte de África y Oriente Medio, entre otros. Además de las interesantes y novedosas ponencias de los médicos españoles, se escucharon las exposiciones de algunos de los expertos más prestigio-

sos del mundo en su campo, como el director médico del Retina Research Center, en Austin (Estados Unidos), el doctor Brian B. Berger; el catedrático de Oftalmología de la Universidad de Miami (Estados Unidos), Eduardo Alfonso y Norbet Pfeiffer, de la Universidad de Mainz (Alemania).

De la agenda, destacaron, la ponencia oficial sobre patología y cirugía macular, la mesa redonda sobre protocolos en neurooftalmología, la comunicación sobre trasplantes del endotelio corneal, y las conferencias de invitados especiales de Argentina, Estados Unidos y Alemania, quienes informaron sobre la vanguardia en queratoplastias y queratoprótesis, glaucoma, retinopatías y tumores uveales.

Durante el Congreso también tuvieron lugar las reuniones de la Sociedad Española de Estrabología, la Sociedad Española de Glaucoma, la Sociedad Ergo oftalmológica del Club de Neurooftalmología y del Grupo de Historia y Humanidades de



Oftalmología, así como las Jornadas Nacionales de Oftalmología Pediátrica.

El programa oficial incluyó alrededor de 28 simposios, 21 comunicaciones de investigación, 37 cursos, 47 comunicaciones libres, 90 casos clínicos comentados y 225 comunicaciones en panel. En este abanico de actividades, se abordaron diversos temas relacionados con la oftalmología, como el deporte, la conducción y la literatura y hasta una exposición de arte a partir de fotografías del ojo, Oftalmoarte.

Lucha contra la enfermedad

La retinosis pigmentaria (RP) es una enfermedad ocular de carácter degenerativo y hereditario que produce una grave disminución de la capacidad visual, y que en muchos casos conduce a la ceguera. Aunque se nace con la enfermedad, es raro que se manifieste antes de la adolescencia. La persona afectada no es consciente de su enfermedad hasta que ésta se encuentra en fases avanzadas. Los síntomas más frecuentes son ceguera nocturna, campo de visión limitado y deslumbramiento. Los defectos de visión que produce la retinosis pigmentaria inciden más en los desplazamientos que en la realización de otras tareas de la vida cotidiana, afecta fundamentalmente a la orientación y a la movilidad.

Se calcula que en el mundo existen alrededor de seis millones de personas afectadas por enfermedades hereditarias de la retina. En España, el número de afectados alcanza a unas 40.000 personas. Lamentablemente, las patologías conducen, con más o menos rapidez, a la ceguera y, actualmente, no hay ninguna manera de curar ni de detener su evolución.

Desde la FARPE (Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España) se aboga por la necesidad de poner en marcha un protocolo de distrofias de retina, homologado a nivel autonómico y estatal, así como acorde con la complejidad y heterogeneidad genética y clínica que caracteriza a estas enfermedades, que facilite su diagnóstico y seguimiento.

A través de sus más de veinte años de labor incansable, FARPE ha ido conociendo la realidad de las enfermedades de distrofias de retina en España, por lo que está comprometida en distintas acciones, como diagnosticar y clasificar bien a los afectados y a sus familias. Caracterizar genéticamente a las familias afectadas. Disponer de

un protocolo en las distrofias de retina. un banco de retinas y ADN que impulse a los investigadores a seguir trabajando en estas patologías. Promocionar la investigación biomédica mediante la información, haciendo partícipe a la sociedad de la importancia de la investigación como fuente de prosperidad. Y fomentar la implantación de las nuevas tecnologías, como los microarrays (microchips de diagnóstico), que podrían ser muy útiles para todas las familias afectadas

Además, FARPE elabora cada año un manifiesto coincidiendo con el Día Mundial de la Retinosis Pigmentaria para sensibilizar no sólo a los afectados sino también a los profesionales implicados con esta enfermedad.

FARPE lleva casi veintitrés años promoviendo la investigación medicocientífica, favoreciendo la captación de recursos, la cooperación entre los distintos grupos de investigación e impulsando la asistencia sanitaria a los afectados. A través de, su Fundación, FUNDALUCE organiza anualmente jornadas científicas donde se reconoce la labor que se lleva a cabo a favor de la promoción, motivación, divulgación de la investigación y de los avances científicos.

Cada año, el patronato de FUNDALUCE, con el consenso de la Federación y la aprobación de la Asamblea General, se encarga de conceder ayudas a través del Fondo de Investigación, previa evaluación del Ministerio de Educación, a los proyectos en función de su prioridad, magnitud y méritos de los investigadores.

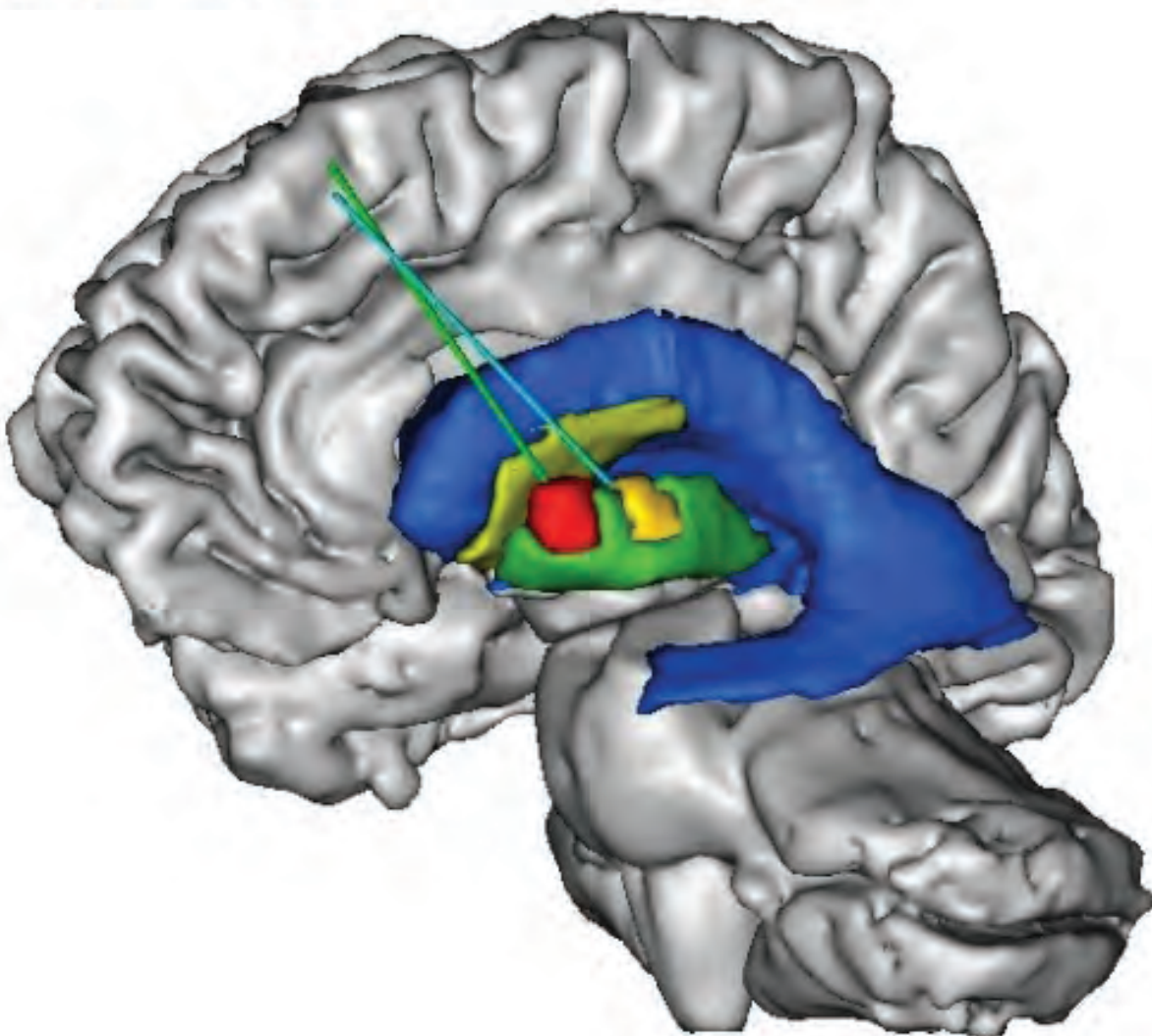
Este año fue premiado el proyecto *Evaluación de las Secreted Frizzled Related Proteins (SFRPS) como posibles dianas terapéuticas en las distrofias hereditarias de retina* presentado por la doctora Paola Bovolenta del Departamento de Neurobiología Molecular, Celular y del Desarrollo del Instituto Ramón y Cajal, dependiente del C.S.I.C. y del CIBERER. Investigaciones Científicas de Madrid lidera el grupo de investigación que realizará el proyecto en los próximos tres años.

Con este proyecto se plantea estudiar en papel concreto de determinadas moléculas en modelos murinos de degeneraciones retinianas con el fin de determinar si estas moléculas pueden ser dianas adecuadas para el desarrollo, en un futuro cercano, de estrategias terapéuticas capaces de frenar la degeneración retiniana independientemente de su origen primario.

Del desamparo a la esperanza

Lili Quintana. Periodista

A los afectados por enfermedades raras se les ha abierto una nueva puerta a la esperanza con la creación, desde hace un año, del Registro de Enfermedades Raras, perteneciente al Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III. El Registro es un instrumento muy útil para la planificación sanitaria y, especialmente, para la investigación de las enfermedades raras (ER) y pretende servir de registro específico de cada una de estas enfermedades.



“**H**a pasado un año desde que comenzamos con mucha ilusión y con no pocas dificultades y durante el que hemos ido aprendiendo y mejorando. Los resultados empiezan a verse poco a poco. Sin embargo, para que el Registro llegue a ser lo que debe de ser, es imprescindible la colaboración de los pacientes, y nosotros no lo podemos lograr sin la inestimable ayuda de todas las asociaciones, médicos e investigadores con los que el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras está trabajando”, afirma Ángela Almansa, responsable técnica del Registro de Enfermedades Raras.

Es necesario divulgar el surgimiento de este nuevo recurso y la utilidad que reporta a la sociedad. “Está en manos de todos la posibilidad de comunicar a los pacientes la existencia del Registro y de facilitarles la información necesaria para que puedan solicitar su inscripción en él o para que puedan ponerse en contacto con nosotros para que les aclaremos cualquier duda o incluso les ayudemos a inscribirse”, apunta Almansa.

Una enfermedad rara es la que tiene una baja frecuencia o aparece esporádicamente en la población. Para ser considerada rara, cada enfermedad específica sólo puede afectar a un número limitado de la población total. En estos momentos, la prevalencia es de 5 casos por cada 10.000 personas. A partir de este baremo, se considera una enfermedad de baja prevalencia, pero no rara. Los pacientes y las asociaciones que apoyan a los

afectados, manifiestan que esto le puede ocurrir a cualquiera en cualquier etapa de la vida. Un día puede debutar, no es extraño padecer una enfermedad rara. La sociedad y las instituciones no pueden permanecer indiferentes ante el sufrimiento de estas personas.

Desde el punto de vista médico, las enfermedades raras están caracterizadas por el gran número y la amplia diversidad de desórdenes y síntomas, que varía no sólo de una enfermedad a otra, sino también dentro de la misma enfermedad. Incluso, existe una gran diversidad de subtipos de la misma enfermedad.

Se estima que existen en la actualidad más de 7.000 enfermedades raras distintas, que afectan a las personas que la padecen en sus capacidades físicas, habilidades mentales y en sus cualidades sensoriales y de comportamiento. En un solo afectado pueden coincidir minusvalías múltiples. En España existen más de tres millones de personas afectadas por ER.

En su mayor parte, estas enfermedades son crónicas y degenerativas. Se considera que más del 65 por ciento de estas patologías son graves e invalidantes y se caracterizan por:

Un comienzo precoz, dos de cada tres aparecen antes de los dos años. Uno de cada cinco enfermos padecen dolores crónicos. El desarrollo de déficit motor, sensorial o intelectual en la mitad de los casos y originan una discapacidad de la autonomía, en uno de cada tres casos. El pronóstico vital está en juego en casi la mitad de los casos, ya que a las enfermedades raras se les puede atribuir el 35 por ciento de las muertes antes de que transcurra un año.

Además de tener que sufrir innumerables síntomas, los afectados se enfrentan a otros muchos retos de supervivencia, como la dificultad del médico para diagnosticar una enfermedad rara. La baja prevalencia de estas enfermedades hace que los profesionales carezcan de experiencia por no haber conocido ningún otro caso con anterioridad. El inicio del problema es la urgencia que sufren los afectados por conocer el diagnóstico y enfocar su tratamiento. Ante la dificultad de diagnosticar, el médico, tiende a derivar a otros colegas. Muchas veces no conoce si existen centros que puedan orientarles. Es por ello que FEDER (Fundación Española de Enfermedades Raras) insiste en la importancia de mantener un plan de acción conjunta en los planos autonómico, na-



cional y europeo, equilibrándose así el acceso a la información, a los tratamientos, a los cuidados y al apoyo para las personas con ER y a sus familias.

FEDER nació en 1999 y es una asociación sin ánimo de lucro que se solidariza con todos aquellos que sufren una situación de desamparo y abandono, tanto por parte de las instituciones públicas como de la industria farmacéutica. La Federación aglutina a las asociaciones que se han venido creando a lo largo de todo el país por los afectados de enfermedades raras.

Tanto el paciente con una enfermedad rara, como su familia, corren un grave riesgo de aislarse socialmente. Dejan de participar en la vida social y los amigos no saben muy bien cómo reaccionar ante el enfermo, a veces ocurre que les resulta incómoda la relación y disminuyen los contactos. Pero, en la mayoría de las ocasiones, la carga de los cuidados ocupa tanto tiempo a la familia, que no pueden corresponder al entorno como lo venían haciendo anteriormente. El resultado es que cuando la familia necesita más contacto, tiende al aislamiento social. La familia y el enfermo necesitan apoyo emocional, que se le informe con claridad sobre el curso de la enfermedad, así como ayuda material: limpieza de la casa, cuidado de los hijos, a veces del propio enfermo, compras, comida, transporte, gestiones ante el sistema sanitario y otras instituciones. Comprometida con esta problemática, FEDER desempeña un papel muy importante como la organización que integra a los pacientes con ER. La Federación lleva a cabo una

estrategia global para asumir el reto de equiparar los derechos de los afectados por estas dolencias a los del resto de los afectados por enfermedades comunes.

Otro caballo de batalla para los que padecen ER y quienes les apoyan, está relacionada con los medicamentos huérfanos, aquellos destinados a enfermedades graves y poco frecuentes. Hay que concretar mayores medidas que garanticen el desarrollo y acceso a estos medicamentos. Se debe incentivar a la industria farmacéutica para que realice inversiones para la investigación de este tipo de fármacos.

Ángela Almansa recuerda que aquellos que no puedan inscribirse en el Registro de Enfermedades Raras a través de la página web: www.registroraras.isciii.es, donde puede llenar la ficha con sus datos protegidos, también pueden hacerlo por correo postal. El Registro enviará toda la documentación, que luego los afectados devolverán por Correos. Además, se pueden poner en contacto con Ángela a través del teléfono 918222050 y el correo electrónico: aalmansa@isciii.es.

“Quiero destacar la acogida positiva que ha tenido en algunas asociaciones la sugerencia de ayudar a los afectados a inscribirse y luego reenviarnos toda la documentación. Es una iniciativa que está teniendo mucho éxito. Tenemos que hacer todo lo que esté a nuestro alcance para que todas las personas con ER conozcan el Registro y tengan la oportunidad de inscribirse”, finaliza Ángela Almansa, responsable técnica del Registro.



