



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

OPTOGENÉTICA COMO HERRAMIENTA PARA LA RESTAURACIÓN VISUAL: AVANCES Y PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA CEGUERA DEGENERATIVA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2025

Autor: Zinab Dinari Lassi

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Paula Castro Sánchez

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
1. HISTOLOGÍA DEL OJO HUMANO.....	4
2. DISPOSICIÓN CELULAR RETINIANA Y TRANSMISIÓN DE SEÑALES VISUALES.....	5
3. ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LA RETINA.....	7
4. TIPOS DE ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LA RETINA.....	9
4.1. Retinosis pigmentosa.....	9
4.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE).....	9
4.3. Enfermedad de Stargardt.....	10
4.4. Enfermedad de Best.....	11
5. HISTORIA DE LA OPTOGENÉTICA.....	12
5.1. La optogenética como terapia para la retinosis pigmentosa.....	13
5.2. La optogenética como terapia para la DMAE.....	15
5.3. La optogenética como terapia para la enfermedad de Stargardt.....	16
5.4. La optogenética como terapia para la enfermedad de Best.....	17
6. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN.....	18
OBJETIVOS.....	19
1. OBJETIVO GENERAL.....	19
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
1. DISEÑO.....	20
2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	20
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	23
4. EXTRACCIÓN DE DATOS.....	23
RESULTADOS.....	25
ENSAYOS CLÍNICOS	25
NCT02556736.....	25
NCT03326336.....	28
NCT04278131.....	30
NCT04945772.....	31
NCT05417126.....	33
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA	41

RESUMEN

La optogenética se ha consolidado estos últimos años como una estrategia prometedora para tratar la ceguera degenerativa, al permitir recuperar actividad visual mediante la introducción de opsinas fotosensibles en células retinianas supervivientes (ganglionares y bipolares). A diferencia de otras estrategias terapéuticas, este enfoque busca restaurar la percepción luminosa y el procesamiento visual reactivando la ruta retino-cortical, sin depender de la mutación genética que ha originado la enfermedad.

El ojo constituye un órgano ideal para este tipo de intervenciones debido a su pequeño tamaño, compartimentalización y privilegio inmunológico. Estas características han permitido el desarrollo y optimización de vectores adenoasociados (AAV) para uso intravítreo, principal vía empleada en los ensayos optogenéticos actuales.

Los avances en biología molecular han permitido diseñar opsinas más sensibles y rápidas —como ChrimsonR, Chronos o MCO-010—, mejorando así la especificidad hacia células ganglionares o bipolares.

En los últimos años, los ensayos clínicos han demostrado que es posible inducir respuestas visuales funcionales, como percepción de luz, detección de movimiento y mejoras en pruebas como FST o ETDRS, sin observarse eventos adversos graves asociados con la administración intravítrea del vector.

Este trabajo revisa los avances conseguidos hasta la fecha en terapias optogenéticas para enfermedades degenerativas de la retina, analizando las distintas estrategias empleadas —desde las dirigidas a células ganglionares hasta las que actúan sobre células bipolares— así como las opsinas y vectores utilizados en cada estudio. Se discuten también las posibles mejoras vinculadas al diseño de nuevas opsinas, a la optimización de vectores virales y las limitaciones aún presentes y los desafíos técnicos que condicionan su evolución futura, con el objetivo de valorar el papel que la optogenética puede desempeñar en la restauración visual durante los próximos años.

INTRODUCCIÓN

1. HISTOLOGÍA DEL OJO HUMANO.

El ojo humano es el órgano principal que permite la visión, responsable de captar la luz y convertirla en impulsos nerviosos. Aunque a simple vista parece un órgano sencillo, en realidad, es un componente complejo y altamente especializado del sistema sensorial humano¹. Los ojos, se sitúan en la parte anterior del cráneo, alojados en la cavidad orbitaria ocular. Esta cavidad proporciona protección y soporte tanto al globo ocular como a sus estructuras asociadas. Además, la órbita ocular alberga seis músculos extraoculares que se insertan en el globo ocular y permiten su movilidad en múltiples direcciones: hacia arriba, hacia abajo, lateralmente e incluso en rotación. Estos músculos están anclados a la esclerótica, la capa externa y fibrosa que recubre la mayor parte del ojo y proporciona resistencia estructural a su superficie².

