Ekaia, 2019, 36, 31-48
https://doi.org/10.1387/ekaia.20754

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN 0214-9001 – eISSN 2444-3255

Gene-terapia: ikuspegi terapeutiko berria begietako gaitzen tratamenduan

(Gene therapy: Novel therapeutic approach for treating ocular disorders)

*Julen Rodríguez-Castejón, Itziar Gómez-Aguado, Mónica Vicente-Pascual, Alicia Rodríguez-Gascón, Arantxazu Isla, María Ángeles Solinís, Ana del Pozo-Rodríguez**

Farmakozinetika, Nanoteknologia eta Terapia Genikoa taldea (PharmaNanoGene), Farmazia Fakultatea (UPV/EHU).

LABURPENA: Gene-terapia etorkizun handiko tresna bezala sortu da tratamendurik ez duten asaldurentzat. Azido nukleiko terapeutikoen administrazioan oinarritzen da gaixotasunak tratatzeko. Gene-terapia arrakastatsua izan dadin material genetikoaren askapen eraginkorra bermatu behar da itu-zeluletan. Geneen administrazio-sistemen artean, bektore biralak asko erabili dira ahalbidetzen duten transferentzia genikorako gaitasun onarengatik. Hala ere, horien arrisku nagusien ondorioz (immunogenizitatea eta mutagenesia), bektore ez-biralen diseinua sustatu da. Bektore ez-biralak seguruagoak dira eta ekoizpena errazagoa da, baina hauen muga nagusia transfekzio-eraginkortasun baxua da. Gene-terapiarako organo interesgarri bat begia da, eskuragarria eta aztertzeko erraza baita. Gainera, immunitate-sistematik babestuta dago. Gene-terapia entsegu kliniko guztien % 1,3 bakarrik tratatzen dituzte begietako gaitzak, baina etorkizun handia aurkeztu dute azken urteetan. Izan ere, 2018an Estatu Batuetan eta Europan gene-terapian oinarritutako begirako lehen medikamentuaren komertzializazioa onartu zen, Luxturna®, Sortzetiko Leberren Amaurosiaren tratamendurako. Berrikuspen honetan, begiko administrazio-bideak, gene-terapia estrategiak eta transferentzia geniko eraginkorrerako gainditu behar diren begiko mugak aurkezten dira. Halaber, gene-terapiaren bidez tratatzeko hautagai diren begietako gaitz ezberdinak ere biltzen dira. Gene-terapiaren inguruan egindako ahaleginei eta aurrerapenei esker, begietako gaitzak tratatzeko medikamentu berriak garatu dira. Horietako asko entsegu klinikoetan ebaluatzen ari dira oraindik, baina beste batzuk jada merkatura eta pazienteetara iritsi dira.

HITZ GAKOAK: gene-terapia, terapia genikoa, begietarako gene-terapia, begietako gaitzak, bektore biralak, bektore ez-biralak.

ABSTRACT: *Gene therapy has emerged as a promising tool for disorders that have no cure. It consists in the administration of therapeutic nucleic acids into patients for treating diseases. The success of gene therapy relies on the efficient delivery of the genetic material to target cells. Among gene delivery systems, viral vectors have been widely used due to their good gene transference efficacy. However, their potential risk associated with immunogenicity and mutagenesis has promoted the design of non-viral vectors. Non-viral vectors are safer and easier to produce, but their main limitation remains lower transfection efficacy. An attractive candidate for gene therapy is the eye, since it is easily accessible, easily examined and relatively immune privileged. Only 1,3% of all gene therapy clinical trials treat ocular disorders, but they have shown great potential in recent years. In fact, in 2018 the Food and Drug Administration and the European Medicine Agency approved the commercialization of the first gene therapy based ocular drug, Luxturna®, for the treatment of Leber Congenital Amaurosis. In this review, we present the main administration routes to eye, gene therapy strategies and ocular barriers to overcome for successful gene transfer. Different ocular disease candidates to be treated by gene therapy are also reviewed. The efforts and advances made in the field of gene therapy have led to the development of new drugs to treat eye diseases. Many of them are still being evaluated in clinical trials, but some have already reached the market and patients.*

KEYWORDS: gene therapy, ocular gene therapy, ocular disorders, viral vectors, non-viral vectors.

* ***Harremanetan jartzeko / Corresponding author:*** Ana del Pozo, Farmakozinetika, Nanoteknologia eta Terapia Genikoa taldea (PharmaNanoGene), Farmazia Fakultatea. Unibertsitateko Pasabidea, 7 (01006 Vitoria-Gasteiz). – ana.delpozo@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0003-2478-0884.

Nola aipatu / How to cite: Rodríguez-Castejón, Julen; Gómez-Aguado, Itziar; Vicente-Pascual, Mónica; Rodríguez-Gascón, Alicia; Isla; Arantxazu; Solinís, María Ángeles; del Pozo-Rodríguez, Ana (2019). «Gene-terapia: ikuspegi terapeutiko berria begietako gaitzen tratamenduan»; *Ekaia*, 36, 2019, 31-48. (https://doi.org/10.1387/ekaia.20754).

Jasoa: 12 apirila, 2019; Onartua: 11 uztaila, 2019.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2019 UPV/EHU

Obra hau *Creative Commons Atribución 4.0 Internacional*-en lizentziapean dago

EKAIA 36.indd 31 26/11/19 10:03:34

1. **SARRERA**

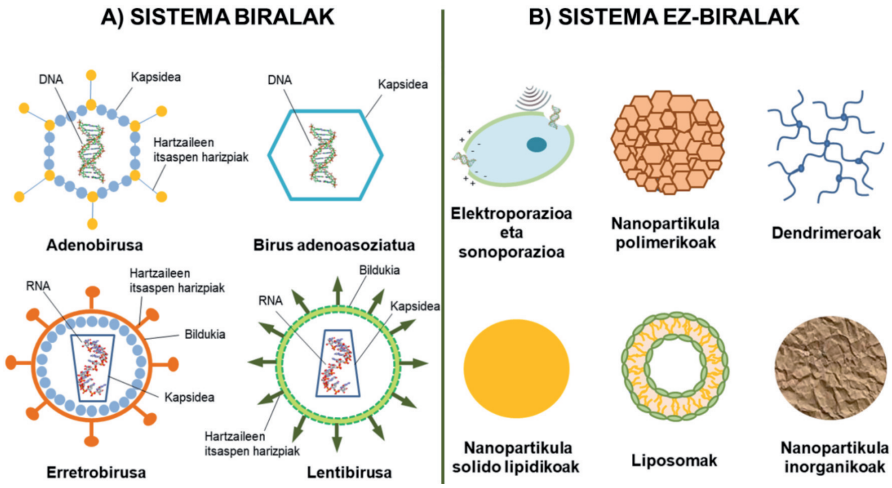
Azken urteetan, giza genomaren inguruan eta bioteknologian emandako aurrerapenei esker, gene-terapia etorkizun handiko erreminta terapeutiko bilakatu da hainbat gaixotasunen tratamendurako. Europako Sendagaien Agentziaren (EMA; ingelesezko sigla) arabera, gene-terapian oinarritutako produktu terapeutiko bat transgene (sekuentzia terapeutikoa) espezifiko bat adierazten duen osagai genetikoa garraiatzen duen bektore edo administrazio-sistema batez osatuta dago, sekuentzia genetiko ezagun bat erregulatzeko, konpontzeko, eransteko edo ezabatzeko helburuarekin [1]. Material genetikoaren administrazioarekin hainbat helburu bilatu daitezke: gene bat adieraztea proteina jakin baten ekoizpenerako, gene baten adierazpena blokeatzea edo murriztea proteina baten sintesiaren inhibiziorako, edo edizio genikoa asaldatutako genea ordezkatzeko gene zuzenarekin.