PROFESORA DE INVESTIGACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE NEUROBIOLOGÍA DEL
DESARROLLO DEL INSTITUTO CAJAL (CSIC)



Paola Bovolenta Nicolao

Lili Quintana. Periodista

FUNDALUCE (Fundación Lucha Contra la Ceguera) y la Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España (FARPE), resolvieron su convocatoria de ayudas de 90.000 euros para la investigación en retina sobre el conocimiento de las vías de señalización de la muerte celular al grupo de investigación dirigido por la doctora Paola Bovolenta del Centro de Investigaciones Científicas de Madrid

La convocatoria de ayudas de FUNDALUCE dedicada a Proyectos de Investigación sobre posibles estrategias terapéuticas concretas en el campo de la Retinosis Pigmentaria recayó en el proyecto: "Evaluación de las *Secreted Frizzled Related Proteins* (SFRPS) como posibles dianas terapéuticas en las distrofias hereditarias de retinas", presentado por la doctora Bovolenta.

Paola Bovolenta (Venecia, 1957), es Licenciada con Grado en Biología por la Universidad de Florencia (1981), Doctora en Biología por la Universidad de Nueva York (1986) y posee numerosos títulos, diplomas y cursos de especialización, como el *Master in Science*, Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York (1984); curso de Neurobiología del desarrollo, *Cold Spring Harbour*, Nueva York (1984). Desde sus inicios, ha desarrollado una amplia actividad investigadora en campos de la farmacología, neurociencia y biología celular. En farmacología ha investigado sobre síntesis de prostaglandinas. En neurociencias, sobre el desarrollo de los astrocitos, morfología de los conos de crecimiento, mecanismos de guía axonal, mecanismos de diferenciación

neuronales, regeneración en el SNC de mamíferos, desarrollo del sistema nervioso central y desarrollo y morfogénesis temprana de los vertebrados. En biología celular ha realizado estudios sobre linaje celular, purificación y mecanismo de acción de los proteoglicanos, guía axonal y diferenciación celular. Ha llevado a cabo varias tesis doctorales, tanto en España como en el extranjero. Comprometida con proyectos de investigación relacionados con el ojo de vertebrados, patología genética y ocular, distrofias y neurodegeneración de la retina y sus distrofias hereditarias, entre muchos otros. Sus numerosos trabajos científicos, presentados en congresos nacionales e internacionales, han sido publicados con éxito. Se le han otorgado premios, condecoraciones y otros méritos de carácter científico, académico o técnico. En el mundo científico se le conoce, además, como conferenciante y por su participación en tribunales de tesis. Pertenece a varias sociedades científicas, como la Sociedad Española de Neurociencias, Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, Society for Neuroscience, es socia fundadora de la Sociedad Española de Biología

del Desarrollo y miembro de la junta directiva desde 2004. La doctora Bovolenta es evaluadora para prestigiosas publicaciones científicas de habla inglesa. Tiene registrada una patente sobre el efecto mitógeno de *Sonic hedgehog* (Shh) sobre precursores de oligodendrocitos y su uso en enfermedades desmielinizantes (2006). Se trata de algunas de las principales actividades de su abultado *currículum vitae*. Actualmente, la doctora Paola Bovolenta ocupa el cargo de Profesora de Investigación en el Departamento de Neurobiología del Desarrollo del Instituto Cajal (CSIC).

FUNDALUCE realizará un acto público de entrega de la ayuda de investigación a la doctora Paola Bovolenta en Madrid el próximo mes de noviembre. Bovolenta comenta acerca de la importancia de esta ayuda para continuar el trabajo investigador, mientras destaca que el trabajo de investigación es un trabajo en equipo. Le coloca termómetro al estado de los avances alcanzados en el campo de la visión. Una investigadora incansable que sueña también con ser abuela.

1. ¿Qué significa para usted y su equipo haber sido seleccionados para recibir la ayuda para la investigación que otorga FUNDALUCE?

Para empezar, un honor. Sabemos que las ayudas que otorga FUNDALUCE tienen una doble evaluación, científica y de oportunidad. En esta última participan los propios afiliados, ¡saber que contamos con su confianza supone una gran responsabilidad! Desde un punto de vista práctico, es una ayuda importante. Con ella podremos continuar un trabajo que empezamos hace unos pocos años con el apoyo del CIBER de Enfermedades Raras, al cual pertenecemos, y de otras fundaciones privadas (Caixa, Mutua Madrileña, Retina España, ONCE). FUNDALUCE ahora nos permite completar unos estudios en los cuales hemos invertido mucho esfuerzo. Aunque todo el laboratorio participa de una forma u otra, quisiera resaltar en particular a Elsa Cisneros, que disfruta de un contrato del CIBERER en el laboratorio. Ella ha dedicado la mayor parte de su tiempo en empujar este proyecto y a poner a punto las técnicas necesarias para el desarrollo del proyecto. Esperamos que en los próximos dos o tres años podamos recoger los frutos de este trabajo y aportar algo útil para la lucha contra la pérdida visual.

2. ¿En qué consiste su proyecto? ¿Qué puede aportar al campo de la pérdida visual?

La pérdida de visión en muchos casos se debe a la degeneración de los fotorreceptores, las células responsables de captar la información lumínica. Las causas de esta degeneración pueden ser de distinta naturaleza, aunque en la mayoría de los casos son hereditarias. Nuestro proyecto se basa en un hecho ya establecido: con independencia de la causa primaria, la muerte de los fotorreceptores se propaga por toda la retina con unas pautas muy similares. Esto sugiere que las causas primarias convergen en rutas comunes. Si identificamos las componentes de estas rutas, podríamos tener dianas terapéuticas útiles para prevenir o ralentizar la muerte de los fotorreceptores. Según estudios que hemos llevado a cabo en los últimos años, una molécula soluble conocida con el nombre de Sfrp1, podría ser una de estos componentes. De hecho resultados muy recientes apuntan a que esta molécula protege a los fotorreceptores de muerte celular. Con la ayuda de Fundaluce, queremos afianzar estos resultados y determinar en modelos de ratón si aumentar la concentración de Sfrp1 mediante su administración exógena protege los fotorreceptores de muerte celular. De ser así, se podrían pensar abordajes de terapia génica aplicable a gran número de pacientes, independientemente de la mutación genética de la que fueran portadores.

3. ¿Qué le mueve a encaminar muchas de sus investigaciones hacia el ojo de vertebrados y sus patologías?

Casi todos los seres vivos son capaces de captar información lumínica y están dotados de estructuras para ello. El ojo de vertebrados representa una elaboración sofisticada de estas estructuras. Entender cómo ha evolucionado y cómo se forma durante la embriogénesis es fascinante. Además, la retina, el componente principal del ojo, es parte del sistema nervioso, que todavía apenas comprendemos. La relativa simplicidad de la retina ha permitido avanzar mucho en nuestra comprensión de cómo el sistema nervioso se forma y está organizado. Creo que sigue siendo uno de los modelos de mayor utilidad para entender el desarrollo del sistema nervioso y para entender los procesos neurodegenerativos. Lo que aprendemos en la retina seguramente será de utilidad en el estudio de la neurodegeneración. Es muy posi-

ble que haya pautas comunes entre los procesos degenerativos. Lo que aprendemos en retina, tal vez pueda ayudar también a entender otras enfermedades neurodegenerativas. Encontrar soluciones para enfermedades como las distrofias de retina, la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil o el Parkinson, sólo por nombrar algunas, es un gran reto para nuestra sociedad.

4. Según su opinión, ¿en qué momento se encuentran las investigaciones que tratan de ofrecer soluciones a la pérdida visual? ¿En qué lugar se encuentra España?

En un momento muy bueno. Los avances de los últimos años han sido espectaculares. Se está abordando el problema desde muchas perspectivas. Ha habido avances en métodos diagnósticos, identificación de nuevas causas moleculares, hay resultados muy prometedores en terapias génicas; se ha avanzado también en el campo de una posible terapia de reemplazo celular y en el campo de microchip se han conseguido resultados importantes. Ya sé que, a pesar de esto, todavía no hay soluciones adecuadas, pero si seguimos abordando el problema desde múltiples ángulos, estoy segura que colectivamente daremos con la solución. La investigación avanza en saltos cuánticos, y muchos pasos pequeños representan el substrato para pasar de nivel. La secuenciación del genoma humano o la generación de células madre pluripotentes inducidas, representan pasos importantes sobre los cuales construir para poder dar un paso más, del cual sin duda también se beneficiarán los enfermos que padecen pérdida de visión. En cuanto a la investigación en España relacionada con la pérdida de visión, la masa crítica no es muy grande cuando la comparamos a la de otros países europeos. En París, por ejemplo, hay un instituto entero dedicado a la investigación sobre la "Vision" y sus enfermedades. El instituto aúna investigadores básicos y clínicos, lo que facilita el intercambio de puntos de vista. Aunque con otra dimensión, la creación de los CIBER en España ha permitido ese acercamiento. En nuestro caso concreto, el pertenecer al CIBER de Enfermedades Raras, nos brinda la oportunidad de interactuar con otros investigadores básicos y clínicos y esto seguramente revertirá en beneficio del trabajo que desarrollamos.

5. ¿Cuáles son las principales dificultades a las que se enfrentan los científicos e investigadores?

Entiendo que se refiere a las dificultades para ofrecer soluciones al problema de la vista. Tal vez mi respuesta aquí esté condicionada por mi formación como bióloga del desarrollo. El sentido de la visión depende de una compleja maquinaria compuesta de distintas estructuras que se van formando durante el desarrollo del organismo. Este desarrollo es gradual. De unas pocas células vamos construyendo a base de transformaciones graduales las estructuras finales. Cuando un órgano maduro se daña, por ejemplo la retina, y algunas de sus componentes, como por ejemplo los fotorreceptores, se mueren, no sabemos cómo reemplazarlas porque todavía no conocemos todos los pasos que el organismo ha dado para generarlas. Estamos en la misma situación en la cual estaríamos si tuviéramos que reemplazar una pieza muy pequeña de un engranaje complicado con un manual de instrucciones incompleto. Una de nuestras dificultades es esta: todavía no tenemos manual de instrucciones, nos faltan muchos detalles. Con ellos tendremos los elementos para intentar solucionar el problema.

6. ¿Cuáles son las principales enfermedades que afectan la visión? ¿Existen predominios genéticos o hereditarios? ¿Cómo cree que será la visión del futuro?

Hay muchas enfermedades que afectan la visión. Colectivamente, las distrofias de retina, caracterizadas por la degeneración de fotorreceptores, son las más frecuentes. Estas enfermedades tienen una componente hereditaria muy importante. Muchas de las malformaciones congénitas del desarrollo están también ligadas a alteraciones genéticas. Por ejemplo, la microftalmia, la anoftalmia y el coloboma son, en muchos casos, causados por mutaciones o alteraciones en los niveles de expresión de genes claves para el desarrollo del ojo. El trabajo de nuestro laboratorio ha contribuido a identificar algunos de estos genes y seguimos trabajando en ello. En cuanto a la visión del futuro, el ideal para mí es prevenir y llegar a tener los medios para evitar que nadie pierda la vista. El proyecto en el cual estamos trabajando con la ayuda de FUNDALUCE, en su principio, va en esa dirección. No sé si encontraremos la solución al problema pero, por lo menos, esperamos contribuir con información necesaria para avanzar al respecto.

7. ¿Cómo considera que incidirá en los proyectos de investigación científica y médica la adaptación de la universidad al Espacio Europeo de Educación Superior?

Francamente, no lo sé. En general, soy optimista, espero que tenga un impacto positivo. En algunos países europeos, los estudiantes reciben una formación en medicina e investigación en campo biomédico muy buena. El objetivo de la EEES es conseguir una formación similar en todos los países europeos donde la calidad y la movilidad son objetivos prioritarios. Si adoptamos los criterios de los que mejor forman e incrementamos el intercambio entre países con becas/contratos competitivos, seguro que la investigación europea se beneficiará y no tendrá nada que envidiar a otros países que ahora están en la vanguardia, como Estados Unidos, y podrá hacer frente a algunos países orientales, como Japón o Taiwán, que actualmente están apostando muy fuerte por la investigación biomédica.

8. En una vida dedicada a la investigación, ¿se ha dicho alguna vez: lo dejo?

Muchas... ¡¡La última ayer!! Hay momentos frustrantes o muy decepcionantes que cuestionan el esfuerzo y cantidad de trabajo invertido, en estos últimos años los investigadores españoles han vivido muchos. Es normal, creo, preguntarse cómo o por qué seguir. Pero son momentos pasajeros... En realidad, el trabajo de investigación es un trabajo de equipo. En el laboratorio nos animamos unos a otros. Cuando estoy en uno de estos momentos de... lo dejo, pienso en el esfuerzo, dedicación e ilusión que todos los miembros de mi laboratorio ponen a diario, así tengo un motivo para seguir, encontrar soluciones a los problemas y esforzarme aún más.

9. ¿Ha sentido alguna vez la soledad profesional?

Creo que no, o si alguna vez la he sentido, está olvidada. Siempre he podido contar con el apoyo de los miembros de mi grupo, o de colegas con los cuales tengo, además, vínculos de amistad. Mi mayor suerte es tener a mi lado, desde hace más de 26 años, a uno de los científicos que más aprecio. Sé que siempre podré contar por lo menos con él, si alguna vez me encontrara sola.

10. ¿Qué le impulsa a seguir por el camino de la investigación?

Honestamente, ahora ya no sabría especificar. Es

mi camino, lo tomé hace ya muchos años y no me arrepiento. A pesar de los muchos "ya lo dejo", me gusta investigar, me da satisfacción y es una profesión que permite una gran libertad intelectual. En mi campo, además, hay el aliciente añadido de que lo que hagamos pueda tener un impacto, aunque sea pequeño, en la sociedad.

11. ¿Qué siente cuando una persona recupera visión, salud y usted sabe que ha tenido que ver en ello?

Mi trabajo está en el laboratorio, así que tengo poco contacto con los pacientes. Todavía no he pasado por este momento pero, ¡ojala pueda tener esa profunda satisfacción!

12. Con un currículum de vértigo, más de 30 páginas, ¿cómo logra conciliar la vida profesional y familiar?

Lo de vértigo, es relativo; el esencial se podría resumir en mucho menos. De todas formas, siempre he contado con el apoyo de mi marido, siempre hemos compartido todo tipo de tareas. Además, cuando mis hijos eran pequeños, mis suegros en Madrid y mis padres en Italia, normalmente en verano, eran un gran apoyo. Ahora que han crecido un poco, son mis hijos los que ayudan y apoyan.

13. ¿Qué otros proyectos elabora para el futuro?

Creo que mis planes van tomando forma poco a poco. En un futuro próximo me gustaría poder expandir el proyecto que estamos desarrollando con el apoyo de FUNDALUCE ya que tiene muchos aspectos interesantes y prometedores. Pasa lo mismo con otras líneas de investigación del laboratorio. Pero siempre tengo una lucha interna, ya que otra parte de mí me dice que sería mejor concentrar esfuerzos en pocas cosas y ser perseverante. Además, tal vez no sea un buen momento para hacer grandes planes de futuro en investigación. Los recortes presupuestarios inducen, cuando menos, a la prudencia. Desde un punto de vista personal, más que un proyecto de futuro, es un deseo, aunque sé que a largo plazo... ser abuela.

14. ¿Seguirá sumando adeptos a la lucha contra la ceguera?

