

European Aniridia Conference, Stockholm

2 de junio de 2024

Resumen para pacientes

Por Prof Neil Lagali

Servicio de Oftalmología

Departamento de Ciencias Clínicas y Biomédicas BKV

La conferencia comenzó con Tor Paaske Utheim, que habló sobre el ojo seco: mitos y hechos. La importancia de romper el círculo vicioso de la enfermedad del ojo seco cuanto antes, pues el ojo seco es una enfermedad inflamatoria. Es algo que no se debería olvidar, porque sabemos que el ojo seco en la Aniridia es una alteración frecuente. También sabemos que hay una disfunción de la glándula de Meibomio en la Aniridia, incluso si la producción de lágrima es normal, También sabemos que el PAX6 afecta al desarrollo de la glándula lagrimal y la composición de la lágrima está afectada, lo que es muy importante en el mantenimiento de la salud de la superficie ocular.

Pasamos al ponente de la sesión del glaucoma. Peter Netland Su mensaje es que los aparatos de drenaje para el glaucoma se han usado ampliamente para el glaucoma y funcionan bien, son buenos medios para reducir la presión intraocular. Pero es una cirugía y todas las cirugías son invasivas y pueden conllevar riesgos también. Esto hay que tenerlo en mente, pacientes y médicos. Pero hay algunas técnicas interesantes, nuevas tecnologías, tales como cirugías de glaucoma mínimamente invasivas que se está comenzando a hacer en EEUU, que están llegando a Europa y son cirugías prometedoras para controlar el glaucoma en el futuro. Esperamos que este tipo de cirugía, como el implante Xen Stent, va a ser capaz de ejecutarse en la Aniridia, porque

puede ser una cirugía rápida que puede mejorar el drenaje y tienen menos efectos secundarios que la cirugía tradicional para el glaucoma. En los años venideros, esperamos que haya más evidencia clínica en esta área.

Después tuvimos una sesión importante sobre nuevas áreas de investigación en Aniridia, fijándonos en efectos fuera del ojo, centrándonos en la calidad de vida con Aniridia. Hay muchas formas de reunir información. Hemos diseñado nuevos cuestionarios, pero también la importancia de los testimonios, entrevistas y medicina narrativa a la hora de documentar experiencia vivida por los pacientes y sus familias con aniridia es tan importante.

Hemos visto, durante la conferencia, que hay que tener en cuenta las experiencias del paciente y el cuidador cuando se piensa en el tratamiento, cuando se piensa en cómo vamos a mejorar la calidad de vida de los pacientes con Aniridia y pienso que empezamos a darnos cuenta de ello. Este tipo de estudios y de mediciones de resultados son muy importantes y lo reconocemos ahora también en el campo de la investigación.

Parte de la finalidad de esta conferencia es transmitir el mensaje sobre calidad de vida y experiencias vividas por las personas con Aniridia en la profesión médica. Este debate fue muy interesante.

James Lauderdale presentó una investigación sobre Aniridia muy importante y sus efectos en el cerebro. El mensaje fue que están documentados los efectos de la Aniridia en el cerebro, en diferentes partes del cerebro que afectan a sistemas diferentes y que pueden, hasta cierto grado, explicar muchos de los síntomas que sabemos que experimentan algunos pacientes con Aniridia. Desde el sentido del olfato, el sentido del gusto, el procesamiento de audición, así como la glándula pineal, por ejemplo, con la producción de melatonina, problemas con el sueño y problemas con la ingesta de comida, con los que

muchos están viendo, efectos endocrinólogos y neurológicos también. Todo esto puede ser achacable al PAX6 y su papel clave en varios sistemas y en el cerebro durante su desarrollo. Esto incluye el páncreas. También oímos sobre el riesgo de desarrollar diabetes, por la regulación de insulina y glucosa en el cuerpo con Aniridia. Esto es también un aspecto muy importante de la calidad de vida, relacionada a la salud, en la Aniridia congénita.

A continuación, tuvimos una sesión sobre iris artificiales, cataratas y segmento posterior. Vito Romano resumió la situación en que está el conocimiento de revisión sistemática de la implantación del iris artificial con los dispositivos que existen hoy. El iris artificial, en casi el 100% de los casos, se implanta en el mismo momento de una cirugía de cataratas. Eso es bueno, para minimizar el número de cirugías. Pero se ha demostrado, basándose en la literatura científica que tenemos que los dispositivos de iris artificial tienen un riesgo significativo para empeorar el glaucoma que ya está presente en esos ojos, así como estimular un nuevo glaucoma en pacientes que no tenían glaucoma con anterioridad. Estas son consideraciones importantes. Incluso si la literatura muestra que la agudeza visual se mejora con la cirugía, es imposible separar si la mejora de la agudeza visual era debido a la cirugía de catarata o si fue debido al iris artificial. No está claro si hay un beneficio real del iris artificial en cuanto a la visión. También se ha dicho en la conferencia por parte de una empresa belga Azalea Vision, que las lentes de contacto esclerales que ellos desarrollan y el efecto hueco de un iris dentro de la lente, puede ayudar a la visión y a la fotofobia.