Gene jakin baten adierazpena aldatzeko (areagotu edo blokeatu) zelula barnean material genetiko exogenoa (azido erribonukleikoa (RNA) edo azido desoxirribonukleikoa (DNA)) sartzeari, transfekzioa deitzen zaio. Gene-terapia transfektatu behar den zelularen (gene-terapia zelula somatikoetan edo hozi-zeluletan) edo transfekzio-estrategiaren (*in vivo* edo *ex vivo* gene-terapia) arabera sailkatu daiteke. *Ex vivo* gene-terapian, zelulak pazientetik ateratzen dira, laborategian kultiboan mantentzen dira eta gene terapeutikoa sartzen zaie. Transfektatutako zelulak aukeratu ondoren, hauek pazientean sartzen dira berriro. *In vivo* gene-terapian, aldiz, material genetikoa garraiatzen duen bektorea ohiko medikamentuak administratzeko bideetatik administratzen da eta transfekzioa organismoaren barnean gertatzen da. Kasu honetan, transfekzio-eraginkortasuna baxuagoa da eta ezin da prozesua kontrolatu, organismoaren barnean gertatzen baita. Gene-terapia mota edozein dela ere, erronka nagusia material genetikoaren askapen eraginkorra eta jarraitua lortzea da zelularen barnean. Horregatik, geneterapiaren arrakastarako garrantzizkoa da administrazio-sistema eraginkor eta seguru baten erabilera [2]. Azido nukleikoen administrazio-sistemak bi talde handitan sailkatu daitezke: bektore biralak eta bektore ez-biralak [3].

Bektore biralak ingeniaritza genetikoz eraldatutako birusez abiatuta prestatzen dira. Modu honetan, birusa ez da gai itu-zelulan erreplikatzeko baina garraiatzen duen sekuentzia genetikoaren adierazpena ahalbidetzen du. Bektore biralen erabilerak transfekzio-eraginkortasun altuak eragiten ditu, baina muga garrantzitsuak aurkezten dituzte segurtasunaren aldetik ahalmen onkogeniko eta immunogenikoaren ondorioz, proteina birikoak direla eta. Administrazio-sistema mota hauen beste arazo bat tamaina handiko azido nukleikoak garraiatzeko ezgaitasuna da [2]. Gene-terapian erabilitako sistema biral ohikoenak adenobirusak (AdV), birus adenoasoziatuak (AAV), erretrobirusak (RV) eta lentibirusak (LV) dira [3]. Lehenengo irudian aurkezten dira sistema biral hauen egitura orokorrak.

EKAIA 36.indd 32 26/11/19 10:03:34

Sistema ez-biralen artean sistema fisikoak daude, elektroporazioa (mintz zelularraren haustura potentzial-diferentzia ezarriz) edo sonoporazioa (mintz zelularraren iragazkortasuna handitzen duten ultrasoinu-uhinen erabilera) adibidez, eta sistema kimikoak (1. irudia). Azken hauek biodegradagarri eta biobateragarriak diren peptido, polimero, lipido edo hauen arteko konbinazioz sintetiza daitezke [4]. Lehenengo irudian sistema ez-biral ezberdinak irudikatzen dira. Sistema ez-biral ikertuenak kimikoak dira, eta hauen artean, lipido ezberdinez osatutako liposomak eta nanopartikula lipidikoak dira esanguratsuenak azido nukleikoen askapenerako [5]. Bektore ez-biralek abantaila garrantzitsuak aurkezten dituzte segurtasun-profilean, eta haien ekoizpena eskala handian errazagoa eta merkeagoa da. Gainera, tamaina handiko azido nukleikoak garraiatzeko gai dira. Transfekzio-gaitasuna biralena baino askoz baxuagoa da, baina azken urteetan nabarmenki hobetu da. Izan ere, ikerkuntzan izandako aurrerakuntzek nanopartikuletan oinarritutako bektoreak entsegu klinikoetara gerturatu dituzte [6].



1. irudia. Gene-terapiarako sistema biral (**A**) eta ez-biral (**B**) ezberdinen irudi eskematikoa.

Hainbat gaixotasun dira gene-terapiaren bidez tratatzeko hautagai. Lehenengo taulan ikus daitekeenez, «The Journal of Gene Medicine Clinical Trial» datu-basearen arabera [7], mundu osoan zehar gene-terapiaren inguruan egin diren entsegu klinikoen artean % 66,6 minbizira zuzenduta dago, baina beste hainbat gaixotasun daude gene-terapiaren bidez tratatzeko hautagai direnak eta entsegu kliniko kopuru totalaren ehuneko askoz baxuagoak dituztenak. Horien artean, begietako gaixotasunak daude. Mun-

EKAIA 36.indd 33 26/11/19 10:03:34

duko entsegu kliniko kopuru totalaren % 1,3 hartzen duten arren, begietako gaixotasunak tratatzeko gene-terapia etorkizun handikoa da. Begietako gaitzak tratatzeko azido nukleikoak erabiltzea gene-terapia traslazionalaren abangoardian egon da azken 20 urteetan. Izan ere, 1998an «Food and Drug Administration (FDA)»-ek onartutako lehen oligonukleotido terapeutikoa *formiversen* izan zen, zitomegalobirusak eragindako erretinitisa tratatzeko Hartutako Immunoeskasiaren Sindromea (HIESa) pairatzen duten gaixoetan. Era berean, *pegaptanib* FDAk 2004an onartutako lehen aptamero terapeutikoa izan zen, adinari lotutako makula-endekapenera zuzendua. Azken urtean, 2018an, FDAk eta EMAk gene-terapian oinarritutako begirako lehen medikamentuaren komertzializazioa onartu zuten, Luxturna® (Spark Therapeutics), Sortzetiko Leberren Amaurosiaren tratamendurako [2].

1. taula. Gene-terapian oinarritutako produktuen bidez munduan egindako entsegu klinikoetan ebaluatu diren indikazio ohikoenak [7].

Ordena	Indikazioa	Entsegu kliniko kopurua	Ehunekoa entsegu kliniko kopuru totalarekiko (%)
1	Minbizia	1.951	66,6
2	Gaixotasun monogenikoak	338	11,5
3	Gaixotasun infekziosoak	184	6,3
4	Gaixotasun kardiobaskularrak	183	6,2
5	Gaixotasun neurologikoak	52	1,8
6	Markatzaile genetikoak	50	1,7
7	Begietako gaixotasunak	37	1,3
8	Hanturazko gaixotasunak	15	0,5