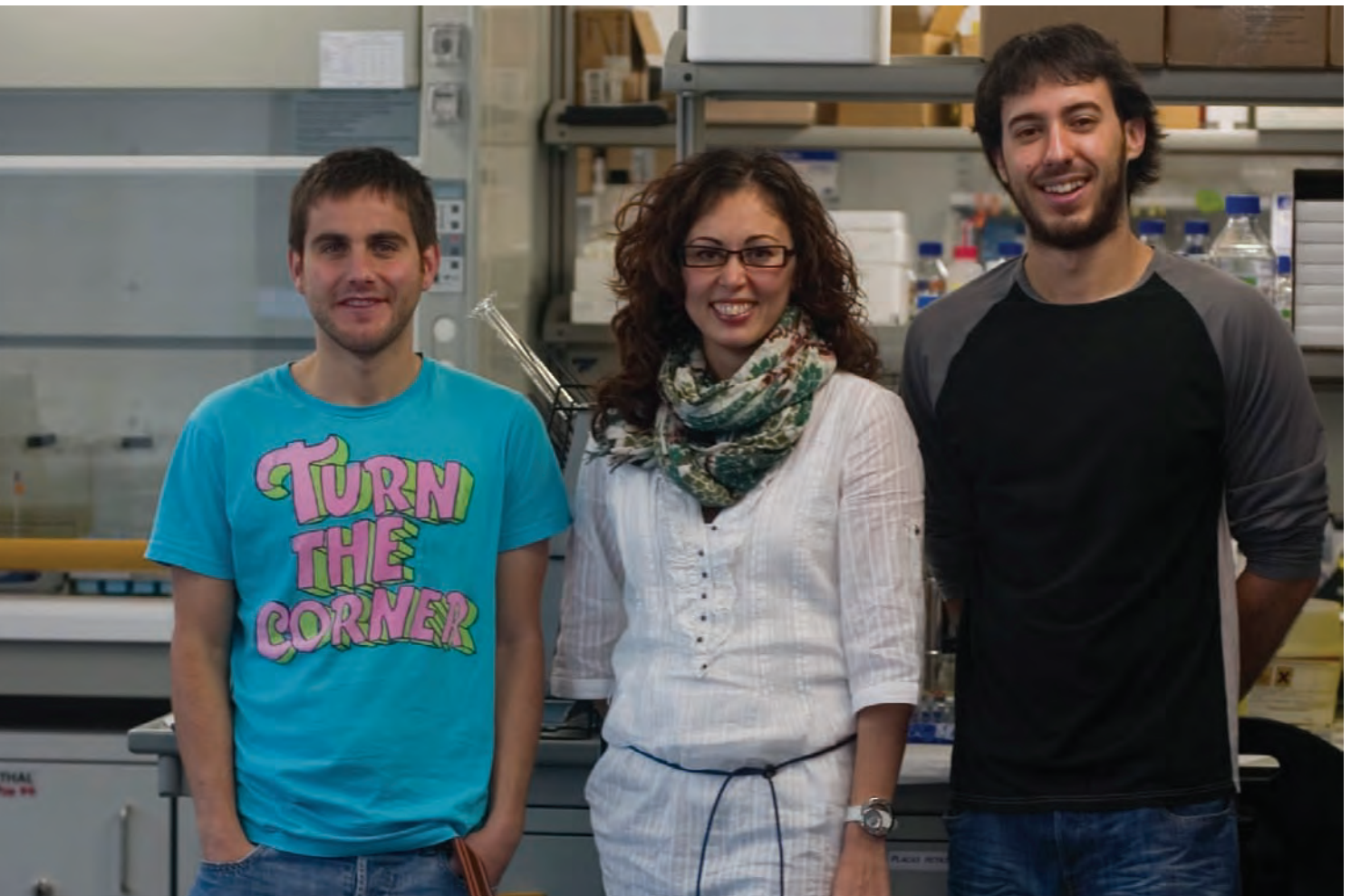
¡Espero que sí!

Estudio *in vitro* e *in vivo* de las proteínas CRB y sus proteínas asociadas, implicadas en RP en la retina de mamíferos

Gracias a la financiación recibida de FUNDALUCE, el Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Alicia Koplowitz, hemos podido realizar en los dos últimos años parte de las investigaciones que presentamos en este artículo.

M^a Concepción Lillo Delgado.

FOTO DEL GRUPO EN LA ACTUALIDAD. A la izquierda, Saúl Herranz Martín, becario de la Junta de Castilla y León y que ha realizado la mayor parte de este trabajo. A la derecha, Antonio Escudero Paniagua, recién incorporado y que ha realizado el recuento de conos en la retina de los mutantes. En el centro, la dra. M^a Concepción Lillo Delgado.



Los objetivos de nuestro trabajo han sido:

- 1) Evaluar y cuantificar la evolución de la degeneración de la retina en un ratón mutante para CRB1 (Crb1rd8), a diferentes edades post-natales.
- 2) Evaluar las características de los fotorreceptores durante el proceso de degeneración retiniana.
- 3) Realizar cultivos primarios de células de Müller obtenidas de retinas de ratón y comprobar su viabilidad.
- 4) Realizar ensayos de transfección de proteínas sanas utilizando un agente novedoso denominado Chariot™ en las células de Müller en cultivo; y en retinas *in vivo* mediante inyecciones intraoculares.

En el hombre, la retinosis pigmentaria y la amaurosis congénita de Leber son dos enfermedades que comparten una serie de característi-

cas comunes, pero también varias divergencias. Entre éstas, cabe destacar que la patología de la retinosis pigmentaria cursa con la degeneración de los fotorreceptores, que puede ocurrir a lo largo de la vida del paciente, pudiendo ser de desarrollo temprano o tardío. La amaurosis congénita de Leber, sin embargo, es un grupo de enfermedades que se caracterizan por la pérdida total de la visión en el primer año de vida del niño. Se cree que está ocasionada por el desarrollo anormal de las células fotorreceptoras en la retina o por su degeneración prematura. Un punto en común es que ambas están ocasionadas por mutaciones en una gran variedad de genes. En el caso de la retinosis pigmentaria se conocen numerosos genes causantes de la enfermedad, de muy diversa naturaleza. Sin embargo, aún hay variantes de la retinosis pigmentaria, un 30%, de la que todavía se desconocen qué genes la causan (Figura 1). En el caso de la amaurosis congénita de Leber, se conoce la existencia de 14 genes implicados en esta enfermedad, y al igual

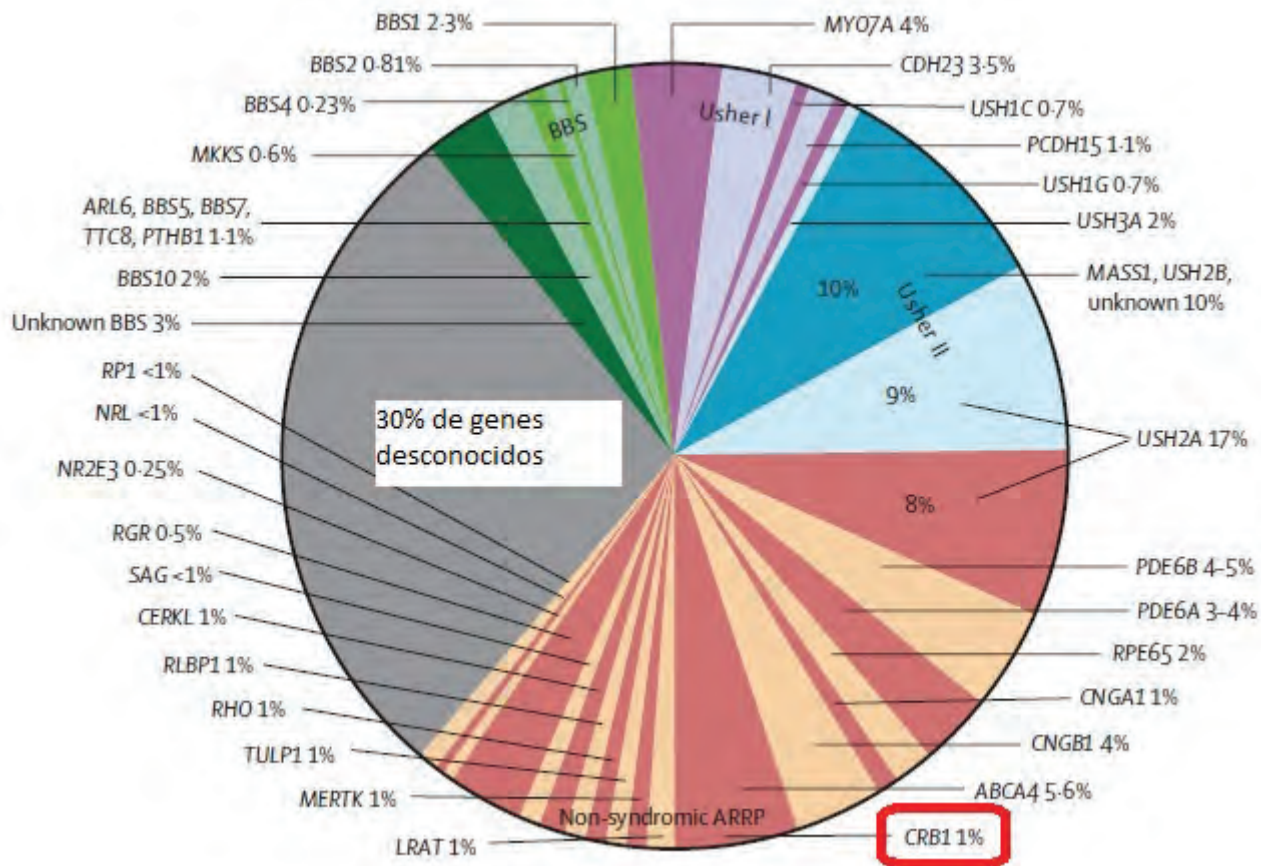


FIGURA 1: Esquema que representa los genes implicados en la aparición de retinosis pigmentaria en la población humana, con su porcentaje de incidencia. CRB1 supone un 1% del total. Tomado y modificado de Hartong et al., 2006.

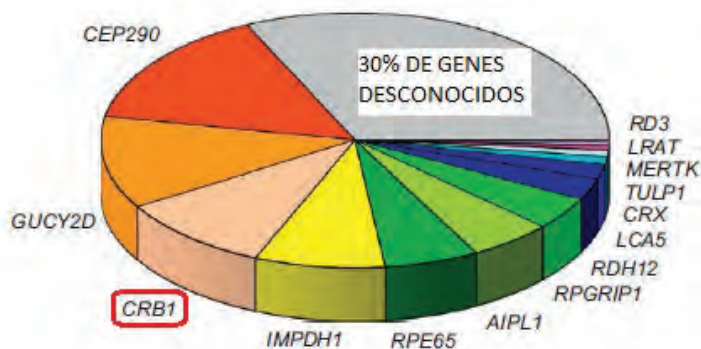


FIGURA 2: Esquema que representa los genes implicados en la aparición de amaurosis congénita de Leber en la población humana, con su porcentaje de incidencia. CRB1 supone un 10% del total. Tomado y modificado de *den Hollander et al., 2008*.

que ocurre en la retinosis pigmentaria, hay un 30% de los casos en los que aún se desconoce qué gen está mutado (Figura 2). En este artículo, nos vamos a ocupar de uno solo de estos genes, y refiriéndonos a puntos en común entre ambas enfermedades, es el que está mutado en una variante de las dos, el gen CRB1. Hoy día sabemos que este gen es el que está mutado en la mayoría de los pacientes que sufren amaurosis congénita de Leber en España y, con mayor incidencia, en Castilla y León.

CRB1 pertenece a un grupo de genes en humanos que originariamente se descubrieron en la mosca de la fruta, en *Drosophila melanogaster*, al igual que ha ocurrido con muchos otros. En la mosca, estos genes se denominan Crumbs. En el año 1999, den Hollander y sus colaboradores descubrieron los genes homólogos de Crumbs en humanos, identificándose tres de ellos, denominados CRB1, CRB2 y CRB3. Los genes son los elementos que emplean las células para almacenar información de forma codificada, y que ha de ser traducida en proteínas, que son los componentes que realizan las funciones celulares. Con el transcurso de los años, se han descrito algunas de las funciones que la proteína CRB1 parece estar realizando en la retina. Estos trabajos se han elaborado utilizando animales de experimentación, como el ratón. Así, desde que se identificó la mutación de la proteína CRB1 de los mamíferos como la causante de varios tipos de distrofia retinianas, uno de los puntos de mayor controversia ha sido determinar su localización específica en la retina. Este dato resulta extremadamente im-

portante para el diseño de terapias futuras con el fin de restaurar la función del gen o de la proteína en cuestión en la célula donde estos elementos son defectuosos. Como dato aclaratorio para comprender mejor las funciones de las proteínas

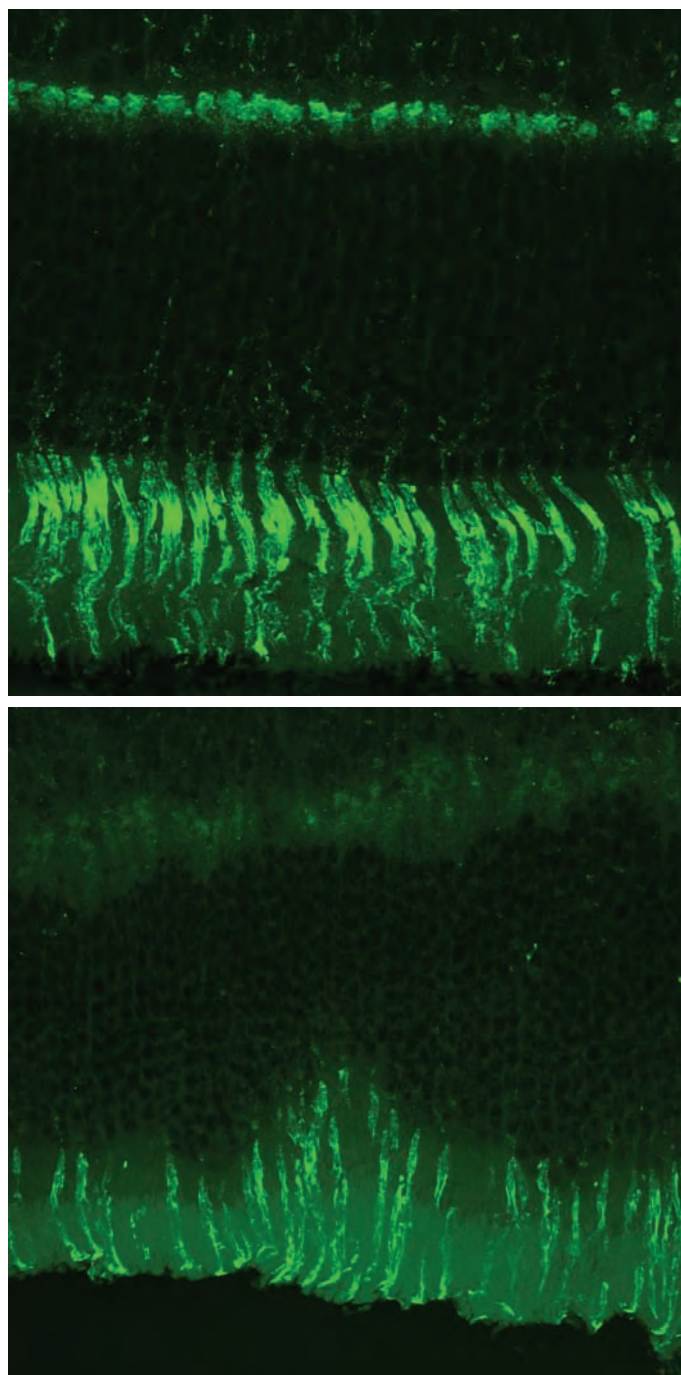


Figura 3: Imágenes de una retina control (arriba) y de un ratón mutante para CRB1 (abajo) con un marcaje específico para conos y tomadas con microscopía confocal donde se aprecia la desorganización de la estructura de la retina y la pérdida de conos del mutante respecto al control.