Esto fue seguido de una presentación por Dominique Bremond-Gignac, sobre anomalías en el segmento posterior en PAX6 relacionadas con Aniridia congénita. Uno de los puntos más importantes fue la hipoplasia foveal que puede tener varios grados y cómo esto se relaciona con la presentación de

hipoplasia del iris, no es siempre fácil verlo. Uno de los ejemplos expuesto fue el de un paciente con Aniridia podría tener un iris casi completo, pero tener una hipoplasia foveal completa. Si se puede examinar la fóvea desde la niñez o incluso desde la infancia, esto puede proporcionar información importante sobre el potencial de la rehabilitación visual. Porque, incluso si el resto de las estructuras del ojo están transparentes, la visión va a estar limitada también por la hipoplasia foveal y la hipoplasia del nervio óptico.

Después, tuvimos una sesión sobre queratopatía y Aniridia. Se presentaron algunos casos interesantes sobre queratopatía, así como los resultados de estudios de registro en Suecia y en el Reino Unido. Se presentaron casos en los que pacientes con Aniridia han recibido un trasplante de córnea. El mensaje principal es que no vemos buenos resultados para el trasplante de córnea. El trasplante de córnea fracasa en Aniridia, por muchas razones, incluyendo que es un tejido ajeno que se coloca en el ojo. Hay una carga inmune en el ojo, y hay ya un estado comprometido inmune en los ojos de las personas con Aniridia. Esto hace del trasplante un procedimiento de alto riesgo, que significa que la posibilidad de éxito es bastante baja. También se discutió sobre cómo definir el éxito. El éxito médico para una cirugía no es el mismo que un resultado satisfactorio para el paciente. Lo que vemos con el trasplante es que puedes conseguir una transparencia de la córnea temporal después de la cirugía, la visión mejora un poco, pero está limitada en el tiempo y finalmente la queratopatía regresa. Un paciente podría mejorar su visión en uno o dos años e incluso en algunos casos raros, tres años de mejora visual. Pero la queratopatía vuelve de nuevo y no solamente eso, sino que después de este procedimiento, los pacientes necesitan recibir tratamiento inmunosupresor, sistémico y local en el ojo – esto puede ser una carga para los pacientes.

Esto significa que tanto los pacientes como sus familias, y por supuesto los médicos necesitan tener una conversación seria para tomar una decisión sobre esto y considerar los riesgos implicados a cambio de lo que se puede ganar y los beneficios potenciales. Vimos alguna información sobre trasplante de células madre y trasplante de córnea juntos, que puede funcionar en ojos sin Aniridia. Pero cuando consideras un ojo con Aniridia, hay un mayor riesgo para el fracaso del trasplante.

Entonces, esto debe ser tenido en cuenta. Sólo porque la terapia con células madre esté disponible, no significa necesariamente que sea una buena opción para la Aniridia, aunque mantenemos nuestra esperanza para la terapia con células madre en el futuro. Esto nos lleva a nuestra sesión sobre células madre en Aniridia. Diferentes puntos de vista basados en el análisis de tejidos del paciente, de aquellos que se han sometido a una operación y también de tejidos donados por pacientes con Aniridia y programar estas células para que se conviertan en células madre y lo que se puede aprender de esto. Podemos pensar en esto como la vía potencial para un futuro tratamiento. Pero no estamos ahí todavía. Van a pasar años antes de que veamos la aplicación potencial en ojos con Aniridia de algunas de estas nuevas tecnologías con células madre. Pero estamos aprendiendo mucho de esta investigación en este momento y esto puede ser de gran beneficio para la Aniridia en un futuro.

Uno de los mensajes es que todo no está perdido, que hay evidencia de que hay todavía células madre en la córnea y en el limbo de los ojos con Aniridia. Pero sólo el asunto es que tenemos que imaginar cómo activarlas. ¿Qué es lo que no funcionó bien exactamente como debería? Es una señal de esperanza que vemos al menos evidencia de células madre que están todavía presentes en la Aniridia. Los investigadores trabajan en averiguar cuáles son los mecanismos, qué está

sucediendo y cómo podemos intentar promover que estas células madre hagan lo que se supone que tienen que hacer, que impidan que los vasos crezcan dentro del ojo. Los vasos en la córnea que impactan tanto en la visión. Hay mucha investigación en marcha en esta área, por eso hay motivo para la esperanza.

A continuación tuvimos una sobre genética y Aniridia, en la que Maria Moosajee y Sophie Valleix hicieron una presentación. Uno de los mensajes fue que es muy importante tener análisis genético, aunque no está disponible en todas partes ni en todos los países. Pero donde es posible hacerlo, se recomienda tener el informe genético, porque incluso hoy, esto nos puede decir algo sobre los efectos la Aniridia tendrá en el ojo. ¿Cuál será el pronóstico? ¿Tendrá el niño efectos sistémicos o no? ¿Puede también ayudar en el contexto de un consejo genético, para saber cuál es el gen afectado o la mutación? Es también importante para el futuro, porque cuanto más aprendemos en genética, más importante será tener bien documentado genéticamente al paciente.