2. **BEGIETARAKO GENE-TERAPIA**

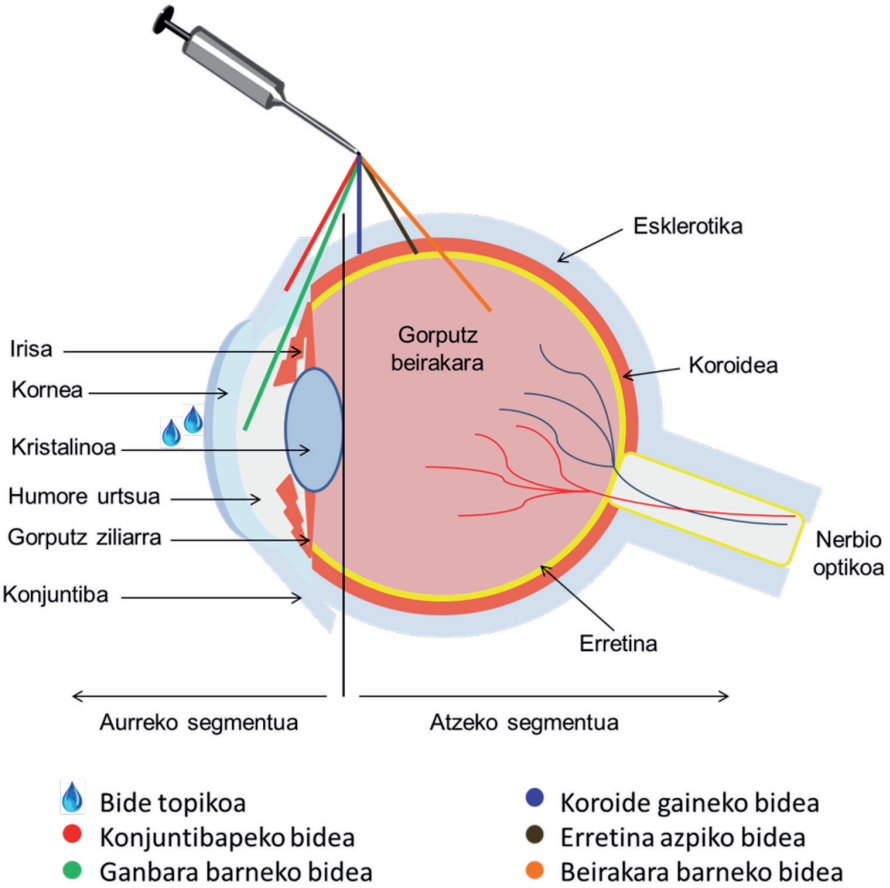
Ikusmen-desgaitasun larria eta itsutasuna ere sortzen dituzten gaixotasunak tratatzeko aukera terapeutikoak oso mugatuak direla kontuan hartuta, baliabide berriak ahalbidetzen dituen alternatiba itxaropentsua da begietarako gene-terapia, gaixotasun horien tratamendurako edo prebentziorako.

Begiak abantaila garrantzitsuak aurkezten ditu, hura gene-terapiarako itu egoki egiten dutenak. Atal eskuragarria izanik eta muga fisikoz gainerako organismotik isolatuta dagoenez, esklusiboki begietako gaixotasunak tratatzeko aukera ematen du, eragin ez-desiragarri sistemikoak eragiteko arrisku txikienarekin. Era berean, isolamendu horrek immunitate-sistemarekiko babesa ahalbidetzen du; hori abantaila garrantzitsua da oso immunogenikoak diren tratamenduen aurrean, gene-terapia biralaren kasuan, adibidez. Begiaren gardentasun optiko paregabeak efektu terapeutikoaren ebaluazioa ahalbidetzen du *in vivo*, inbasio beharrik gabe. Begiaren beste

EKAIA 36.indd 34 26/11/19 10:03:34

abantaila bat da begi bat entseguaren itua eta bestea kontrol moduan erabiltzeko aukera [8, 9].

Anatomiaren ikuspuntutik, giza begia bi eskualdetan banatu daitekeen organo konplexua da. Aurreko segmentua eta atzeko segmentua bereizten dira organo horretan (2. irudia). Aurreko segmentuak kornea, konjuntiba, irisa, gorputz ziliarra, humore urtsua eta kristalinoa barne hartzen ditu. Atzeko segmentua, aldiz, hiru geruzaz osatuta dago. Barneko geruza erretina da eta etengabeko kontaktuan dago gorputz beirakararekin. Begiaren erdiko atzealdean nerbio optikoa sortzen da. Erretina inguratuz, koroidea eta esklerotika aurkitzen dira. Esklerotika begiaren barneko egiturak babesten dituen kolageno-zuntzez osatutako geruza kanpokoena da, eta konjuntibak estaltzen du aurreko aldean [10, 11].



2. irudia. Begiaren egituraren eta administrazio bide ezberdinen irudi eskematikoa.

https://doi.org/10.1387/ekaia.20754

EKAIA 36.indd 35 26/11/19 10:03:34

Azido nukleikoak bide ezberdinetatik administra daitezke begian (2. irudia). Bide bakoitzak bere abantailak eta desabantailak aurkezten ditu, eta administrazio-bidearen hautaketa itu-zelularen eta bektorearen ezaugarrien mende dago.

Begietarako gene-terapiarako sistemak, entsegu klinikoetan, *erretina azpiko* injekzioz administratu ohi dira. Bide bereziki baliagarria da fotorrezeptoreetan (FRetan) eta erretinako epitelio pigmentudunaren (RPE; ingelesezko sigla) zeluletan sortutako patologien kasuan. Hala ere, arrisku altua izaten du odoljarioak, erretina-malkoak, fibrosia eta erretina-askatzea gertatzeko [9].

Alde horretatik, *beirakara barneko* injekzioa da inbasio txikiena eragiten duen begiko administrazio-bidea. Bide hori ohikoa da medikamentu konbentzionalen administraziorako klinikan. Aplikazioa erlatiboki erraza da, dosi altuen administrazioa ahalbidetzen baitu [5], baina erretina transfektatzeko eraginkortasuna baxuagoa da [8]. Beirakara barneko injekzioaren ostean ere eragin ez-desiragarriak ager daitezke, bereziki erretina patologikoetan edo aurretik kaltetutakoetan: erretina-askatzea, endoftalmitisa eta begi barneko presioaren igoera, adibidez; hala ere, zailtasunak jasateko arriskua txikiagoa da bide horretatik.

Konjuntibapeko injekzioa, entsegu batean glaukomaren tratamendurako [12] erabilia, inbasio gutxiko metodoa da, eta konjuntibaren azpian bolumen handiak administratu ondoren begiaren atzeko eta aurreko segmentuetarako sarrera ahalbidetzen du [9].

Bestalde, instilazio bidezko administrazio *topikoa*, nahiz eta bide erosoa, erraza eta ez-inbaditzailea izan, entsegu kliniko bakar batean erabili da [13], bide horren bidez lortzen den bioerabilgarritasun baxuak haren erabilera mugatzen duelako: ia kornea-gainazaleko gaixotasunen tratamendurako bakarrik [9].

2.1. **Estrategia terapeutikoak begietarako gene-terapian: gehikuntza, ezabapena eta edizio genikoa**

Begietarako gene-terapian hainbat estrategia terapeutiko erabil daitezke patologiaren eta lortu nahi den helburuaren arabera. Bai gehikuntza bai ezabapena orain arte egin diren zenbait entsegu klinikotan erabili dira, baina edizio genikoa oraindik fase oso goiztiarretan dago. Alabaina, edizio genikoan oinarritutako begietarako lehen produktuak, *EDIT-101* izenekoak (Editas Medicine), FDAren onarpena jaso du haren ebaluazio klinikoa hasteko Sortzetiko Leberren Amaurosiaren tratamendurako [14].

Gehikuntza genikoa funtzionaltasun-galera bat sortzen duten mutazioek eragindako gaixotasunen tratamendurako erabiltzen da. Gene akastunaren kopia baten administrazioan datza [8]; modu horretan, itu-zeluletan adie-

EKAIA 36.indd 36 26/11/19 10:03:35

razten ez den edo modu desegokian ekoizten den proteinaren forma zuzenaren sintesia bultzatzen da. Gehikuntza DNA plasmidoekin edo RNA mezulariarekin (RNAm) lor daiteke. Azken urteetan, RNAm-a gene-terapiarako erabiltzea interes handia hartzen ari da, transfekzio maila handiagoak ahalbidetzen dituelako. Hala ere, efektuaren iraupena laburragoa da eta horrek bere erabilera terapeutikoa mugatu dezake [15].