CRB en la retina, es necesario explicar en este punto una serie de características del órgano visual. Los fotorreceptores que se encuentran en la retina (denominados conos y bastones), y que son las células encargadas de procesar la información luminosa, están empaquetados junto con los procesos de las células de Müller, que son las células gliales, y que contribuyen a su soporte estructural y metabólico. Este empaquetamiento se mantiene porque entre estas células se producen unas uniones especializadas en una región que se denomina membrana limitante externa (MLE). El establecimiento y mantenimiento de la adhesión de los fotorreceptores son mecanismos cruciales para el correcto funcionamiento tanto de los fotorreceptores en particular, como de la retina en general. Por los estudios en ratón, parece ser que CRB1 se encuentra adyacente a las uniones adherentes entre las células de Müller y los fotorreceptores en una zona especializada denominada región subapical de la MLE, participando en ellas. Aunque los resultados de las últimas investigaciones parecen indicar que se encuentra, principalmente, en las células de Müller de la retina, en otros trabajos se afirma que CRB1 se localiza sólo en los fotorreceptores, o en ambos tipos celulares. Además, trabajos recientes demuestran la presencia de CRB2 y CRB3 tanto en fotorreceptores como en células de Müller, aunque apenas se

dispone de información acerca de su función e interacción con otras proteínas en estos tipos celulares.

La mayoría de los trabajos que estudian las proteínas CRB han utilizado un ratón *knockout* para la proteína CRB [*Crb1(-/-)*]. Sin embargo, los ratones *Crb1(-/-)* no reproducen fielmente la enfermedad humana, ya que carecen por completo de la proteína CRB1, mientras que en los pacientes humanos se genera una proteína anómala. Esta proteína mutante puede mostrar cierta actividad residual, lo que explicaría la variabilidad fenotípica asociada a las mutaciones humanas, que pueden manifestarse, entre otros cuadros, como amaurosis congénita de Leber o como retinosis pigmentaria. Por este motivo, para nuestro estudio hemos optado por emplear otro modelo de ratón mutante para CRB1, como es el *Crb1rd8*. Analizamos las retinas de estos animales para examinar el tipo de degeneración que presentan. La degeneración que ocurre en los bastones en los modelos animales ha sido ampliamente estudiada, y aún se desconoce bastante el efecto de la mutación de CRB1 en el otro tipo de fotorreceptores, los conos. Teniendo en cuenta cómo cursa la degeneración de bastones en un ratón mutante para CRB1, nos propusimos analizar el periodo postnatal en el cual los conos empiezan a estar afectados, utilizando retinas de ratones mutantes

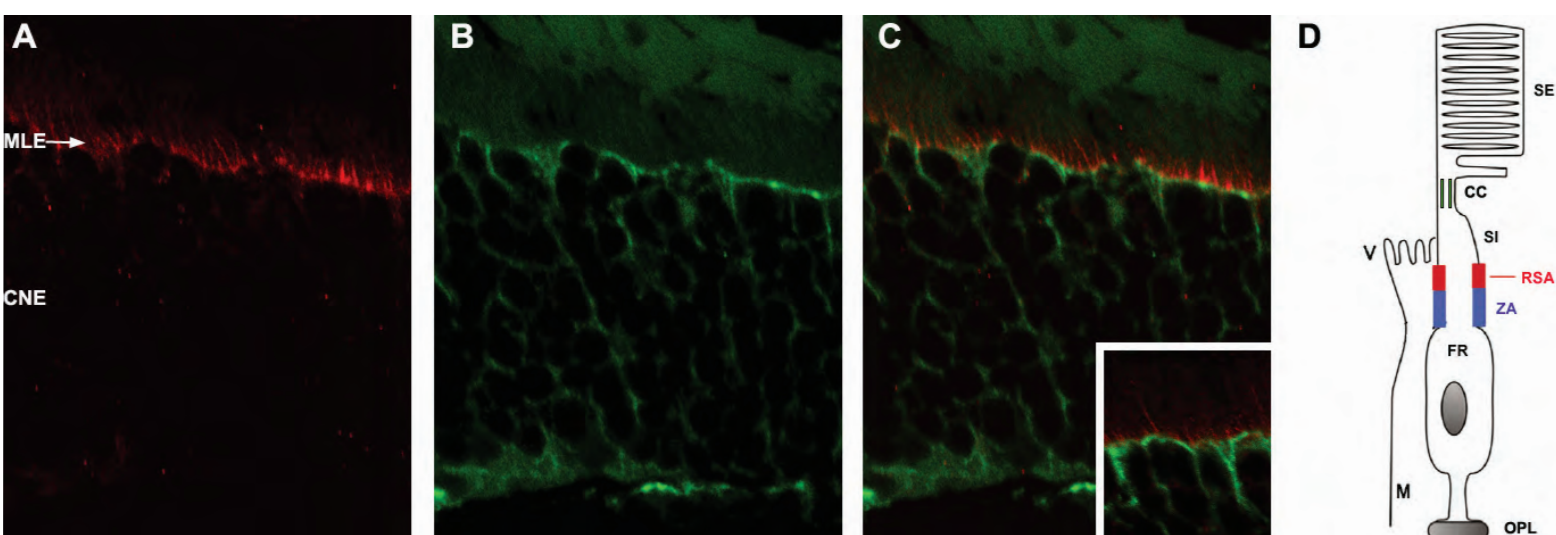


FIGURA 4: Sección de criostato de una retina de ratón mostrando la región de la membrana limitante externa (MLE). A, marcaje para CRB1. B, marcaje para β -catenina, que marca las uniones adherentes que se producen entre fotorreceptores y las células de Müller en esta zona (ZA en D). C, fusión de CRB1 y β -catenina. En el recuadro inferior en C, se aprecia que CRB1 se localiza en la región subapical (RSA en D), por encima de la ZA. D, esquema que muestra las porciones de las que se componen los fotorreceptores y las zonas de unión entre este tipo celular y las células de Müller. CC: cilio conector; CNE: capa nuclear externa; FR: fotorreceptores, M: célula de Müller; OPL: capa plexiforme externa; RSA: región subapical; SE: segmentos externos de los fotorreceptores; SI: segmentos internos; V: microvellosidades; ZA: zónula adherente.

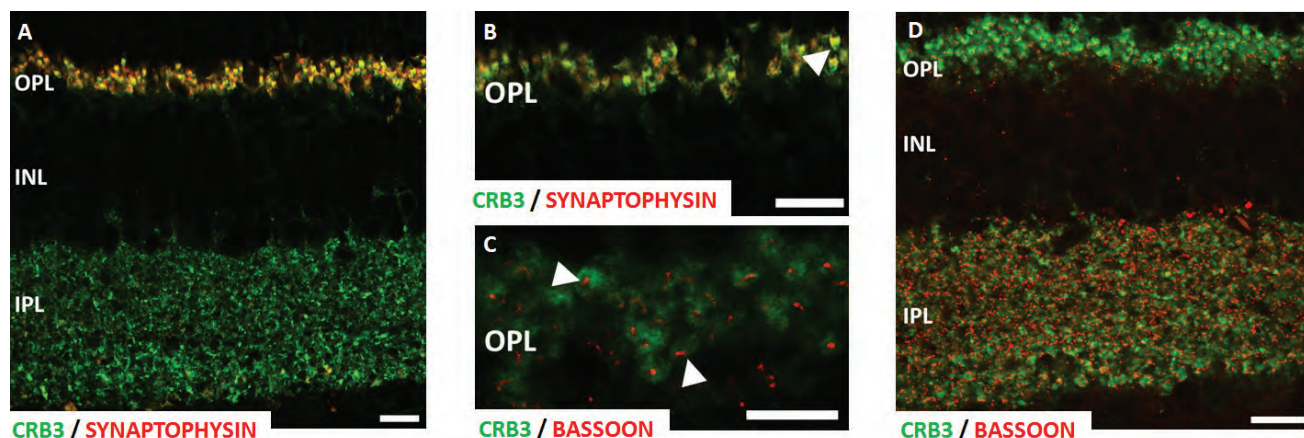


FIGURA 5: Secciones de criostato de retina de ratón mostrando el marcaje para CRB3 (verde) y para synaptophysin (rojo en A y B) o bassoon (rojo en C y D) mostrando que CRB3 se localiza alrededor de las dos proteínas (puntas de flecha). OPL, capa nuclear externa; INL, capa nuclear interna; IPL, capa plexiforme interna. Barras de escala: 20 μm (A, B y D); 5 μm (C).

Crb1rd8 y controles de 21 y 30 días de edad post-natal teñidas con una proteína que se presenta de forma específica en los conos. Nuestros análisis indican que aparecen *rosetas* (que son un signo de la pérdida de la estructura y número de fotorreceptores) a P21, y son mucho más evidentes a P30. Asimismo, existe una reducción significativa en el número de fotorreceptores en los ratones a P30 y una ligera reducción a P21 (Figura 3). Por tanto, podemos establecer la edad de P21 en el ratón como referencia para el comienzo de la pérdida más manifiesta de la estructura de la retina, afectando tanto a bastones como también a los conos. Consideramos este análisis crucial para poder elegir la edad adecuada a la cual experimentar con una terapia que restablezca la función de la proteína CRB1 en la retina de estos animales.

Durante el transcurso de nuestro estudio, y gracias a que hemos diseñado y generado anticuerpos específicos que van a reconocer las tres proteínas CRB en tejido murino, hemos podido determinar de forma precisa la localización de estas proteínas en el ratón. El empleo de marcadores comerciales que reconocen la proteína humana podría originar un marcaje inespecífico y erróneo en el estudio de estas proteínas en otro animal. Así, hemos puesto de manifiesto que CRB1 está presente tanto en las células fotorreceptoras de la retina como en las células de Müller (Figura 4). Consideramos este descubrimiento significativo porque la amaurosis congénita de Leber es una enfermedad que en humanos afecta a bebés y, por tanto, el hecho de que CRB1 se encuentre en las células fotorreceptoras, per-

mitirá diseñar futuras estrategias terapéuticas para su tratamiento temprano, teniendo como objetivo a este tipo celular. Además, gracias a estos nuevos marcadores, hemos descrito la presencia de otro de los componentes de esta familia de proteínas, CRB3, en la retina de ratón. Hasta ahora, se desconocía la localización exacta de esta proteína en la retina y si tenía alguna relación directa con CRB1. El análisis de la localización de la proteína CRB3 en la retina de ratón, ha aportado una serie de datos novedosos hasta la fecha, ya que hemos obtenido resultados suficientes para afirmar que esta proteína se encuentra en la membrana celular de los fotorreceptores, células amacrinas y células bipolares en sus terminales sinápticos (encargadas de modular y transmitir la información desde los fotorreceptores a centros superiores, (Figura 5) y también rodeando al cilio conector de los fotorreceptores. El cilio conector es una estructura en los fotorreceptores que sirve de vía de comunicación entre dos partes de esta célula, involucradas directamente con la recepción de la información luminosa. Este último resultado es una idea que algunos autores habían planteado, ya que CRB3 está implicada en la formación del cilio en otros tipos celulares, sobre todo epiteliales, pero que nunca se había demostrado este papel en la retina. Gracias a estos estudios, podremos entender algo más del papel que CRB3 juega en la retina e intentar dilucidar si está también involucrada en algún tipo de distrofia retiniana.

En la actualidad, uno de los objetivos principales en el tratamiento de enfermedades retinianas, es restaurar la función de las proteínas cuya

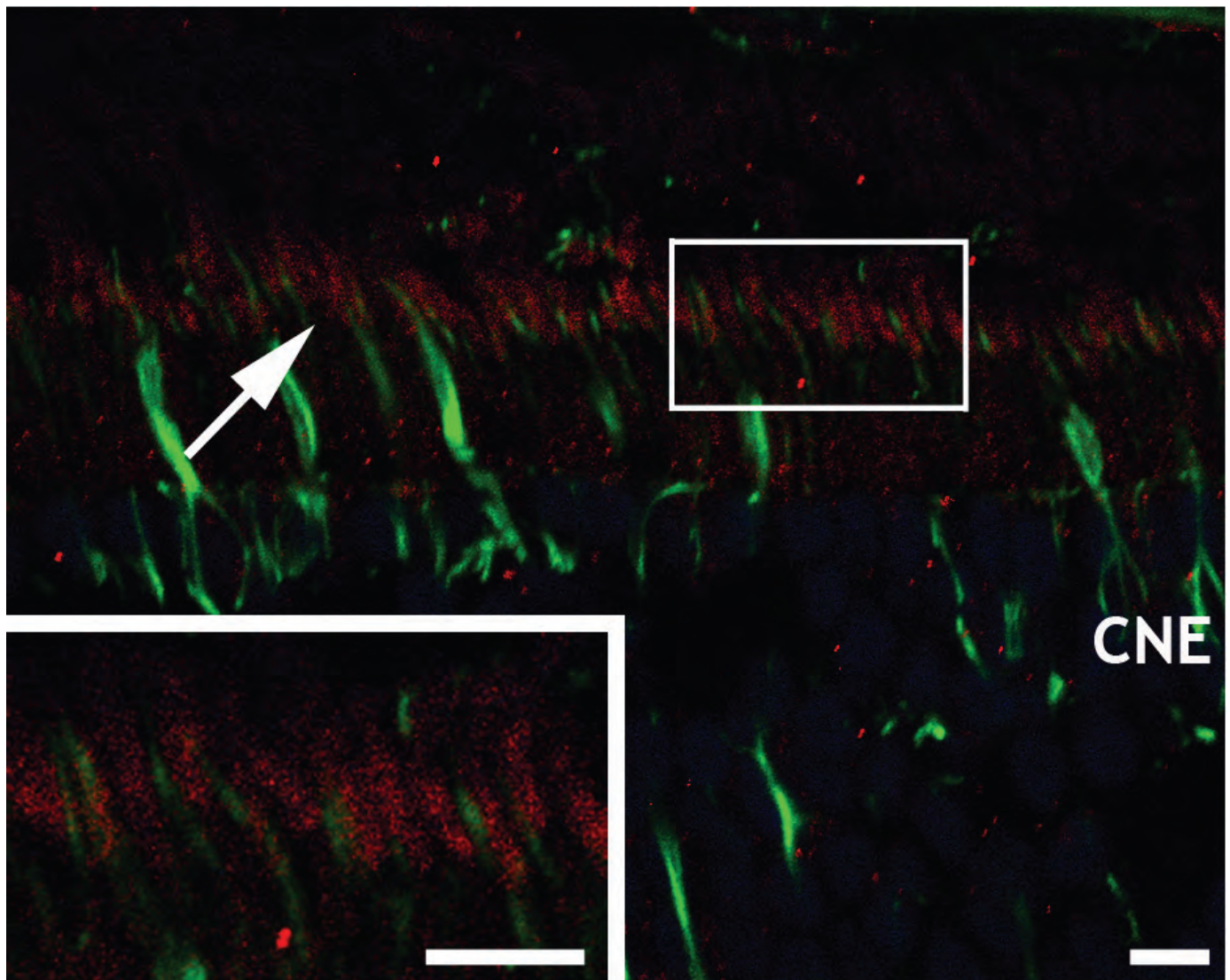


FIGURA 6: Sección de criostato de retina de ratón mostrando el marcaje para CRB3 (rojo) y para tubulina acetilada (verde), mostrando en la ampliación que CRB3 se localiza alrededor de la tubulina, presente en el cilio conector de los fotorreceptores. CNE, capa nuclear externa.

