

“Los pacientes con DMAE húmeda siguen infratratados”

La terapia génica avanza más que la celular en la forma seca. Los antiangiogénicos de efecto más prolongado llegan a la fase III

BARCELONA **ANTONI MIXOY**
dmredaccion@diariomedico.com

La consolidación de la terapia antiangiogénica para la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda –o exudativa– en la pasada década, sobre todo a partir de la introducción del anticuerpo monoclonal ranibizumab en 2005, ha significado el control terapéutico de la forma más devastadora de la patología. Esto hizo girar el foco de la investigación hacia la DMAE atrófica o seca, de mayor prevalencia, pero también hacia otras retinopatías sin tratamiento eficaz y que tienen su inicio en la infancia, como la retinosis pigmentaria o la enfermedad de Stargardt, que afectan a uno de cada 2.000 y a uno de cada 4.000 niños, respectivamente.

Es el camino que ha seguido el Instituto de la Mácula (IdM) de Barcelona, un centro privado –adscrito al Hospital Quirón Teknon– que desde su creación hace una década ha participado intensamente en ensayos clínicos con antiangiogénicos. Su nueva orientación investigadora impulsó la creación, en 2011, de la Barcelona Macula Foundation (BMF) “para disponer de la estruc-

tura y los recursos para llevar a cabo investigación básica en esas tres patologías, para las que no hay tratamiento”, explica Jordi Monés, director del IdM y fundador de la BMF.

El tándem IdM/BMF desarrolla un amplio programa de investigación que incluye la participación en diversos consorcios europeos, como el *Eye Risk*, que busca definir factores de riesgo, patrones patológicos y nuevos biomarcadores de la DMAE atrófica. En esta línea, la labor del equipo de Monés ha cristalizado en dos publicaciones de impacto. Por un lado, en *Ophthalmology Retina* han propuesto una nueva hipótesis sobre la progresión hacia la atrofia geográfica de la DMAE; por otro, el *British Journal of Ophthalmology* publicará en breve una nueva forma de clasificar a los pacientes más allá de los patrones de autofluorescencia. En este caso, con un sistema de análisis estadístico –un tipo de *machine learning*– que agrupa los casos en tres subfenotipos según la velocidad de progresión.

Otro consorcio europeo es el *LITE*, establecido con centros tecnológicos italianos y con el Insti-



Jordi Monés, director del Instituto de la Mácula y fundador de la Barcelona Macula Foundation.

tuto de Ciencias Fotónicas (ICFO) como socio local, que ha servido para desarrollar “desde cero” un instrumento pionero que permite visualizar las células individuales de los fotorreceptores de la retina.

TERAPIA CON IPS

A falta de tratamiento efectivo para la DMAE atrófica, los avances en terapia génica y terapia celular suscitan grandes esperanzas. Con financiación propia y en colaboración con el Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB), desde la BMF llevan a cabo un proyecto de terapia celular con células madre iPS humanas en un modelo de atrofia en cerdo, con el objetivo de lograr células de epitelio pigmentario y de fotorreceptores.

A pesar de que la terapia celular contiene la promesa de reemplazar células visuales perdidas, de que ya existen pruebas de recuperación de visión en modelos ani-

males y de que ya se han realizado ensayos con iPS en unos pocos pacientes –tanto en Japón como en Estados Unidos–, Monés cree que “la terapia génica evolucionará más rápido que la celular” y que será “el futuro” para la DMAE, “pero siempre que lleguemos en fases iniciales, antes de que la retina esté atrófica”. De hecho, la terapia génica ya ha superado la prueba de concepto en la amaurosis congénita de Leber –“con niños que han recuperado visión”– y está siendo ensayada en fases I y II en DMAE atrófica, coroideremia, Stargardt y retinosis, entre otras retinopatías.

Dejando a un lado problemas potenciales en forma de tumores, infecciones y toxicidad, en tejidos neurológicos como la retina la terapia celular tiene la dificultad de “lograr las conexiones necesarias entre las células vecinas, ya que no es lo mismo hacer hueso o cartilago que lograr un tejido inteligente”.

Sobre el control de la DMAE exudativa, Monés recalca que la terapia antiangiogénica “ha sido y es una revolución”, porque la situación previa era “catastrófica”, al suponer la destrucción de la visión central en pocos años. “Con la terapia antiangiogénica hemos conseguido frenar la enfermedad, e incluso revertir la pérdida de visión en algunos casos, pero es cierto que el control de la forma húmeda no evita en muchos pacientes el paso a la forma atrófica a largo plazo”.

PAUTA INSUFICIENTE

Con todo, este retinólogo lleva años insistiendo en que los pacientes con DMAE siguen estando infratratados. “Los estudios nos dicen que en Francia, Alemania, Italia o España el promedio de inyecciones intravítreas es de 6 en 2 años, cuando la pauta nos indica que deberían ser más de 7 el primer año y un mínimo de 4 el segundo. Es decir, estamos administrando la mitad de lo necesario”. Aparte del coste, la razón es también logística, ya que la administración “a demanda” lleva a que, en visitas sucesivas, si la enfermedad no muestra actividad no se trate al paciente, “lo que puede originar rebrotes muy graves”.

Disponer de antiangiogénicos de efecto más prolongado podría ser una solución. Es lo que pretende esclarecer el ensayo *Harrier*, en el que participa el IdM y que evalúa en fase III un nuevo fármaco, brolicizumab (Novartis), que se administra cada tres meses. Y el equipo de Monés también colabora en los estudios de fase III con lampalizumab (Roche), el primero que en fase II ha demostrado eficacia en frenar la progresión de la DMAE atrófica. “Con los resultados definitivos, a finales de este año sabremos si es realmente efectivo”, concluye.



Una única enfermedad. La retinografía (derecha) muestra una DMAE atrófica, la forma más frecuente (en torno al 85 por ciento de los casos) y de evolución más lenta que la húmeda, pero que a diferencia de ésta no tiene tratamiento efectivo. No obstante, Jordi Monés subraya que “las formas húmeda y atrófica son la misma enfermedad”. Explica que en la DMAE la retina sufre y tiende a atrofiarse y a morir. La respuesta reparativa del organismo es crear nuevos vasos para auxiliar a la retina, pero estos son aberrantes y provocan derrames. “Pero ocurre que hay diversos subtipos de pacientes: unos hacen vasos de entrada, otros no hacen neovascularización y tienden a la atrofia, y luego hay formas mixtas”. En todo caso, el control de la forma húmeda mediante terapia antiangiogénica no evita el paso a la forma atrófica a largo plazo, pero sí logra demorar la pérdida de visión. En la imagen seriada (arriba) vemos la progresión de la atrofia geográfica: a razón de 1,5 a 2,6 mm² al año.