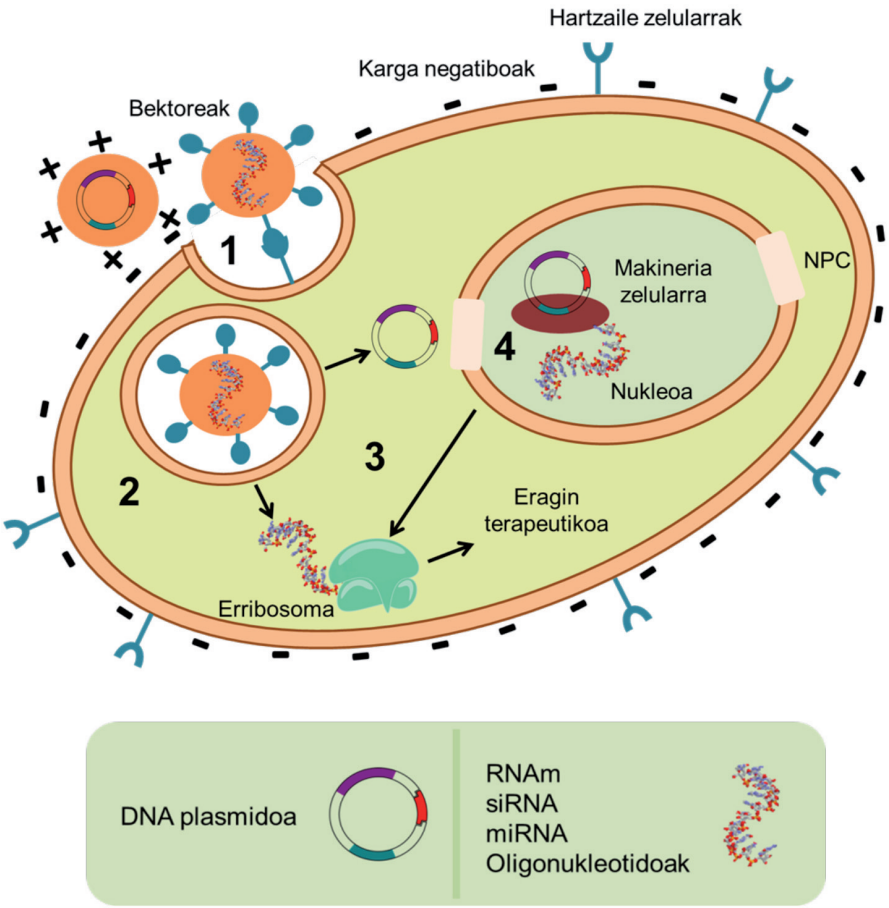
*Ezabapen genikoa*ren bidez mutatutako genearen adierazpena inhibitzen da RNAm-a aldatuz [8], eta ondorioz, proteina jakin baten sintesia gutxitu edo guztiz ezabatzen da. Ezabapen genikoa begian interferentziako RNA (RNAi) [16], oligonukleotidoak [17] eta aptameroak [18] erabiliz lor daiteke. RNAi geneak espezifikoki isilarazteko estrategia multzoa da. Prozesu hori sekuentzia motzen erabileran datza, zeina «short interfering» RNA (siRNA) izenez ezagutzen baita [19]. RNAi bidezko geneen inhibiziorako ere mikroRNA-ak (miRNA) erabil daitezke [20].

*Edizio genikoa*ren teknologia duela gutxi agertu den estrategia terapeutikoa da. DNA-kate bikoitzaren apurketa zuzentzeko zelulen berezko gaitasunean oinarritzen da. Hari esker, zelula eukariotoen genoma alda daiteke espezifikoki nukleasak erabiliz. Edizio genikorako nukleasen osagaiak honakoak dira: i) DNA-sekuentzia jakin bat antzematen duen domeinu bat; eta ii) kate bikoitzaren apurketa eragiten duen nukleasa bat. Edizio genikorako, lau nukleasa mota daude: zink behatz nukleasak (ZFN; ingelesezko sigla), transkripzio-aktibatzaile moduko nukleasak (TALEN; ingelesezko sigla), meganukleasak eta aldizka banandutako sekuentzia palindromiko motzak elkartuak dituzten nukleasak (CRISPR-Cas9; ingelesezko sigla) [21].

2.2. **Transferentzia genikorako mugak**

Gene-terapian, itu terapeutikoa zelula barnean dago. Azido nukleiko «biluziek» zailtasun handiak dituzte beren kabuz eragite tokira iristeko (zitoplasma RNA-ren kasuan edo nukleoa DNA-ren kasuan). Gainera, oso erraz degradatzen dira zelula barneko gunean. Hori dela eta, transferentzia geniko egoki bat lortzeko, aukeratutako bektoreak zelula barnera sartzeko eta muga ezberdinak gainditzeko gaitasuna eduki behar du, azido nukleikoaren egonkortasuna mantenduz bide osoan zehar. Behin zelulan sartuta, material genetikoaren antolamendu egokia bermatu behar du. Beraz, material genetikoak eragite-tokira (zitoplasma edo nukleoa) iristeko gainditu beharreko etapa edo muga nagusiak honakoak dira: zelula-mintzarekiko elkarrekintza, mintza zeharkatzea, zelula barneko barreiatzea eta nukleoaren barnera sartzea (3. irudia). Bektore biralek erraz gainditzen dituzte muga horiek, eta transfekzio-eraginkortasun altuak ahalbidetzen; bektore ez-biralek, ordea, arazoak aurkezten dituzte transferentziarako etapa bakoitzean. Hala ere, muga horiek gainditzeko estrategia ezberdinak proposatu dira eta bektore ez-biralen transfekzio-eraginkortasuna nabarmenki hobetu da azken urteetan [2].

EKAIA 36.indd 37 26/11/19 10:03:35



3. irudia. Transferentzia genikoaren prozesuaren etapak: **(1)** mintz zelularrarekiko elkarrekintza, **(2)** mintza zeharkatzea, **(3)** zelula barneko barreiatzea eta **(4)** nukleoaren barnera sartzea. (*NPC = poro nuklearren konplexuak*).

Bektoreen eta zelula-mintzaren arteko elkarrekintza transferentzia geniko prozesuaren lehenengo pausoa da. Elkarrekintza elektrostatikoen bitartez, bektoreek zelula-mintzaren gainazaleko karga negatiboekin elkar eragiten dute, eta endozitosi-prozesua martxan jartzen da, sarrerarako mekanismo nagusia. Sistema ez-biralen kasuan, elkarrekintza horiek faboratuak daude izaera kationikoa aurkezten dutenentzat [22]. Gainera, zelula espezifikoekiko elkarrekintza hobetzeko, bektoreetan estekatzaile desberdinak gehitu daitezke, zelula-mintzaren gainazaleko hartzaileekin lotzeko [23, 24].

EKAIA 36.indd 38 26/11/19 10:03:35

Zelula-mintza igaro ondoren, bektoreak mintzaren inbaginazioaren ondorioz sortutako endosomaren barnean geratzen dira. Endosoma horrek lisosomarekin bat egiten du eta endolisosoma sortzen, eta bertako entzima hidrolitikoek material genetikoa degrada dezakete. Beraz, komenigarria da bektoreak ahalik eta denbora gutxien igarotzea endolisosomaren barnean; hau da, endosomatik ihes egitea faboratu behar da. Adibidez, DOPEren (dioleoilfosfatidiletanolamina), kolesterolaren, klorokinaren edo zenbait peptidoren (GALA, KALA) erabilerak faboratzen du endosomatik ihes egitea, eta, ondorioz, transfekzioa ere bai [25].