mutación causa estas enfermedades. Varios grupos trabajan en este tema desde diferentes abordajes, usando sobre todo la terapia génica. Esta técnica consiste en el reemplazamiento del gen mutado por una copia del gen sano. Este tipo de terapia, puede ser de gran utilidad en el caso de enfermedades causadas por mutaciones en genes conocidos. Para el uso de este tipo de terapia es necesario que existan al menos dos requisitos indispensables: conocer la secuencia exacta del gen sano y conocer la localización celular y la función exacta de la proteína producto de este gen para poder evaluar su función con posterioridad al tratamiento. En trabajos recientes, se ha demostrado que esta técnica ha dado buenos resultados tras haber podido reemplazar genes de-

fectuosos implicados en casos de degeneración retiniana en animales de laboratorio e incluso en humanos. Así, por ejemplo, en el tratamiento de pacientes que tienen una mutación en el gen para RPE65 con adenovirus conteniendo el gen sano que codifica para dicha proteína, que resulta esencial para el correcto funcionamiento del ciclo visual y sin la cual la retina acaba degenerando, se ha conseguido una notable mejoría en varios de los test de medición de la visión. Sin embargo, la mayoría de estas técnicas se consideran muy invasivas, citotóxicas y lesivas para algunas poblaciones neuronales. Nuestro objetivo final fue el de realizar una serie de pruebas tanto en células en cultivo como en retinas de ratones *in vivo*, utilizando un sistema novedoso para la in-

roducción de proteínas en estado nativo y que además no fuera lesivo para las células. La compañía Active Motif ha desarrollado un agente de transfección celular, denominado Chariot™, que cumple estos requisitos. Para testar su efectividad, utilizamos una proteína control, como es la galactosidasa, y lo probamos tanto en células de Müller en cultivo, como en retinas *in vivo* tras inyecciones intravitreales y subretinales. Estos experimentos preliminares han resultado satisfactorios al haber podido conseguir la transfección de la proteína control en todos los experimentos.

En la figura 7A se observan 3 células de Müller en cultivo transfectadas, que expresan galactosidasa (flechas). Para los trabajos *in vivo*, este mismo complejo fue inyectado subretinal e intravitrealmente en ojo de ratones adultos que fueron sacrificados a las 3 o 5 horas tras la inyección. Observamos la expresión de galactosidasa en la capa más vitreal de la retina a las 3 horas tras la inyección intravitreal y subretinal (Figura 7B). A las 5 horas tras la inyección intravitreal, encontramos más procesos marcados en esta misma capa vitreal (Figura 7C), y en capas internas de la re-

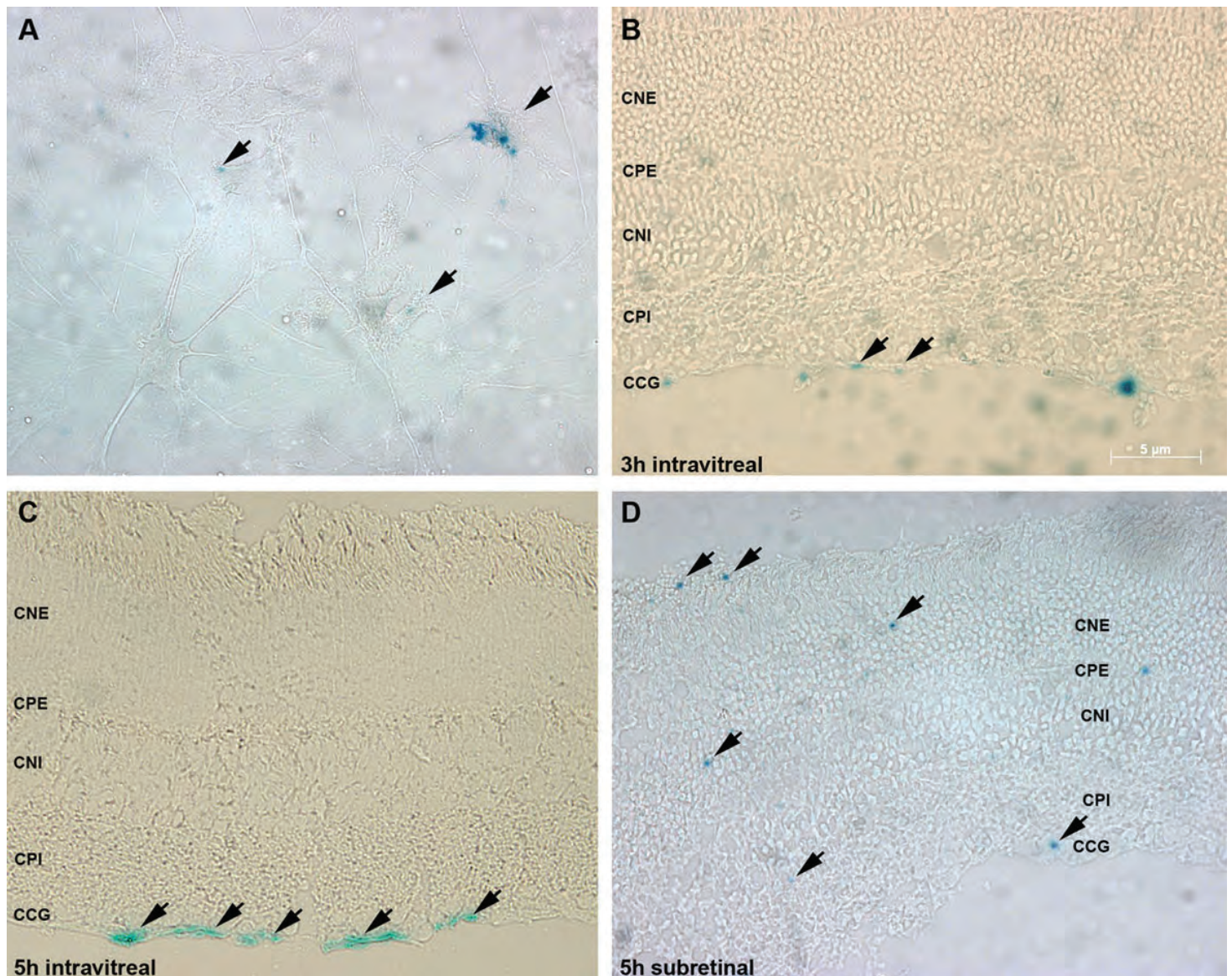


FIGURA 7: Secciones de criostato de retina de ratón mostrando el marcaje para CRB3 (verde) y para synaptophysin (rojo en A y B) o bassoon (rojo en C y D) mostrando que CRB3 se localiza alrededor de las dos proteínas (puntas de flecha). OPL, capa nuclear externa, INL, capa nuclear interna, IPL, capa plexiforme interna. Barras de escala: 20 μm (A, B y D); 5 μm (C).

tina a las 5 horas tras inyecciones subretinales (Figura 7D), mostrando la efectividad del método de transfección *in vivo*. Por tanto, consideramos este agente de transfección una buena herramienta para introducir proteínas funcionales en retinas mutantes. Así, nuestro siguiente paso será utilizar esta técnica para transferir la proteína CRB1 sana en la retina de los ratones mutantes *Crb1^{rd8}* mediante inyección subretinal del complejo Chariot-CRB1, comenzando a analizar los resultados a tiempos de supervivencia superiores a 5 horas tras la inyección. Esperamos así restaurar la función de esta proteína en las células defectuosas y analizar si se suprime o ralentiza la degeneración retiniana en estos animales. Consideramos que la puesta a punto de la transfección proteica por el método ChariotTM será una alternativa terapéutica con ventajas evidentes sobre los actuales protocolos de terapia génica.

BIBLIOGRAFÍA

- Hartong D.T., Berson E.L. y Dryja T.P. *Retinitis Pigmentosa*. Lancet 2006; 368:1795-1809.
- Den Hollander A.I., Roepman R., Koenekoop R.K. y Cremers F.P.M. *Leber congenital amaurosis: Genes, proteins and disease mechanisms. Progress in Retinal and Eye Research*. 2008; 27: 391-419.
- Vallespin E., Cantalapiedra D., Riveiro-Alvarez R., Wilke R., Aguirre-Lamban J., Avila-Fernandez A., Lopez-Martinez MA., Gimenez A., Trujillo-Tiebas MJ., Ramos C., Ayuso C. *Mutation screening of 299 Spanish families with retinal dystrophies by Leber congenital amaurosis genotyping microarray*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48(12):5653-5661.
- den Hollander AI., ten Brink JB., de Kok YJ., van Soest S., van den Born LI., van Driel MA., van de Pol DJ., Payne AM., Bhattacharya SS., Kellner U., Hoyng CB., Westerveld A., Brunner HG., Bleeker-Wagemakers EM., Deutman AF., Heckenlively JR., Cremers FP., Bergen AA. *Mutations in a human homologue of Drosophila crumbs cause retinitis pigmentosa (RP12)*. Nat Genet. 1999; 23(2):217-221.
- van Rossum AG., Aartsen WM., Meuleman J., Klooster J., Malysheva A., Versteeg I., Arsanio JP., Le Bivic A., Wijnholds J. *Pals1/Mpp5 is required for correct localization of Crb1 at the subapical region in polarized Muller glia cells*. Hum Mol Genet. 2006; 15(18): 2659-2672.
- Mehalow AK., Kameya S., Smith RS., Hawes NL., Denegre JM., Young JA., Bechtold L., Haidar NB., Tepass U., Heckenlively JR., Chang B., Naggert JK., Nishina PM. *CRB1 is essential for external limiting membrane integrity and photoreceptor morphogenesis in the mammalian retina*. Hum Mol Genet. 2003; 12(17):2179-2189.
- Kantardzhieva A., Gosens I., Alexeeva S., Punte IM., Versteeg I., Krieger E., Neefjes-Mol CA., den Hollander AI., Letteboer SJ., Klooster J., Cremers FP., Roepman R., Wijnholds J. *MPP5 recruits MPP4 to the CRB1 complex in photoreceptors*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46(6):2192-2201.
- Aartsen WM., Kantardzhieva A., Klooster J., van Rossum AG., van de Pavert SA., Versteeg I., Cardozo BN., Tonagel F., Beck SC., Tanimoto N., Seeliger MW., Wijnholds J. *Mpp4 recruits Psd95 and Veli3 towards the photoreceptor synapse*. Hum Mol Genet. 2006; 15(8):1291-1302.
- Richard M., Roepman R., Aartsen WM., van Rossum AG., den Hollander AI., Knust E., Wijnholds J., Cremers FP. *Towards understanding CRUMBS function in retinal dystrophies*. Hum Mol Genet. 2006; 15 Spec No 2:R235-243. Revisión.
- van de Pavert SA., Kantardzhieva A., Malysheva A., Meuleman J., Versteeg I., Levelt C., Klooster J., Geiger S., Seeliger MW., Rashbass P., Le Bivic A., Wijnholds J. *Crums homologue 1 is required for maintenance of photoreceptor cell polarization and adhesion during light exposure*. J Cell Sci. 2004; 117(18):4169-4177.
- van de Pavert SA., Sanz AS., Aartsen WM., Vos RM., Versteeg I., Beck SC., Klooster J., Seeliger MW., Wijnholds J. *Crb1 is a determinant of retinal apical Müller glia cell features*. Glia. 2007; 55(14):1486-1497.
- Maguire AM., High KA., Auricchio A., Wright JF., Pierce EA., Testa F., Mingozzi F., Benicelli JL., Ying GS., Rossi S., Fulton A., Marshall KA., Banfi S., Chung DC., Morgan JL., Hauck B., Zelenia O., Zhu X., Raffini L., Coppieters F., De Baere E., Shindler KS., Volpe NJ., Surace EM., Acerra C., Lyubarsky A., Redmond TM., Stone E., Sun J., McDonnell JW., Leroy BP., Simonelli F., Bennett J. *Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial*. Lancet. 2009; 374(9701):1597-1605.



Sfrp1: una molécula candidata para frenar la degeneración de la retina

Elsa Cisneros y Paola Bovolenta. Instituto Cajal, CSIC; CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) y Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC-UAM.

El término retinitis pigmentosa (RP) hace referencia a un conjunto de enfermedades hereditarias que se caracterizan por la muerte progresiva de las células fotorreceptoras de la retina a causa de un defecto genético. Su prevalencia, un caso por cada 4.000 individuos, las convierte en las retinopatías hereditarias más frecuentes. A pesar de esta frecuencia relativamente elevada, la RP se considera del grupo de *Enfermedades Raras*. La razón de esta aparente paradoja está en el gran número de genes responsable de las distintas variantes de esta enfermedad. De hecho, hasta el momento se han identificado por lo menos 167 genes responsables. Por lo tanto, la frecuencia por cada caso se reduce muchísimo.

Esta variabilidad representa el primer obstáculo a la hora de plantear una solución a la pérdida de visión que sufren los pacientes de RP. ¿Será la solución aplicable a los enfermos con mutación en un gen igual de adecuada para los que presentan mutaciones en los restantes 166 genes? Este es el problema que nos animó a emprender este proyecto.

Muchos de los genes afectados en la RP codifican proteínas que se producen de manera específica en los bastones o en las células del epitelio pigmentario de la retina, aunque también los hay que codifican proteínas que se producen en diversos tipos de células. No obstante, independientemente de cuál sea el gen mutado, tanto los bastones como los conos acaban sufriendo un tipo de muerte celular conocido como apoptosis.