Así mismo, en nuestra manera de hablar sobre Aniridia en la profesión médica y como investigadores, puesto que la enfermedad es tan diversa, necesitamos empezar a usar la genética para guiarnos en cómo describir lo que tiene en realidad el paciente. Es sobre qué tipo de mutación, pero también qué tipo de genotipo tienen. No debemos subestimar el impacto. No deberíamos subestimar el impacto de denominar algo y cuánto puede avanzar el paso de tratamiento médico y el campo de investigación. Es importante también tener en mente que vamos a continuar el debate con muchos investigadores aquí en esta conferencia, intentar elaborar un consenso sobre cómo podemos llamar a este síndrome/espectro de Aniridia PAX-6. Esto va a continuar después de la conferencia y es algo bueno que haya surgido en

esta conferencia, intentar llegar a un consenso sobre cómo denominar la enfermedad y sus variantes.

Después, tuvimos una sesión sobre el manejo de la Aniridia, especialmente en niños. Fabian Fries y and Nora Szentmary del Centro Schwiete para la Aniridia en Homburg, en el que son tratados muchos pacientes con Aniridia en Alemania. De los cientos de pacientes allí, conocimos qué datos nos indican sobre la progresión de la enfermedad y cómo está siendo tratada. Dominique Bremond-Gignac presentó entonces en la sesión sobre la Guía de Buenas Prácticas en Aniridia. Esta Guía es tan importante para muchos grupos diferentes, para los pacientes y para los médicos. Tenemos Guías en diferentes países, pero no tenemos unas a nivel europeo. Es algo que se conseguirá pronto y entonces esta Guía Europea puede difundirse a diferentes países y grupos, para que sirva como un recurso. Esto va a ayudar a la atención médica en la Aniridia y puede ser también un recurso para los pacientes. Esto está en marcha, va a terminarse pronto, con muchas personas aquí implicadas y Dominique dirigiendo estos esfuerzos basados en la Guía francesa y el grupo de trabajo del COST Action.

Esta mañana, tuvimos una sesión sobre terapia génica, enfoques que incluyen una charla entre Elisabeth Simpson, que nos enseñó nuevos modelos de ratón de Aniridia y la importancia de que estos imiten lo que está realmente pasando en los pacientes con Aniridia. Y nos estamos acercando a tener un modelo excelente de la enfermedad humana, que es prometedor, porque cuanto mejor sea el modelo que tenemos para la enfermedad humana, más cosas podemos probar y mayor relevancia tendrá cuando desarrollemos nuevas terapias e intentemos llevarlas a los primeros ensayos clínicos.

Pienso que estamos ya en un punto donde tenemos modelos que son realmente buenos y estamos usando esos modelos ahora. Esta mañana escuchamos dos charlas sobre

caracterización de estos modelos de ratón de Aniridia y lo cerca que están de lo que vemos en pacientes. Esto es muy prometedor.

Después escuchamos sobre el desarrollo de algunas tecnologías. Andrew Hopkinson nos habló sobre el producto Omnigen, que es la membrana amniótica. Es emocionante ver que es un enfoque no-quirúrgico y es nuestra esperanza que el producto haga esta curación del tejido disponible para más gente y para más indicaciones que para el que ha sido usado tradicionalmente hasta la fecha. Andrew mostró algunos resultados con pacientes con Aniridia que han recibido esta membrana amniótica y que promovió la curación de los pacientes. Es algo que queremos construir en el futuro, porque esto aumentaría el acceso y disponibilidad de esta opción de tratamiento para la Aniridia.

Entonces escuchamos a Andrés Vasques Quintero hablar sobre lentes de contacto dinámicas con iris adaptado. Esto es muy prometedor, pero será probablemente en tres o cinco años antes de que este producto esté disponible. Pero la empresa está hablando con grupos de Aniridia para el dispositivo específicamente para Aniridia. Enseñó que simplemente controlando el iris y el diámetro para regular la cantidad de luz que entra en el ojo, puede mejorar la visión. Teniendo en cuenta que, si, tenemos una hipoplasia foveal. Pero si conseguimos tener una ligera mejora en la visión, significa una diferencia para los pacientes también. El hecho de que este dispositivo no necesite tener una pupila central, sino que puede ser personalizado a la persona específica e incluso a la curvatura de esa córnea concreta, lo convierte en una solución personalizada para cada paciente.

Finalmente, tuvimos un panel de debate sobre el traslado de terapias de modelos animales a la clínica. Vemos que tal vez nos llevará de tres a cinco años comprobar si ese

medicamento que estamos dando una nueva finalidad o un medicamento ya aprobado, quizás en diez años o más será una nueva terapia, una nueva medicina o una nueva terapia celular, por ejemplo. Pero es importante mantener todas estas líneas de investigación en marcha para el futuro. Nunca se sabe lo que va a suceder y qué terapias serán las más beneficiosas para los pacientes en el futuro.