DNAk, behin zitoplasman dagoenean, nukleoaren mintza zeharkatzeko eta barnera sartzeko gai izan behar du. Hala eta guztiz ere, mintz nuklearra barrera selektiboa da 40 kDa baino tamaina handiagoko molekulentzat; DNA molekulentzat, esaterako. Nukleoan bi prozesuren bidez sar daiteke: mitosian zehar, mintzaren barrera-efektua murrizten baita, edo poro nuklearren konplexuak (NPC; ingelesezko sigla) izenez ezagutzen diren egituren bitartez. Horregatik, nukleoaren barnera sartzea hobetzeko estrategia bat nukleo-seinaleztapenen sekuentziak dituzten peptidoak gehitzea da: adibidez, protamina [26].

3. GENE-TERAPIAREN ERABILERA BEGIETAKO GAIXOTASUNEN TRATAMENDUAN

Azken urteetan begietarako gene-terapiaren inguruan lortutako emaitza arrakastatsuek hasiera eman diete gizakietan egindako entsegu klinikoei. Alabaina, begietako gaitzak tratatzeko orain arte egindako entsegu klinikoetan bektore biralak erabili dira; bektore ez-biralak fase aurreklinikoetan soilik. Atal honetan, gene-terapiaren bidez tratatu daitezkeen begietako gaitz ezberdinak, eta bakoitzaren inguruan egindako entsegu kliniko esanguratsuenak biltzen dira.

3.1. Gene-terapia kornean

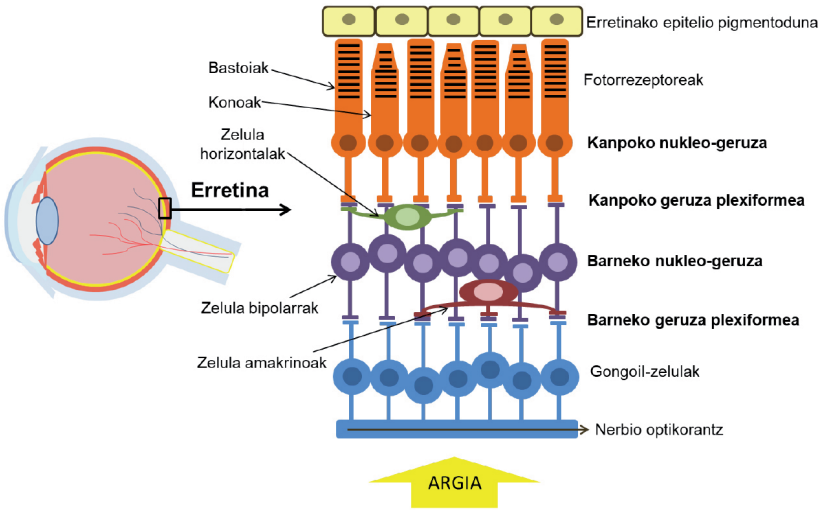
Kornea begiaren aurreko gainazalean kokatzen den ehun garden eta odol-hodirik gabekoa da. Kornea itu aproposa da gene-terapiarako. Atal eskuragarria da, gardena izaten da eta zirkulazio orokorra eta immunitate-sistema sistemikoa mugatuak dira. Bektore egokia erabiliz, geneak administra daitezke kornean modu lokal batean. Kornearen hainbat gaixotasun tratatu daitezke gene-terapiaren bidez, hala nola kornea kaltetzen duten lisosomen biltegiratze-asaldurak (IV eta VII motako mukopolisakaridosiak), zauriak, kornearen neobaskularizazioa, zenbait distrofia, kornea-transplantearen errefusa [27] eta keratitis herpetikoa [19]. Korneako gene-terapia asko ikertu da animalia-ereduetan, baina gutxi dira gizakietan egindako entsegu klinikoak [27].

EKAIA 36.indd 39 26/11/19 10:03:35

Izan ere, korneako gene-terapiaren I/II faseko entsegu bakarra G1 ziklina negatibo bat garraiatzen zuen matrizera zuzendutako RV bektorearen (Mx-dnG1) segurtasuna eta eraginkortasuna ebaluatzera bideratu zen, korneako opakutasunaren eta orbaintzearen maneiu osagarri gisa [28].

3.2. **Gene-terapia begiaren atzeko segmentuan**

Ikusmena begietako eta garuneko hainbat osagairen ekintza koordinatua behar duen prozesu konplexua da, eta, horien artean, erretinak ezinbesteko jarduera egiten du, garunerantz bidaltzen den nerbio-bulkada bihurtzen baitu argia. Laugarren irudian, erretina osatzen duten zelulak eta geruzak irudikatzen dira. Erretinan dauden FRek (konoak, ikusmen zentralaren erantzuleak eta bastoiak, ikusmen periferikoaren arduradunak), haietara argia iristen denean, fotoiak xurgatzen dituzte, eta argi-seinalea seinale elektrokimiko bilakatzen duen prozesua martxan jartzen da. Prozesu hori RPEaren zelulekin batera gertatzen da. Seinale elektrokimikoa zelula bipolarretan zehar garraiatzen da gongoil-zeluletara. Bertan, seinalea ekintza potentzial bihurtu eta garunera bidaltzen da. Ikusmen-desgaitasuna eta itsutasuna eragiten dituzten gaixotasunak begietako atzeko segmentuarekin erlazionatuta daude, eta gehienak erretinaren endekapenaren ondorioz sortzen dira. Horien artean, glaukoma, adinari lotutako makula-endekapena eta herentziazko erretinaren distrofiak daude [2].



4. irudia. Erretinaren egitura. Kanpoko nukleo-geruza: fotorrezeptoreen nukleoak. Kanpoko geruza plexiformea: zelula bipolarren eta fotorrezeptoreen arteko lotura. Barneko nukleo-geruza: zelula bipolarren, horizontalen eta amakrinoen nukleoak. Barneko geruza plexiformea: zelula bipolarren eta gongoil-zelulen arteko lotura.

EKAIA 36.indd 40 26/11/19 10:03:35

3.2.1. *Glaukoma*

Glaukoma bigarrena da itsutasun itzulezinaren eragile nagusietan mundu osoan, eta prebalentzia gora doa bizi-itxaropena handituz doan heinean [29]. Nerbio optikoaren kalte progresiboa eta ikuseremuaren galera itzulezina ezaugarri dituen sindromea da glaukoma. Tratatzen ez bada, erabateko itsutasuna eragin dezake. Begi barneko presioaren (BBPren) igoera gaixotasun hau garatzeko arrisku-faktore garrantzitsua dela ikusi da. Horregatik, glaukomaren maneiurako tratamendu nagusia BBPren gutxiagotzea da, batez ere prostaglandinak eta β-blokeatzaileak erabiliz, baina horiek begietako eragin ez-desiragarriak eta ondorio sistemikoak eragin ditzakete, hurrenez hurren [13]. Hortaz, glaukoma pairatzen duten gaixoetan ikusmen-galera lehenera-tzeko estrategia berriak bilatzeko eskakizun handia dago.

Gene-terapiak hobekuntza eskain dezake gaixotasun horren tratamenduan. Sylentis enpresa biofarmazeutiko espainiarrak siRNA sintetiko berri bat garatu du, Bamosiran (SYL040012) izenekoa. Bamosirana kate bikoitzeko oligonukleotidoa da; iRNA bidez espezifikoki inhibitzen du hartzaile β2-adrenergikoen sintesia, gainontzeko hartzaile adrenergikoetan eraginik izan gabe. Medikamentu hori, gizakietan begiko administrazio topikoz erabili zen lehen siRNA da. Bamosiran oligonukleotidoaren ebaluazio klinikoa Europan eta Estatu Batuetan egin da II faseko entsegu kliniko batean (ClinicalTrials.gov [30] NCT02250612), baina datuak oraindik ez daude eskuragarri.