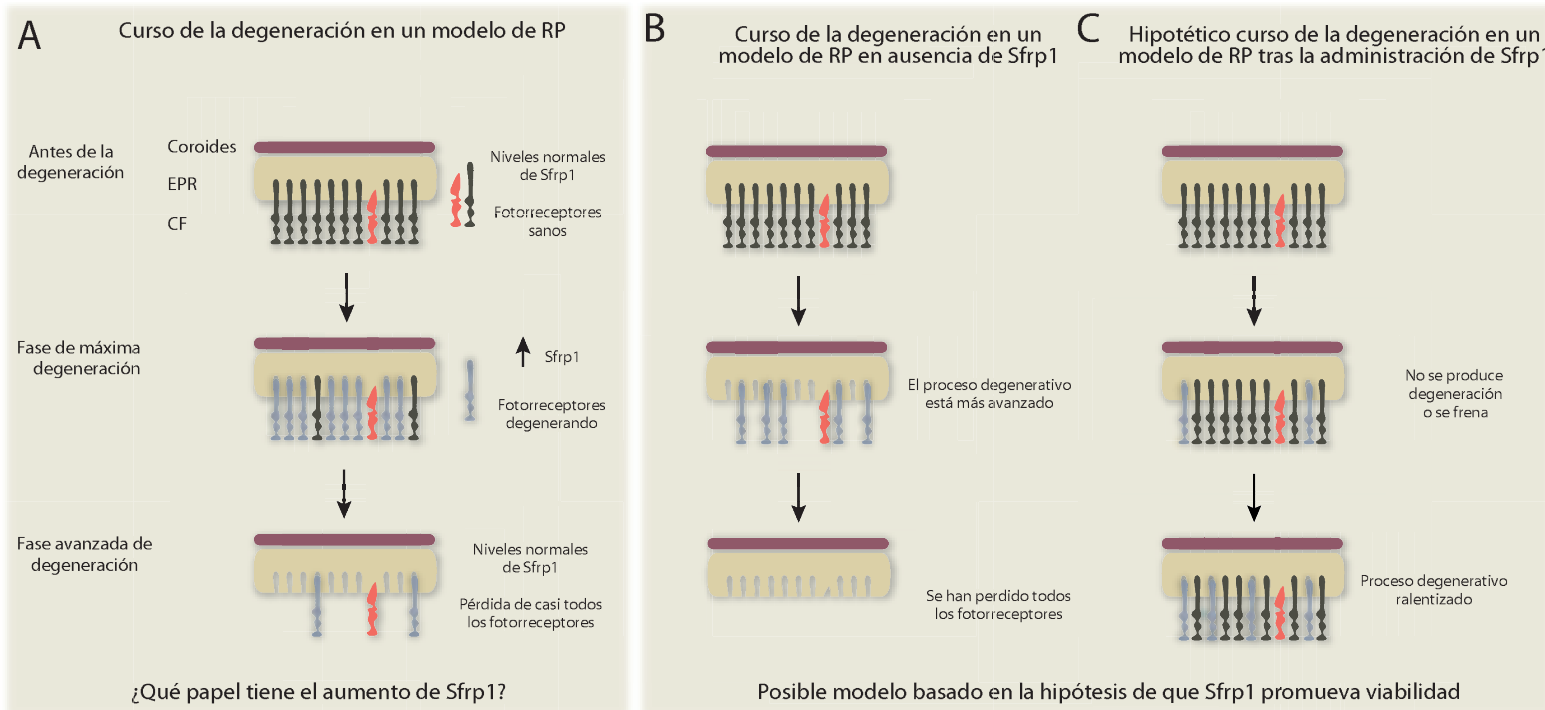
Generalmente, la pérdida de las células fotorreceptoras es del tipo bastón-cono, es decir, afecta primero a los bastones, encargados de la visión nocturna o en lugares poco iluminados, y luego se extiende a los conos, encargados de la visión diurna y de distinguir los colores. Por otra parte, en muchos casos, la degeneración comienza en la periferia de la retina y se va extendiendo a la zona central, situada cerca de la salida del nervio óptico. La afectación secuencial de los dos tipos de células fotorreceptoras, así como la propagación periférico-central, se refleja en la sintomatología. Inicialmente, los pacientes sufren ceguera nocturna. Después, durante el día, la visión periférica se verá afectada y, progresivamente, se irá estrechando campo visual hasta perderse la visión central (Hartong et al., 2006).

Actualmente existen varias aproximaciones terapéuticas para estas enfermedades. Algunas de las terapias que se están desarrollando tienen como objetivo contrarrestar las mutaciones genéticas o los efectos de éstas a través de la terapia génica o de tratamientos farmacológicos respectivamente. Otras, en cambio, tienen como finalidad el reemplazamiento de las células que han degenerado mediante el trasplante de células o tejidos, o la implantación de prótesis fotosensibles. El primer tipo de abordaje implicaría el desarrollo de herramientas específicas para cada uno de los genes mutados en estas retinopatías. Puesto que no se conocen todos los genes involucrados y el número de genes descrito es muy elevado, el coste y el esfuerzo técnico hacen de esta estrategia una alternativa poco útil. Por otra par-

te, los trasplantes de células fotorreceptoras realizados en modelos animales no han resultado ser muy eficaces, puesto que el número de células que se integra en el tejido es insuficiente para la recuperación de la función visual (Hamel, 2006). Explorar estrategias terapéuticas alternativas es, por tanto, una necesidad ineludible.

En nuestro laboratorio nos hemos centrado en dos características de la RP: con independencia de qué gen esté mutado, los fotorreceptores mueren por apoptosis, y este proceso se propaga por toda la retina. Estos aspectos nos han hecho pensar que las diferentes mutaciones genéticas confluyen en unos pocos procesos cuya alteración, inevitablemente, lleva a la muerte de las células de la retina. Además, es posible que estos procesos dependan de moléculas de señalización celular, es decir, moléculas que pueden liberarse por las células y desencadenar algún tipo de respuesta en las células vecinas. Si este fuera el caso, una terapia dirigida contra alguna de estas moléculas podría prevenir, por lo menos, parte de la muerte celular y aplicarse a gran número de pacientes independientemente de la mutación genética de la que fueran portadores.

Al inicio de nuestro estudio consideramos las *Secreted frizzled-related proteins* (Sfrps) como moléculas candidatas para jugar un papel en las RP por varios motivos. Esta familia de proteínas se caracteriza por su naturaleza secretable y se conoce por intervenir en la comunicación entre células. Además, uno de sus miembros, Sfrp1, está involucrado en diferentes etapas del desarrollo ocular, desempeñando, entre otras funciones, un papel en la especialización de las células fotorreceptoras (Esteve et al., 2004; Esteve et al., 2000; Esteve et al., 2003). Por otra parte, SFRP1 y otro de los componentes de la familia, SFRP2, son capaces de inhibir o inducir la muerte celular ante diversos estímulos en distintos contextos celulares (Lee et al., 2004; Melkonyan et al., 1997). A todo esto se suma el hecho que en pacientes afectados de diferentes tipos de RP, los niveles de SFRP1, SFRP2 y SFRP5 están alterados (Jones et al., 2000a; Jones et al., 2000b), aunque no se ha asociado la presencia de mutaciones en SFRP1 con la herencia de RP en humanos (García-Hoyos et al., 2004). Teniendo en cuenta todos estos datos, parece razonable pensar que estas proteínas podrían mediar la *comunicación* entre las células fotorreceptores. Con la presente información se pueden



Possible papel de Sfrp1 en la degeneración retiniana.

Dibujo esquemático de la capa de la porción de la retina que contiene las células fotorreceptoras: bastones (marrón) y conos (rojo). A) Antes del comienzo de la degeneración, los niveles de Sfrp1 en las retinas de los modelos de RP son normales, es decir, igual que en individuos sanos. En paralelo al momento de máxima apoptosis, los niveles de Sfrp1 aumentan significativamente. Más tarde, en fases avanzadas de la enfermedad en las que se han perdido muchos de los fotorreceptores, los niveles de Sfrp1 vuelven a los valores normales. B) En caso de que Sfrp1 esté mediando la viabilidad de los bastones y conos en la RP, en ausencia de esta proteína la degeneración estaría acelerada, produciéndose antes la pérdida de los fotorreceptores. C) Siguiendo con esta hipótesis, la administración de Sfrp1 impediría el comienzo de la degeneración o lo frenaría, pudiéndose conservar los fotorreceptores más tiempo. EPR: epitelio pigmentario de la retina. CF: capa de fotorreceptores.

plantear dos posibilidades contrapuestas: Sfrp1 o bien está involucrada en propagar la muerte celular, o bien de alguna forma contribuye a proteger las células de degeneración. En este mismo sentido se ha descrito ya una molécula secretada por los bastones, *Rod-derived Cone Viability Factor*, RdCVF, cuya actividad es necesaria para la supervivencia de los conos (Leveillard et al., 2004).

Para estudiar cuál es el papel que las Sfrp, en particular Sfrp1, juegan en la RP, hemos usado modelos animales de dicha enfermedad: el ratón rd10, portador de una mutación en una proteína específica de los bastones, (Chang, 2002) y animales cuyas retinas han sido lesionadas mediante un estímulo luminoso (Reme et al., 1998). En ambos modelos los niveles de expresión de Sfrp1 aumentan y este aumento correlaciona temporalmente con el pico de mayor degeneración. Basándonos en estos resultados, pensamos que

la alteración en la expresión de Sfrp1 está directamente relacionada con la progresión de la muerte de los fotorreceptores.

Nuestro primer objetivo ahora es determinar si Sfrp1 normalmente protege los fotorreceptores de muerte, o bien, su elevada expresión contribuye a ella. Para ello estamos estudiando el curso de la degeneración de los fotorreceptores en los modelos de RP antes citados pero, esta vez, en ausencia de Sfrp1. Contamos para ello con ratones deficientes en Sfrp1 (Satoh et al., 2006) que hemos sometido a fotolesión, o que hemos cruzado con los ratones rd10. Si el aumento de Sfrp1 está mediando el proceso degenerativo, la apoptosis no se produciría o estaría retrasada en ambos modelos. Por el contrario, si Sfrp1 es necesario para la supervivencia, se observaría una mayor degeneración de las células fotorreceptoras. Nuestros resultados, aunque todavía preliminares,

apuntan a esto último, y, por lo tanto, Sfrp1 podría, normalmente, contribuir a la viabilidad y función de los fotorreceptores (Figura 1).

De la consecución del primer objetivo se deriva el segundo: una vez establecido el papel de Sfrp1 en la RP, probar si la interferencia con Sfrp1, bien disminuyendo sus niveles, o bien aumentándolos, puede evitar o frenar la degeneración de los fotorreceptores. Para ello utili-

zaremos una herramienta cada vez más extendida: la terapia génica con vectores lentivirales. En nuestro caso particular, usaremos vectores lentivirales con la capacidad de disminuir o aumentar los niveles de Sfrp1. Las partículas virales las inyectaremos directamente en el espacio subretiniano de los ratones rd10 antes de que empiece el proceso degenerativo o durante su desarrollo. De esta manera conseguiremos

Primera fila, de izquierda a derecha África Sandonis, Luisa Sánchez, Paola Bovolenta, Lara Durán-Trío, Raquel Marco
Segunda fila, de izquierda a derecha Pilar Esteve, Inmaculada Crespo, Marcos Cardozo, Leonardo Beccari, Elsa Cisneros, Francisco Nieto, Isidro Dompablo, Noemi Tabanera.



saber si podemos evitar, postponer o frenar el proceso apoptótico (Figura 1). Es importante conocer en qué ventana de tiempo podría ser aplicable esta terapia y si los dos tipos de fotorreceptores, bastones y conos, son susceptibles de responder a ella. En situaciones en las que los pacientes han perdido todos los bastones, por ejemplo, la preservación de los conos sería suficiente para conservar la vista en ambientes bien iluminados. La supervivencia de los conos parece depender de los bastones. Según estudios recientes, como consecuencia de la pérdida de los bastones, los conos sufren un desajuste metabólico que desencadena su muerte, aunque otras teorías apuntan a la pérdida de un factor trófico o alteraciones en el ambiente celular como consecuencia del proceso degenerativo de los primeros (Bovolenta y Cisneros, 2009). Vamos a explorar el papel de Sfrp1 también en este contexto.

Gracias a la ayuda recibida de FUNDALUCE confiamos llevar a cabo estos estudios, que empezamos gracias a la ayuda del CIBER de Enfermedades Raras y el apoyo de otras fundaciones privadas como la Caixa, Mutua Madrileña, Retina España y ONCE. Aprovechamos para manifestarles también nuestro agradecimiento. Esperamos poder determinar si Sfrp1 es una diana molecular sobre la que, en un futuro cercano, se puedan desarrollar fármacos que detengan la degeneración de la retina independientemente de su origen y, así, abarcar a un mayor porcentaje de pacientes. Es evidente que este abordaje, al no atacar el origen del problema, no permitiría revertir la enfermedad, sin embargo, para una gran cantidad de pacientes, y con una detección temprana, sería suficiente para mejorar notablemente su calidad de vida.

Agradecimientos

Queremos agradecer el apoyo constante de todos los miembros del laboratorio a este proyecto, de nuestros colegas del Instituto Cajal, CSIC y CIBERER y de las distintas fuentes de financiación que actualmente hacen posible todo el trabajo de nuestro laboratorio: MICINN (BFU2007-61774); Comunidad Autónoma de Madrid (CAM, P-SAL-0190-2006), Fondos intramurales CIBERER, Retina España, ONCE.

Referencias

1. Bovolenta, P. and Cisneros, E. (2009). *Retinitis pigmentosa: cone photoreceptors starving to death*. Nat Neurosci 12, 5-6.
2. Chang, B., Hawes, N.L., Pardue, M.T., German, A.M., Hurd, R.E., Davisson, M.T., Nusinowitz, S., Rengarajan, K., Boyd, A.P., Sidney, S.S., et al. (2007). *Two mouse retinal degenerations caused by missense mutations in the beta-subunit of rod cGMP phosphodiesterase gene*. Vision Res 47, 624-633.
3. Esteve, P., López-Ríos, J., and Bovolenta, P. (2004). *SFRP1 is required for the proper establishment of the eye field in the medaka fish*. Mech Dev 121, 687-701.
4. Esteve, P., Morcillo, J. and Bovolenta, P. (2000). *Early and dynamic expression of cSfrp1 during chick embryo development*. Mech Dev 97, 217-221.
5. Esteve, P., Trousse, F., Rodríguez, J. and Bovolenta, P. (2003). *SFRP1 modulates retina cell differentiation through a beta-catenin-independent mechanism*. J Cell Sci 116, 2471-2481.
6. García-Hoyos, M., Cantalapiedra, D., Arroyo, C., Esteve, P., Rodríguez, J., Riveiro, R., Trujillo, M.J., Ramos, C., Bovolenta, P. and Ayuso, C. (2004). *Evaluation of SFRP1 as a candidate for human retinal dystrophies*. Mol Vis 10, 426-431.
7. Hamel, C. (2006). *Retinitis pigmentosa*. Orphanet J Rare Dis 1, 40.
8. Hartong, D.T., Berson, E.L. and Dryja, T.P. (2006). *Retinitis pigmentosa*. Lancet 368, 1795-1809.
9. Jones, S.E. and Jomary, C. (2002). *Secreted Frizzled-related proteins: searching for relationships and patterns*. Bioessays 24, 811-820.
10. Jones, S.E., Jomary, C., Grist, J., Stewart, H.J. and Neal, M.J. (2000). *Modulated expression of secreted frizzled-related proteins in human retinal degeneration*. Neuroreport 11, 3963-3967.
11. Lee, J.L., Lin, C.T., Chueh, L.L. and Chang, C.J. (2004). *Autocrine/paracrine secreted Frizzled-related protein 2 induces cellular resistance to apoptosis: a possible mechanism of mammary tumorigenesis*. J Biol Chem 279, 14602-14609.
12. Melkonyan, H.S., Chang, W.C., Shapiro, J.P., Mahadevappa, M., Fitzpatrick, P.A., Kiefer, M.C., Tomei, L.D. and Umansky, S.R. (1997). *SARPs: a family of secreted apoptosis-related proteins*. Proc Natl Acad Sci U S A 94, 13636-13641.
13. Reme, C.E., Grimm, C., Hafezi, F., Marti, A. and Wenzel, A. (1998). *Apoptotic cell death in retinal degenerations*. Prog Retin Eye Res 17, 443-464.

¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE USHER?