3.2.2. *Adinari lotutako makula-endekapena*

Adinari lotutako makula-endekapena (ALME) 60 urtetik gorako pertsonetan itsutasun itzulezinaren eragile nagusia da gizarte garatuetan, eta 2020. urtean 196 milioi pertsonak ALME jasango dutela uste da [31]; 11 milioik ikusmen-galera garrantzitsua izango dute [32]. ALMEk ikusmen zentralean, koloreen bereizketan, kontrastearekiko sentikortasunean eta beste hainbat zentzumen-funtziotan izaten du eragina [9].

ALMEk FREn eta RPEaren endekapena eragiten du. Patologiaren bi forma ezagutzen dira. ALME lehorra, edo forma atrofikoa, maiztasun handienekoa da, eta gaixotasuna aurrera motel joaten delako bereizten da. Gaur egun, ez dago ALME mota horren aurkako tratamendurik. ALME hezeak, edo neobaskularrak, aldiz, koroidean gertatzen den neobaskularizazioa du ezaugarri, eta mota larriena da. Azken honen tratamendu estandarra terapia antiangiogenikoak beirakara barnean administratzean datza, baina, hilero administratu behar direnez, pazienteentzat deserosoa eta gogaikarria da, osasun sistemarentzat kostu altua da, eta tratamenduari emandako erantzuna oso aldakorra [33].

ALMEa faktore anitzeko jatorria duen gaixotasuna da; arrisku faktore askok parte hartzen dute horretan (adina, tabakoa eta gantzetan aberatsa den dieta), baina genetikaren ekarpena ere nabaria da [33]. Hortaz, gene-te-

EKAIA 36.indd 41 26/11/19 10:03:36

rapia proposatu da patologia honen tratamendurako estrategia itxaropentsu bezala. ALME lehorraren kasuan, gene-terapiaren erabilera immunitate-sisteman parte hartzen duen konplementu-segidara zuzendu da. Adibidez, *ARC1905* eta *Zimura*® (ClinicalTrials.gov NCT00950638, NCT00709527 eta NCT02686658, hurrenez hurren) ALME lehorraren tratamendurako aptameroak dira eta konplementu-segidako C5 proteina inhibituz egiten dute ekintza. ALME hezea tratatzeko estrategia nagusia, bestalde, neobaskularizazioa inhibitzera bideratuta dago. Lehenengo faseko entsegu kliniko batean, ALME aurreratua zuten 28 paziente tratatu ziren epitelio pigmentudunetik eratorritako faktorearen genea (PEDF; ingelesezko sigla), angiogenesi kontrako zitokina, garraiatzen zuen AdV bektore batekin beirakara barneko bidetik. Estrategia terapeutiko horrek, dirudienez, neobaskularizazioa eteten du [34]. ALME neobaskularraren tratamendurako, FDAk eta EMAk onartutako aptamero bat existitzen da, *pegaptanib* (Macugen), aurretik aipatua. Aptamero hori beirakara barneko bidetik administratzen da eta odolhodi berrien sorkuntza bultzatzen duen endotelio baskularraren hazkuntza-faktorea (VEGF; ingelesezko sigla) inhibitzen du. Gainera, *E10030* (Fovista®) ebaluazio klinikoan dago (ClinicalTrials.gov NCT01089517, NCT00569140, NCT01944839, NCT01940887, NCT02387957), plaketetatik eratorritako hazkuntza-faktorearen (PDGF; ingelesezko sigla) aptamero antagonista pegilatua, ALMEren ondoriozko neobaskularizazioa tratatzeko.

3.2.3. *Erretinaren herentziazko distrofiak*

Erretinaren herentziazko distrofiak (EHDak) ikusmenaren galera progresiboa eta itsutasuna eragin ditzaketen gaixotasunak dira. Erretinaren funtzio egokirako beharrezkoak diren geneen mutazioz sortzen dira; mutaziook FRen heriotza eta ondoriozko ikusmen-galera eragiten dituzte. Bi milioi pertsona baino gehiago kaltetzen dituzte mundu osoan [35]. EHDak gaixotasun soil gisa ager daitezke (hau da, ikusmena bakarrik kaltetzen da), edo sindrome bezala, ikusmenari erasaten ez dioten beste asaldura batzuekin batera. Distrofia horiek kaltetutako zelula motaren arabera (bastoiak eta/edo konoak) edo kaltetutako erretinaren gunearen arabera (erdiko kaltea edo kalte orokorra) sailkatu daitezke. Jarraitzen dioten herentzia-ereduaren arabera, honela sailkatu daitezke: autosomiko errezesiboak, autosomiko gainartzaileak, X kromosomari lotutakoak edo mitokondrialak.

Gene-terapia estrategia itxaropentsua da EHDen tratamendurako. Izan ere, gaur egun ez dago tratamendurik horrelako distrofiak sendatzeko, gaixotasunak aurrera egitea atzeratu dezaketen eragile antioxidatzaileen, apoptosi kontrakoen eta neurobabesleen administrazioa izan ezik, baina horien eraginkortasuna ez dago argi oraindik [2]. Gene-terapiak garrantzia hartu zuenetik, terapia hori EHDen tratamendurako erabiltzea berresten duten entsegu ugari egin dira. Bigarren taulan, estrategia terapeutiko horrekin tratatu daitezkeen EHDak, haien ezaugarri nagusiak eta entsegu klinikoak daude jasoak.

EKAIA 36.indd 42 26/11/19 10:03:36

EKAIA 36.indd 43

2. taula. Gene-terapiaren bidez tratatu daitezkeen EHDen ezaugarriak eta entsegu klinikoak.

Erretinaren herentziazko distrofia	Prebalentzia	Genea	Herentzia	Kaltetutako zelula mota	Entsegu klinikoak (bektorea, administrazio-bidea)	Identifikatzailea
Erretinosi pigmentarioa [36]	1/3.000-5.000	Heterogeneoa	Errezesiboa, gainartzailea, X kromosomari lotua	Hasieran: bastoiak Aurreratua: bastoiak eta konoak	*Ex vivo*, begi barnean	NCT00447980 NCT00447993
					AAV (RST-001), beirakara barneko bidea	NCT02556736
		MERTK mutazioei lotua		Bastoiak eta konoak	AAV, erretina azpiko bidea	NCT01482195
		1B Usher sindromeari lotua (MYO7A genea)	Autosomiko errezesiboa	FRak, RPEko zelulak eta ziliodun zelula koklearrak (belarrian)	LV (UshStat®), erretina azpiko bidea	NCT01505062
Sortzetiko Leberren Amaurosia [29, 37]	1/35.000	Heterogeneoa RPE65 ikertuena	Autosomiko errezesiboa	Konoak eta bastoiak	LUXTURNA®	
***Stargardt*-en makula-distrofia** [38]	1/8.000-10.000	ABCA4	Autosomiko errezesiboa	RPEko zelulak eta FRak	LV (StarGen™), erretina azpiko bidea	NCT01367444 NCT01736592
X kromosomari lotutako erretinoskisia [5, 23]	1/5.000-25.000	RS1	X kromosomari lotua	FRak eta zelula bipolarrak	AAV, beirakara barneko bidea	NCT02317887 NCT02416622
Koroideremia [39, 40]	1/50.000	CHM	X kromosomari lotua	Koroideko zelulak, RPEko zelulak eta FRak	AAV, erretina azpiko bidea	NCT02341807 NCT02671539 NCT02407678
Leberren herentziazko neuropatia optikoa [41]	1/30.000-50.000	ND4	Mitokondriala	Gongoil-zelulak	AAV, beirakara barneko bidea	NCT02161380 NCT02064569
Akromatopsia [42]	1/30.000	Heterogeneoa Kasuen % 25 CNGA3	Autosomiko errezesiboa	Konoak	AAV, erretina azpiko bidea	NCT02610582