José M^a. Millán. Unidad de Genética, Hospital Universitario La Fe y CIBERER, Valencia

Teresa Jaijo. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y CIBERER, Valencia

Gema García-García. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia

María José Aparisi. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia

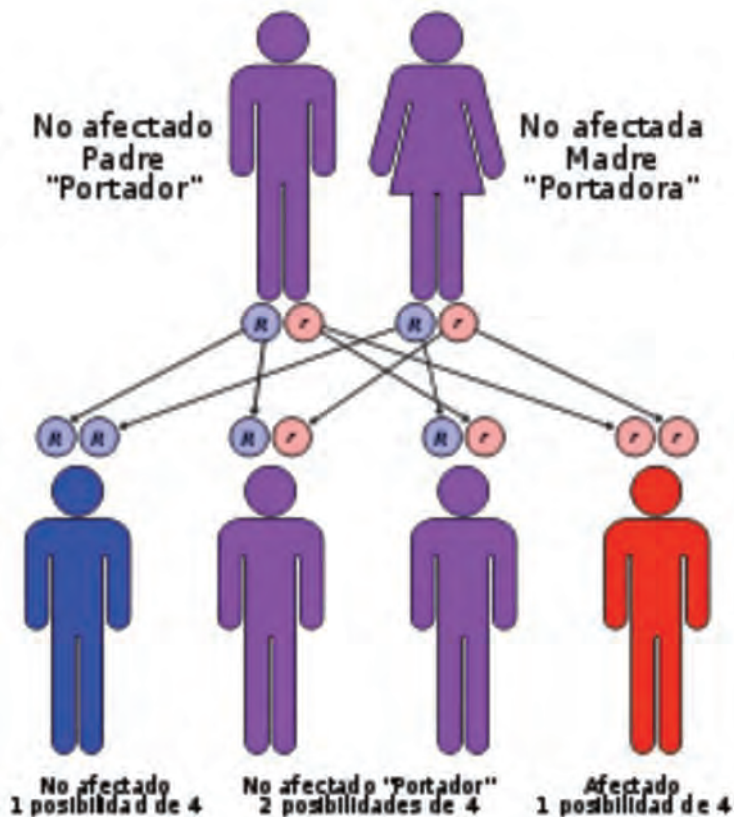
Regina Rodrigo. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia

Elena Aller. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y CIBERER, Valencia

El síndrome de Usher (USH) es una enfermedad hereditaria que asocia sordera y retinosis pigmentaria (RP). Se caracteriza por su heterogeneidad tanto clínica como genética. Su modo de transmisión es autosómico recesivo y su prevalencia la convierte en la asociación de sordera y ceguera de origen genético más frecuente, estimándose su prevalencia alrededor de 4/100.000 habitantes. En nuestra población, la prevalencia del síndrome de Usher se ha estimado en un 4,2/100.000 (Espinós et al., 1998).

Grupo de investigación sobre síndrome de Usher, hipoacusias hereditarias y distrofias de la retina. Hospital Universitario La Fe de Valencia





(Figura 1). Los progenitores, portadores sanos de la enfermedad, portan una copia normal del gen (círculo azul) y una copia defectuosa (círculo rojo). Las combinaciones que se pueden dar son: 1. Que cada progenitor transmita a su hijo su copia normal, el hijo sería sano y no portador (azul); 2. Que uno de los progenitores transmita su copia normal y el otro defectuosa; el hijo sería sano pero portador de la enfermedad; 3. Que los dos progenitores transmitan la copia defectuosa a su hijo. En este caso no hay ninguna copia normal del gen y el hijo padecería la enfermedad.

¿Cómo se trasmite el síndrome de Usher?

Cada uno de nosotros tiene dos copias de cada gen, una que recibimos de nuestra madre y otra que recibimos de nuestro padre. La herencia recesiva significa que ambas copias del gen de una persona deben estar defectuosas para causar la enfermedad. Las personas con sólo una copia de gen defectuoso se consideran portadoras, no padecen la enfermedad; sin embargo, pueden transmitir el gen anormal a sus hijos.

Si una persona nace de padres que porten un cambio (mutación) autosómico recesivo, tiene una de cuatro probabilidades (25%) de recibir los genes defectuosos de ambos padres y desarrollar la enfermedad. Asimismo, la persona tiene un 50%

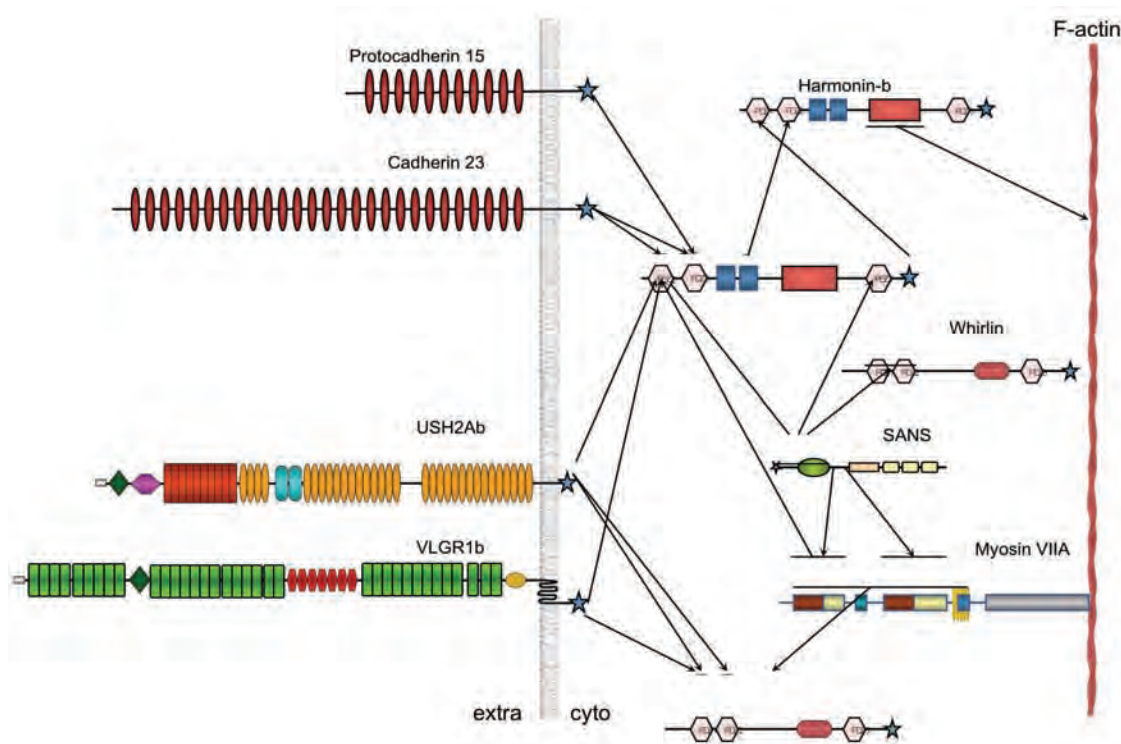
(1 en 2) de probabilidades de heredar una copia de gen defectuoso y otra normal, lo cual lo convierte en portador (Figura 1).

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los pacientes que sufren este síndrome caen en una de las dos categorías más frecuentes de la enfermedad. El síndrome de Usher tipo I (USH1), caracterizado por una sordera profunda y una disfunción vestibular congénitas y RP de aparición prepuberal normalmente. El síndrome de Usher tipo II (USH2), suele presentarse como una pérdida de audición más leve, sin afectación vestibular y con una aparición de la RP más tardía que en la forma USH1. Existe una tercera categoría, el Usher tipo III (USH3), que aparece frecuentemente entre los pacientes finlandeses afectados de este síndrome en los que tanto la sordera como la RP son progresivas y la afectación vestibular es variable. Este tipo no es frecuente en nuestra población. Algunos casos de síndrome de Usher no pueden catalogarse fácilmente y no entran en ninguna de estas categorías: es el síndrome de Usher atípico.

La asociación de sordera neurosensorial y retinosis pigmentaria convierten al síndrome de Usher en un grave problema sociosanitario debido al aislamiento social de los afectados, especialmente en la actualidad en la que la comunicación audiovisual tiene un papel preponderante en nuestra sociedad. Este aislamiento es especialmente importante en los pacientes USH1 debido a la mayor severidad de los síntomas, aunque en medios y lugares donde existe un ruido de fondo elevado, como es habitual en muchos casos en nuestros días, también los pacientes con USH2 ven sus capacidades de comunicación muy disminuidas.

El principal problema, desde el punto de vista del diagnóstico genético molecular del síndrome, es la existencia de muchos genes capaces de causar la enfermedad y el gran tamaño y complejidad de estos genes.

Actualmente se conocen nueve genes distintos capaces de provocar síndrome de Usher y se tienen localizados dos más, aunque aún no se han identificado. Todos los genes conocidos explican entre un 75 y un 90% de los casos, lo que pone de manifiesto la existencia de, al menos, un gen más. Estos genes dan lugar a un entramado de proteínas que interactúan entre sí, conocido como interactoma Usher. Este interactoma es funda-



(Figura 2). Esquema de la red de proteínas responsables del síndrome de Usher. Esta red proteica se expresa en las células ciliadas del oído interno y en los fotorreceptores de la retina.

mental para el correcto desarrollo del oído interno y el mantenimiento de la función de los fotorreceptores de la retina (Figura 2).

El diagnóstico molecular es necesario para ofrecer un asesoramiento genético adecuado en cada familia y para la creación de grupos genéticamente homogéneos de pacientes para futuros ensayos clínicos. Actualmente existe una herramienta llamada microchip de ADN para el diagnóstico del síndrome de Usher, que permite estudiar las mutaciones previamente identificadas de forma rápida y fiable; sin embargo, este microchip sólo es capaz de detectar las mutaciones responsables de la enfermedad en un 30% de los pacientes españoles.

La secuenciación masiva, o de nueva generación, es una tecnología muy prometedora que permitirá estudiar, simultáneamente, todos los genes responsables del síndrome de Usher en un paciente. Esta tecnología se está desarrollando y, posiblemente, esté disponible en breve plazo de tiempo.

Actualmente, la enfermedad no tiene tratamiento. Los implantes cocleares han supuesto un

remedio a la sordera en algunos casos, pero la retinitis pigmentaria y los trastornos del equilibrio siguen sin solución. En el Congreso Internacional sobre Síndrome de Usher celebrado en Valencia los días 27-29 de mayo de este año, varios investigadores de reconocido prestigio a nivel internacional presentaron sus trabajos y avances en el campo de la terapia génica (sustituir una de las dos copias defectuosas del gen por una normal, sería suficiente para no padecer la enfermedad. Para aplicar esta estrategia es necesario conocer el gen y las mutaciones responsables de la enfermedad en cada paciente) y la terapia celular (convertir un determinado tipo de células en fotorreceptores y sustituir los fotorreceptores que se van degenerando por los generados en el laboratorio. Esta estrategia, teóricamente, es independiente del gen responsable de la enfermedad en cada paciente). Es de esperar que a medio plazo se comiencen a desarrollar ensayos clínicos para probar las posibilidades terapéuticas de estas estrategias.

La Semana de la Retina en Asturias

Cada año, a finales de septiembre, celebramos el Día Mundial contra la Retinosis Pigmentaria y en Asturias alzamos nuestra voz al grito de: ¡la ceguera puede vencerse!

“E n la investigación está nuestra esperanza”, por eso, este año, las actividades de la Semana Internacional de la Retina contaron con actividades de divulgación científica y de encuentro entre investigadores y familias afectadas, intentando buscar la unión de esfuerzos en la lucha contra la ceguera.

El viernes 1 de octubre, en el salón de actos del Hospital General de Oviedo, tuvo lugar la conferencia *La genética de las patologías de la visión: diagnóstico y terapia*, de la doctora Roser González Duarte, Catedrática de Genética de la Universidad de Barcelona, que habló de la influencia de la genética en las patologías de la visión, así como de su importancia de cara a un buen diagnóstico y una posible cura de las retinopatías. Esta actividad fue organizada conjuntamente por la Unidad de Control y Seguimiento de la Retinosis Pigmentaria, de la que la Asociación forma parte.

El sábado 2 de octubre la doctora Esther Pomares Quintana, genetista de la Universidad de Barcelona, acompañada por Roser González Duarte, explicaron a los socios asturianos cómo se re-

aliza el diagnóstico genético de las familias afectadas por retinosis pigmentaria y la importancia de éste de cara a una posible terapia, esta actividad tuvo lugar en salón de actos de la Biblioteca Jovellanos de Gijón.

En Retina Asturias consideramos que sólo uniendo los esfuerzos de investigadores, afectados y de la sociedad en general, podremos encontrar una solución a las enfermedades de la retina, y esta actividad se organizó pensando en crear un espacio para que los investigadores y las personas afectadas que participan en las investigaciones, se conocieran, compartieran inquietudes y resolvieran dudas.

La actividad también incluyó una amena comida de socios y socias, en la que pudimos disfrutar de un encuentro lúdico después de la parada estival.

Como nuevas actividades para este otoño, planteamos la celebración del Día Mundial de la Visión y como actividad conmemorativa, organizaremos un curso intensivo de iniciación al Braille.

Además, a partir de octubre tendremos un encuentro de socios cada 15 días, intentando alternarlo entre las ciudades de Oviedo, Gijón y Avilés. En cada reunión contaremos con una actividad formativa, lúdica o de divulgación, además de un café y encuentro entre nosotros, para ir entrando en calor y poder encarar el invierno con mejor humor.



De izquierda a derecha: Profesor Dr. Luis Fernández-Vega Sanz, doctora Roser González Duarte, doctor Fernando Fernández Cadenas, subdirector del servicio quirúrgico del HUCA, doctor Joaquín Castro Navarro, jefe de la Unidad de Retina del HUCA, José Vega, director de la Obra Social Cajastur.

CATALUÑA

El 24 de agosto de este año 2010, sufrimos la pérdida de dos grandes colaboradores

Primero fue Anna María Rivillo Solé, quien luchó valientemente contra una enfermedad a la que no pudo vencer. Ella fue secretaria de nuestra Asociación durante seis años, cumpliendo magníficamente con su cometido, de lo cual estamos muy agradecidos.

Anna María era una gran persona, inteligente, culta, que resolvía cualquier problema; solidaria, cariñosa, comprensiva. Tenía una alegría natural y un buen sentido del humor que nos contagiaba a todos. Aparte de su personalidad, era guapa y elegante, poseyendo una voz cálida.

Nunca la olvidaremos.

Ese mismo día, pero unas horas más tarde, moriría como consecuencia de un accidente doméstico otro gran colaborador y gran persona, José Fernández Mellado, él fue vocal de nuestra Asociación durante siete años.

Cuando recordamos a José, todos coincidimos en pensar que se abrirá la puerta y aparecerá José. Era un hombre muy activo, lleno de energía, dispuesto a ayudar a quien lo necesitara, nunca tenía un no. Entusiasta en cualquier tarea, era siempre el mejor de todos nosotros en promocionar

nuestra Asociación. Temperamental y apasionado, siempre estará en nuestro recuerdo!

Otro acontecimiento penoso para nosotros de este fatídico mes de agosto, ha sido el fallecimiento, el día 15, de la doctora Pilar Chivelet, oftalmóloga y una de las primeras colaboradoras médicas de la Asociación.

Recordamos su entusiasta entrega al primer estudio interdisciplinar de genética de la retinosis pigmentaria que, en Barcelona, se desarrollaba en el hospital de San Pablo.

Era una persona que a su competencia médica y a su inquietud investigadora, unía una gran calidad profesional y humana, que hacía que pudiéramos disponer de ella para todo.

Muchos de nuestros asociados no olvidan el cariño y el soporte recibido en todo momento.

Descanse en paz.

Finalmente, comunicar que el pasado día 30 de septiembre, con motivo de las próximas elecciones autonómicas de Cataluña, asistimos a un acto de presentación de programas con las propuestas que los distintos partidos políticos formulan en relación a las personas con discapacidad.



La AARPCC de Canarias se reúne en la semana internacional de la retina

Aprovechando la conmemoración de la **Semana Internacional de la Retina**, la AARPCC ha concentrado a socios y familiares en un foro que se celebró el pasado 30 de septiembre en la isla de **Gran Canaria**. En este encuentro se favoreció el intercambio de ideas y la exposición de las necesidades sociosanitarias que afectan al colectivo, recogiendo proposiciones y reivindicaciones propias a nuestra comunidad.