Laburdurak: FR = fotorrezeptorea; RPE = erretinako epitelio pigmentuduna; AAV = birus adenoasoziatua; LV = lentibirusa.

https://doi.org/10.1387/ekaia.20754

26/11/19 10:03:36

Erretinosi pigmentarioa (EP) EHD ohikoena da. Gene-terapian oinarritutako EPren hainbat tratamendu frogapen klinikora iritsi dira eta ebaluazio-prozesuan daude. Gaitz horren heterogeneotasun genetiko altua dela eta, gaixo guztientzat baliozkoak diren terapiak ebaluatu dira, gene edo mutazio eragilea kontuan hartu gabe. Horien artean, faktore neurotrofiko ziliarra ebaluatu da *ex vivo* gene-terapiaren bidez, genetikoki eraldatutako zelula kapsulatuak ezarriz. Bigarren faseko entsegu klinikoetan, efektu babeslea behatu zen konoen gain. Ebaluazio klinikoan dagoen estrategia interesgarri bat fotosentikortasun-geneen administrazioan oinarritzen den *optogenetika* da [43]. Zentzu horretan, Retrosense Therapeutics enpresa bioteknologikoak AAV bektore bat garatu du (RST-001) proteina fotosentikor bat (canalrodopsina-2) adierazten duen genearekin, eta ebaluazioan dago I/II faseko entsegu kliniko batean. Mutazio zehaztuen kasuan, zeinak MERTK mutazioei eta 1B Usher sindromeari lotuak baitira, tratamendua espezifikoki ebaluatzen ari dira gehikuntza genikoaren bidez.

Garrantzizkoa da azpimarratzea begietarako gene-terapian izandako arrakastarik handiena Sortzetiko Leberren Amaurosiaren (SLAren) tratamendua izan dela. Izan ere, aurretik aipatu den moduan, jada merkatuan dago RPE65 genearen mutazioaz sortutako 2. motako SLA tratatzeko gene-terapian oinarritutako LUXTURNA® (voretigene neparvovec-rzyl) [44] izeneko medikamentua. Spark Therapeutics konpainia bioteknologikoak garatutako medikamentu hori gai da RPEaren zeluletan AAV bektorearen bidez RPE65 genea gehitzeko, gene hori mutatuta daukaten pazienteetan begi bakoitzean erretina azpiko dosi bakar bat administratuz. Modu honetan, transfektatutako zeluletan RPE65 geneak kodetzen duen proteina adierazten da, ikusmen-zikloa berrezarriz, eta ondorioz, ikusmena hobetuz.

4. **ONDORIOAK**

Gene-terapia etorkizun handiko estrategia terapeutikoa da begietako gaitz ezberdinak tratatzeko. Begietarako gene-terapia oraindik hasten ari da eta tratamendu gehienak gizakietan ebaluatzen ari dira entsegu klinikoetan. Hala ere, entsegu klinikoetan lortutako emaitzak arrakastatsuak dira hainbat gaixotasunen tratamenduan eta agentzia arautzaileek begietako gaixotasunak sendatzeko gene-terapian oinarritutako hainbat medikamentu berri onartu dituzte; horrek medikamentu horiek merkaturatzea eta gaixoetara gerturatzea ahalbidetu du.

5. **ESKER ONAK**

Artikulu honek UPV/EHUren (GIU17/32), Espainiako Ekonomia eta Lehiakortasun Ministerioaren (SAF2014-53092-R) eta FEDER finantza-

EKAIA 36.indd 44 26/11/19 10:03:36

zioa jaso du. Itziar Gómez-Aguadok ikerkuntza-laguntza eskertzen dio UPV/EHUri.

6. **BIBLIOGRAFIA**

[1] COMMITTEE FOR ADVANCED THERAPIES (CAT). 2018. «Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products». London: European Medicines Agency. Eskuragarri: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf (2019/03/25).

[2] DEL POZO-RODRIGUEZ, A., RODRIGUEZ-GASCON, A. eta SOLINIS, M.A. 2018. *Terapia génica*. Síntesis, Madrid.

[3] RODRIGUEZ-GASCON, A., DEL POZO-RODRIGUEZ, A., ISLA, A. eta SOLINIS, M.A. 2015. «Vaginal gene therapy». *Advanced Drug Delivery Reviews*, **92**, 71-83.

[4] RAMAMOORTH, M. eta NARVEKAR, A. 2015. «Non viral vectors in gene therapy – an overview». *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **9**, GE01-GE06.

[5] DEL POZO-RODRIGUEZ, A., TORRECILLA, J., RODRIGUEZ-GASCON, A. eta SOLINIS, M.A. 2018. «Nonviral delivery systems for gene therapy for retina and posterior segment disease». *Drug delivery for the retina and posterior segment disease* liburuan. Argitaratzaileak: Patel, J.K. *et al*. Springer, Cham, 131-149 orrialdeak.

[6] FOLDVARI, M., CHEN, D.W., NAFISSI, N., CALDERON, D. *et al*. 2016. «Non-viral gene therapy: Gains and challenges of non-invasive administration methods». *Journal of Controlled Release*, **240**, 165-190.

[7] Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. Journal of Gene Medicine. Jon Wiley and Sons Ltd., 2017; Eskuragarri: http://www.abedia.com/wiley/indications.php (2019/03/29).

[8] TRAPANI, I., PUPPO, A. eta AURICCHIO, A. 2014. «Vector platforms for gene therapy of inherited retinopathies». *Progress in Retinal and Eye Research*, **43**, 108-128.

[9] SOLINIS, M.A., DEL POZO-RODRIGUEZ, A., APAOLAZA, P.S. eta RODRÍGUEZ-GASCON, A. 2015. «Treatment of ocular disorders by gene therapy». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **95**(Pt B), 331-342.

[10] GARCIA, J.A. eta HURLE, J.M. 2005. *Anatomía humana*. McGraw-Hill Interamericana, Madrid.

[11] DRAKE, R.L., VOGL, A.W. eta MITCHELL, A.W.M. 2010. *Gray. Anatomía para estudiantes (2. Ed.)*. S.A. Elsevier España, Barcelona.

[12] BORRAS, T. 2017. «The pathway from genes to gene therapy in glaucoma: a review of possibilities for using genes as glaucoma drugs». *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology,* **6**, 80-93.

EKAIA 36.indd 45 26/11/19 10:03:36

[13] MORENO-MONTAÑES, J., SADABA, B., RUZ, V., GOMEZ-GUIU, A., ZARRANZ, J., GONZALEZ, M.V. *et al*. 2014. «Phase I clinical trial of SYL040012, a small interfering RNA targeting β-adrenergic receptor 2, for lowering intraocular pressure». *Molecular Therapy*, **22**, 226-232.

[14] EDITAS MEDICINE. 2018. Eskuragarri: http://ir.editasmedicine.com/node/9016 (2019/04/08)

[15] DEL POZO-RODRIGUEZ, A., SOLINIS, M.A. eta RODRIGUEZ-GASCON, A. 2016. «Applications of lipid nanoparticles in gene therapy». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **109**, 184-193.