EL ENCUENTRO

Durante la celebración del acto se entregó una serie de documentos, entre los cuales se destacaba un cuestionario a rellenar por el afectado, un pan-

fleto sobre el diagnóstico y seguimiento de las distrofias de retina y diversas informaciones de interés para el invitado, así como una ficha para la creación de una bolsa de jóvenes comprometidos

con el movimiento asociativo. La realización de un debate grupal y las respuestas individuales plasmadas en las encuestas, serán datos para tener en cuenta y aplicar en la gestión de la Asociación.

Así mismo, este año hemos tenido el placer de comunicar el nuevo nombramiento de nuestro presidente de la Asociación Germán López, como presidente de FARPE.

En esta edición, la participación de los socios ha sido notable, lo cual nos acerca a la posibilidad de que se pueda realizar el mismo evento en la provincia de Santa Cruz de Tenerife, consiguiendo así, que la unificación de nuestra Asociación sea completa.

CAMPAÑA DE PRENSA

Como años anteriores, hemos podido contar con una amplia parrilla de medios de comunicación donde hacemos oír y poder informar a la pobla-

ción sobre quiénes somos y nuestras actuaciones. Mediante la lectura del manifiesto y varias entrevistas a nuestro presidente, se completaron las actividades programadas durante esta importante semana.



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**

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



Deseamos resaltar que hemos podido hacer actividades en este año 2010 gracias a la ayuda conseguida por parte de la Consejería de Sanidad de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha. De bien nacidos es, el ser agradecidos, de ahí que manifestemos públicamente este agradecimiento antes de exponer nuestra labor.

Llevamos a buen término el Día Mundial de la Retinosis Pigmentaria, pudiendo contar con la inestimable presencia y apoyo de nuestro Secretario Nacional, Francisco Rodríguez Antelo. Asimismo, fue un auténtico placer escuchar con atención al doctor don Nicolás Cuenca, quien hizo una interesante y recomendable exposición de los logros alcanzados con el Premio Ciudad de Albacete 2008 y al que le agradecemos su excelente disposición. La doctora Elena Caminos, de la Facultad de Medicina de la UCLM de Albacete, expuso con maestría sobre las disfunciones visuales y el modelo experimental de síndrome de Usher. Por último, el doc-

tor Rodríguez Ferrer expuso las características funcionales de la corteza visual en la retinosis pigmentaria y sus efectos de la atención visual, recibiendo gran atención por parte del público. Por parte de las autoridades pudimos contar con la presencia de nuestra admirada delegada provincial de sanidad Angelines Martínez, a la cual tenemos que agradecerle el apoyo que siempre nos ha mostrado y su excelente disposición ante los problemas de la retina. Asimismo, también asistió la concejal del Excelentísimo Ayuntamiento de Albacete, doña Rosa Pérez, quien representó a nuestra alcaldesa en el acto. Desde estas líneas deseamos manifestar nuestro agradecimiento al Colegio de Aparejadores y Arquitectos Técnicos de Albacete (COAAT) que nos prestaron sus instalaciones.

Para llegar a buen término la charla que se realizó el día 25 de septiembre, finalizamos con una comida de hermandad entre afectados y especialistas en el hotel San Antonio.

El mes de septiembre ha sido pródigo en eventos relacionados con la retina. El pasado 12 de septiembre fuimos invitados por el Consejo Territorial de ONCE, concretamente por don José Martínez, gran colaborador con retinosis y excelente persona de Castilla-La Mancha, a la entrega de los II Premios Solidarios ONCE de Castilla-La Mancha que se entregaron en la Obra Social de Caja Castilla-La Mancha. En esta edición tuvimos tanto mi tesorero, don José Manuel Henarejos como la que suscribe, el placer de comprobar cómo se le reconoce su gran valía y profesionalidad al doctor Fernando González del Valle, jefe del departamento de oftalmología del Hospital La Mancha-Centro de Alcázar de San Juan (Ciudad Real), excelente colaborador con nuestro presidente fundador, el admirado señor Gómez y una de las grandes figuras de la oftalmología que deben constituir nuestro referente y nuestra esperanza. Sirvan estas líneas para expresar mi más sincera felicitación por contar con estos profesionales: González del

Valle y su fiel doctor Zarco, que merecen todos los reconocimientos habidos y por haber en una sociedad poco dada a valorar lo que merece la pena.

Se reanudarán las convivencias regionales que con tanta precisión organizaba nuestro presidente Fundador, teniendo ya todo organizado para la XI Convivencia Regional de Afectados por Retinosis Pigmentaria de Castilla-La Mancha, que se celebrarán el 24 de octubre en Tomelloso (Ciudad Real), siendo nuestros anfitriones los queridos Alicia y

Celia, que nos deleitarán con buenos manjares de la tierra tras la charla de nuestra doctora doña Elena Caminos, a quien tenemos que agradecer que se desplace desde Albacete un domingo en el cual se supone debe existir sólo la vida personal. El proyecto de la doctora Caminos merece la pena ser transmitido con entusiasmo y reconocemos que al contar con un número importante de afectados en Ciudad Real, será un marco excelente para difundir el modelo que expuso en Albacete en el Día Mundial.

Castilla y León apuesta por la investigación

Jornada de salud con la participación de dos profesionales de lujo

Celebración de la Asamblea General, 17 de abril de 2010

El día 17 de abril de 2010, 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 la posibilidad de reunir a todos los afectados y a sus familiares.

Se informa de la gestión y del estado de cuentas del año 2009 y turno de ruegos y preguntas.

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

En primer lugar intervino la doctora Elena Vecino Cordero, bióloga celular de la Universidad del País Vasco, que nos puso al corriente de sus trabajos sobre la terapia génica y los trabajos que esta llevando a cabo ella y su equipo, resaltando la investigación sobre las células encapsuladas.

A continuación, intervino el doctor José Ignacio Alonso de la Fuente, oftalmólogo del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, y componente de equipo de la unidad de control y seguimiento de Castilla y León, que nos habló de los fármacos actuales empleados en baja visión, dándonos a conocer los que pueden ser reales y los que son engañosos.

Acabadas 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.

Finalizado el acto celebramos una comida a la que asistieron 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 dan esperanza y nosotros que desde nuestra experiencia de la enfermedad ofrecemos día a día.



Asociación de Retina Comunidad Valenciana siempre con la investigación y con los afectados

El 22 de abril asistimos a la tesis doctoral de Julián Esteve, miembro del equipo de investigadores de Nicolás Cuenca, en la Universidad de Alicante, como muestra de nuestro apoyo a la investigación que se desarrolla en nuestra comunidad.

El 10 de mayo tuvo lugar la 2ª escala del *Programa de ayudas a problemas derivados de la R.P.*

para afectados y familiares, en Valencia. La 3ª escala tuvo lugar el 9 de junio en Gandía.

Los días 21 y 22 de mayo asistimos al VIII CIE-DRET Internacional en Madrid, organizado por Retina Madrid para ponernos al día de lo último en investigación sobre enfermedades degenerativas de la retina, tanto en España como en el resto del mundo.



Durante los días 24, 25 y 26 de mayo, colaboramos con el investigador alemán Henning Frenzel proporcionándole sujetos afectados por síndrome de Usher tipos I y II y los locales de nuestra Asociación.

Esta investigación ya tuvo una primera parte el año pasado auspiciada por el doctor José M^a Millán, genetista del hospital La Fe de Valencia, entregado colaborador de nuestra Asociación.

El 5 de junio realizamos una jornada de convivencia en la localidad valenciana de Tuejar, donde disfrutamos de un espléndido día de campo y de un pequeño paseo para los más osados.

El 12 de junio preparamos una charla resumen del *Simposio Internacional Síndrome de Usher y otras enfermedades*, celebrado los días 27, 28 y 29 de mayo en Valencia. Fue ofrecida por los doctores José M^a Millán, Teresa Jaijo y Elena Aller en los locales del centro cultural del Puerto de Sagunto. Se acercaron afectados por síndrome de Usher y retinosis pigmentaria de toda la Comunidad, entre los que se encontraba una nutrida representación de ASOCIDE, llegados en distintos autocares. Se culminó con la preceptiva paella para todos los asistentes.

El 19 de junio asistimos al congreso anual de SIRCOVA (Sociedad de Investigación en Retina de la Comunidad Valenciana), donde se dio cita lo más granado de la investigación en nuestra Comunidad y también de allende nuestras fronteras en una intensa jornada. Esta presencia se remató con una entrevista del vicepresidente con la doctora M^a Dolores Pinazo Durán, presi-



denta de SIRCOVA, para conocer de primera mano los proyectos de dicha sociedad y establecer líneas de colaboración.

El sábado 2 de octubre, como colofón a las distintas actuaciones realizadas con motivo del Día Internacional de la Retinosis Pigmentaria, se ofreció la charla *Aplicaciones de las células madre pluripotenciales humanas*, a cargo de la doctoral-sabel Pinilla Lozano del hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.



Mens sana in corpore sano

Desde BEGISARE seguimos en nuestro empeño de no parar, si bien la crisis también nos ha afectado, y creemos que lo hemos logrado.



BEGISARE

ASOCIACIÓN DE AFECTADOS POR
RETINOSIS PIGMENTARIA DE GIPUZKOA

El primer semestre de este año se lo hemos dedicado al cuerpo, realizando dos actividades con el mismo fin, es decir, cuidarse, pero por distintos medios. Así, a finales de marzo, una veintena de socios acudimos a La Perla con el único y saludable fin de relajarnos y, a la vez, tonificar la musculatura con un circuito talaso de puesta en forma. Entre las ganas de los participantes y la amabilidad de los monitores, pasamos una mañana agradable culminada, como no puede ser de otra forma, con una suculenta comida. Una vez tonificado y puesto a punto nuestro cuerpo, lo pusimos a prueba con un suave paseo. Cogida la altitud con el centenario funicular, dimos un paseo que muchos de nosotros no conocíamos. Desde el monte Igueldo, caminando durante dos horas, el Cantá-

brico a un lado y el verdor al otro, llegamos al restaurante donde disfrutamos de un ambiente distendido. Antes del parón estival, Itziar González fue, en nombre de BEGISARE, a Stresa (Italia), con motivo del Congreso Mundial de la Retina.

La puesta en forma psicológica es tan o incluso más importante que la física, es por ello que para lo que resta de año hemos programado actividades que nos puedan servir para aclarar nuestras inquietudes. Por un lado, vamos a realizar unas sesiones con una abogada para aclarar y explicar las distintas alternativas que hay desde el punto de vista laboral y de la intranquilidad que pueda generar nuestra situación en el día a día. Por otro lado, daremos continuación a las sesiones en grupos reducidos que comenzamos el año pasado y que tan buena acogida tuvo entre los nuestros. Así pues, para este año tenemos organizado un grupo para quienes quieran continuar con lo ya iniciado el año pasado y con quienes empiecen este. El año lo terminaremos con una actividad cultural aún por determinar, pues el año pasado fue un gran éxito el concierto de *Góspel*.

Todavía sin terminar éste y ya estamos pensando en las posibles actividades para el año venidero, pero como lo bueno se hace esperar, a la siguiente revista deberéis aguardar. Desde aquí no nos queda otra que agradecer a nuestros socios y respectivos acompañantes su participación en actividades y, por supuesto, a los patrocinadores su colaboración.

ZORIONAK ETA URTE BERRI ON!!

Luis, amigo:

E Con enorme tristeza te escribo esta carta. La única carta que jamás pensé escribirte.

Porque nuestra amistad ha crecido en la presencia y en el contacto directo. En el dialogo directo urgido por un tiempo que corre sigiloso e impone bruscamente su final.

Todo terminaba a las siete de la tarde. La hora de salida del tren hacia tu entrañable Cartagena. Porque sabido es que los trenes no esperan.

Y en esas condiciones había que comunicar, resolver, acordar, pensar, sentir y decir todo con urgencia.

Muchas cosas quedaban pendientes para una siguiente ocasión. Durante veinte años hemos vivido convencidos de que habría una nueva ocasión, pero esta vez te has subido a un tren del que no acierto a saber cuál es su destino, pero sé que ese viaje tuyo es sin retorno.

Por eso necesito escribirte esta carta, para hablarte de nuestra amistad y de todo cuanto no nos decimos claramente confiados en que dispondremos de otras ocasiones.

Este último tren nos ha privado de muchas nuevas vivencias compartidas, pero nos deja los recuerdos de veinte años que, definitivamente, nos pertenecen.

Veinte años de tu entregada colaboración, de la nobleza de tu afecto, del disfrute de tu enorme personalidad, de tu seriedad y simpatía a un tiempo, de tu resolución, de tu espíritu conciliador, de tu capacidad de trabajo aceptando, por encima de tus muchas obligaciones y en tiempos difíciles, la tesorería y la secretaría de nuestra Federación.

Todo en ti ha sido honradez y entrega. Tu esposa Isabel sabe mucho de esto, porque ha sabido comprenderlo y ayudarte.

A ella, también, sin haber tenido ocasión de conocerla, dirijo todo mi afecto y solidaridad en estos momentos.

Con nosotros queda, Luis, tu voz y tu habla tan singulares de murciano, con esa impronta particular de cartagenero universal que te hacían, para nosotros que no vemos, inconfundible en nuestros pequeños momentos de charlas, donde hablábamos de nuestras aficiones, donde ganan en importancia los pequeños asuntos, comentados una y mil veces, recordando que Luis nos enseñó a marinar el salmón en sal y azúcar en partes iguales.

Porque Luis nos acompañaba allá donde necesitáramos y resolvía nuestros pequeños asuntos sin darle mayor importancia. Cuando había que ayudar, Luis siempre estaba presente.

Quiero darte las gracias por todo ello y también a los tuyos, porque nos han permitido participar con ellos de tu afecto.

Esta carta, Luis, pretende, en definitiva, agradecerle que hayas formado parte de nuestras vidas y que, allá donde estés, sigas contando con nosotros.

Y esta vez sí, sin prisa, al modo como se lee la carta de un amigo. Con sosiego y amor.

Esta carta que pronto tendrás en las manos. Que las cartas, Luis, tienen la propiedad de llegar siempre a su destino y, también, la de decir en sus enormes espacios en blanco lo que en el escrito no se acierta a expresar y en el corazón se siente.

Tu siempre amigo.



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: federacionfarpe@gmail.com

Presidente: Germán López Fuentes



Fundaluce: Fundación Lucha Contra la Ceguera

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

E-mail: federacionfarpe@gmail.com

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: rpandalucia@retinosis.e.telefonica.net y asociación@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 Asturiana de Retinosis Pigmentaria (AARP)

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



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 E-mail: murcia@retinosis.org
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@terra.es Web: www.retinacv.com
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





Cómo me gustaría leerle un cuento

Quiero jugar con mis nietos, ver la televisión, salir de compras y recuperar mi vida, tal como era.

La Degeneración Macular limita mi capacidad y me impide realizar las actividades cotidianas.

Si mi mente y mis ganas de vivir siguen siendo las mismas, ¿por qué aceptar limitaciones?

**CUANDO LA CIRUGÍA NO PUEDE HACER NADA MÁS POR SUS OJOS,
AÚN ES POSIBLE UNA VIDA VISUALMENTE ACTIVA.**

No se conforme con su Baja Visión.
Podemos ayudarle.

**BAJA
VISIÓN**
ÁNGEL
BARAÑANO

913 992 256

Ponzano, 25 - 28003 Madrid

www.baja-vision.org