[16] GUZMAN-ARANGUEZ, A., LOMA, P. eta PINTOR, J. 2013. «Small-interfering RNAs (siRNAs) as a promising tool for ocular therapy». *British Journal of Pharmacology*, **170**, 730-747.

[17] SRIDHARAN, K. eta GOGTAY, N.J. 2016. «Therapeutic nucleic acids: current clinical status». *British Journal of Pharmacology,* **82**, 659-672.

[18] KANWAR, J.R., SHANKARANARAYANAN, J.R., GURUDEVAN, S. eta KANWAR, R.K. 2014. «Aptamer-based therapeutics of the past, present and future: from the perspective of eye-related diseases». *Drug Discovery Today*, **19**, 1309-1321.

[19] TORRECILLA, J., DEL POZO-RODRIGUEZ, A., VICENTE-PASCUAL, M., SOLINIS, M.A. *et al*. 2018. «Targeting corneal inflammation by gene therapy: Emerging strategies for keratitis». *Experimental Eye Research*, **176**, 130-140.

[20] ASKOU, A.L., ALSING, S., HOLMGAARD, A., BEK, T. eta CORYDON, T.J. 2018. «Dissecting microRNA dysregulation in age-related macular degeneration: new targets for eye gene therapy». *Acta Ophthalmologica*, **96**, 9-23.

[21] YANIK, M., MÜLLER, B., SONG, F., GALL, J., WAGNER, F., WENDE, W. *et al*. 2017. «*In vivo* genome editing as a potential treatment strategy for inherited retinal dystrophies». *Progress in Retinal and Eye Research,* **56**, 1-18.

[22] DEL POZO-RODRIGUEZ, A., DELGADO, D., SOLINIS, M.A., RODRIGUEZ-GASCON, A. eta PEDRAZ, J.L. 2008. «Solid lipid nanoparticles for retinal gene therapy: transfection and intracellular trafficking in RPE cells». *International Journal of Pharmaceutics,* **360**, 177-183.

[23] APAOLAZA, P.S., DEL POZO-RODRIGUEZ, A., SOLINIS, M.A., RODRIGUEZ, J.M., FRIEDRICH, U., TORRECILLA, J. *et al*. 2016. «Structural recovery of the retina in a retinoschisin-deficient mouse after gene replacement therapy by solid lipid nanoparticles». *Biomaterials*, **90**, 40-49.

[24] GAN, L., WANG, J., ZHAO, Y., CHEN, D., ZHU, C., LIU, J. *et al*. 2013. «Hyaluronan-modified core-shell liponanoparticles targeting CD44-positive retinal pigment epithelium cells via intravitreal injection». *Biomaterials*, **34**, 5978-5987.

[25] RODRIGUEZ-GASCON, A., SOLINIS, M.A. eta DEL POZO-RODRIGUEZ, A. 2016. «Solid lipid nanoparticles for gene therapy». *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia,* **82**, 408-423.

EKAIA 36.indd 46 26/11/19 10:03:36

[26] DELGADO, D., DEL POZO-RODRÍGUEZ, A., SOLINIS, M.A. eta RODRIGUEZ-GASCON, A. 2011. «Understanding the mechanism of protamine in solid lipid nanoparticle-based lipofection: The importance of the entry pathway». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* **79**, 495-502.

[27] WILLIAMS, K.A. eta COSTER, D.J. 2010. «Gene therapy for diseases of the cornea - a review». *Clinical & Experimental Ophthalmology,* **38**, 93-103.

[28] SONG, J.C., MCDONNELL, P.J., GORDON, E.M., HALL, F.L., eta ANDERSON, W.F. 2003. «Phase I/II evaluation of safety and efficacy and a matrix-targeted retroviral vector bearing a dominant negative cyclin G1 construct (Mx-dnG1) as adjunctive intervention for superficial corneal opacity/corneal scarring». *Human Gene Therapy*, **14**, 306-309.

[29] THUMANN, G. 2012. «Prospectives for gene therapy of retinal degenerations». *Current Genomics,* **13**, 350-362.

[30] U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. CLINICAL TRIALS.GOV. Eskuragarri: https://clinicaltrials.gov/ (2019/04/09)

[31] WONG, W.L., SU, X., LI, X., CHEUNG, C.M., KLEIN, R., CHENG, C.Y. *et al*. 2014. «Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis». *The Lancet. Global Health*., **2**, e106-e116.

[32] BERBER, P., GRASSMANN, F., KIEL, C. eta WEBER, B.H. 2017. «An Eye on Age-Related Macular Degeneration: The Role of MicroRNAs in Disease Pathology». *Molecular Diagnosis & Therapy,* **21**, 31-43.

[33] FRITSCHE, L.G., FARISS, R.N., STAMBOLIAN, D., ABECASIS, G.R., CURCIO, C.A., eta SWAROOP, A. 2014. «Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together». *Annual Review of Genomics and Human Genetics,* **15**, 151-171.

[34] CAMPOCHIARO, P.A., NGUYEN, Q.D., SHAH, S.M., KLEIN, M.L., HOLZ, E., FRANK. R.N. *et al*. 2006. «Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial». *Human Gene Therapy,* **17**, 167-176.

[35] TRAPANI, I., BANFI, S., SIMONELLI, F., SURACE, E.M., and AURICCHIO, A. 2015. «Gene therapy of inherited retinal degenerations: prospects and challenges». *Human Gene Therapy*, **26**, 193-200.

[36] FLORES-RODRIGUEZ, P., LOMA SERRANO, E., GILI, P. eta CARRACEDO, G. 2013. «Retinitis pigmentosa: Revisión bibliográfica». *Gaceta de Optometría y Óptica Oftálmica,* **481**, 34-40.

[37] KUMARAN, N., MOORE, A.T., WELEBER, R.G. eta MICHAELIDES, M. 2017. «Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions». *The British Journal of Ophthalmology*, **101**, 1147-1154.

[38] MOLDAY, R.S. eta ZHANG, K. 2010. «Defective lipid transport and biosynthesis in recessive and dominant Stargardt Macular Degeneration». *Progress in Lipid Research*, **49**, 476-492.

EKAIA 36.indd 47 26/11/19 10:03:36

[39] KALATZIS, V., HAMEL, C.P. eta MACDONALD, I.M., FIRST INTERNATIONAL CHOROIDEREMIA RESEARCH SYMPOSIUM. 2013. «Choroideremia: Towards a Therapy». *American Journal of Ophthalmology*, **156**, 433-437.

[40] MACLAREN, R.E., GROPPE, M., BARNARD A.R., COTTRIALL, C.L., TOLMACHOVA, T., SEYMOUR, L. *et al*. 2014. «Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial». *Lancet*, **383**, 1129-1137.

[41] MEYERSON, C., VAN STAVERN, G. eta MCCLELLAND, C. 2015. «Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives». *Clinical Ophthalmology*, **9**, 1165-1176.

[42] REMMER, M.H., RASTOGI, N., RANKA, M.P. eta CEISLER, E.J. 2015. «Achromatopsia: a review». *Current Opinion in Ophthalmology*, **26**, 333-340.

[43] WOOD, E.H., TANG, P.H., DE LA HUERTA, I., KOROT, E. *et al*. 2019. «Stem cell therapies, gene-based therapies, optogenetics, and retinal prosthetics: current state and implications for the future». *Retina,* **39**, 820-835.

[44] SPARK THERAPEUTICS. 2018. Eskuragarri: https://luxturna.com/ (2019/04/09).

EKAIA 36.indd 48 26/11/19 10:03:36