Aparte de la esclerótica, presentan una membrana mucosa delgada y transparente llamada conjuntiva, cuya principal función es proteger la superficie ocular, actuando como una barrera física e inmunológica frente a agentes externos como polvo, microorganismos, alérgenos o cuerpos extraños^{2,3}. Luego sigue la córnea, una estructura transparente y abovedada, ubicada en la parte frontal y convexa del ojo, que actúa como la primera lente del sistema óptico, desviando y enfocando los rayos de luz que ingresan al globo ocular².

Justo detrás de la córnea se encuentra la cámara anterior, una cavidad ocupada por un fluido transparente denominado humor acuoso². Los cuerpos ciliares son los encargados de la producción del humor acuoso, el cual es filtrado a través de los vasos sanguíneos. Este líquido cumple funciones esenciales en la nutrición y oxigenación de estructuras avasculares como la córnea y el cristalino y se regenera cada 90 días, siguiendo un recorrido que inicia en los cuerpos ciliares, pasa a la pupila a través de la cámara anterior, es absorbido por la malla trabecular y, finalmente, se drena en el canal de Schlemm hacia el torrente sanguíneo⁴.

Detrás de la cámara anterior se localiza el iris, una estructura pigmentada que determina el color del ojo. En su región central se encuentra una abertura circular denominada pupila, la cual regula el paso de la luz hacia el interior del globo ocular. Esta función es posible gracias a la acción de los músculos del iris, que permiten la dilatación o contracción pupilar en respuesta a las condiciones de iluminación del entorno².

El cristalino es una lente natural, transparente y flexible, ubicada entre el iris y el humor vítreo. Se caracteriza por ser una estructura avascular y no inervada, ya que carece tanto de irrigación sanguínea como de conexiones nerviosas directas. Esta particularidad contribuye a mantener su transparencia, lo cual es fundamental para la adecuada refracción y enfoque de la luz sobre la retina⁵.

El humor vítreo se trata de una sustancia gelatinosa, clara y homogénea que ocupa el espacio entre el cristalino y la retina, llenando la cavidad posterior del globo ocular. Su función esencial es conservar la forma esférica del ojo y proporcionar soporte a la retina⁶.

Por último, se halla la retina, que es el tejido sensorial principal del ojo y se encarga de recibir las imágenes que ingresan a través del sistema óptico. Abordaremos este tema en los siguientes apartados, ya que es el tejido fundamental en el que se centrará nuestra investigación.

2. DISPOSICIÓN CELULAR RETINIANA Y TRANSMISIÓN DE SEÑALES VISUALES.

La retina es una estructura delgada y altamente especializada localizada en la parte posterior del globo ocular. Es sensible a la luz y cumple una función esencial en el proceso visual ya que es la encargada de transformar los estímulos luminosos en impulsos nerviosos, los cuales son transmitidos a través del nervio óptico hasta el cerebro, donde finalmente se interpretan como imágenes. Su integridad es fundamental para garantizar una visión nítida y

precisa, y su compleja organización celular la convierte en uno de los componentes más sofisticados y vulnerables del sistema ocular⁷.

Está compuesta por varias capas esenciales como se puede observar en la figura 1, incluyendo⁸:

- Capa de fibras nerviosas: Es la capa más interna de la retina. Contiene los axones no mielinizados de las células ganglionares, que convergen hacia el disco óptico para formar el nervio óptico. Su función principal es transportar los potenciales de acción generados en la retina hacia el cerebro.
- Capa de células ganglionares: Contiene los somas (cuerpos celulares) de las células ganglionares. Estas neuronas reciben la información visual ya procesada desde las células bipolares y amacrinas, y generan los impulsos nerviosos que viajan por sus axones en dirección al nervio óptico.
- Capa plexiforme interna: Zona sináptica donde las células bipolares hacen sinapsis con células ganglionares y células amacrinas. Aquí se produce un procesamiento complejo de la señal visual, incluyendo funciones como la detección de bordes y el contraste temporal.
- Capa nuclear interna: Contiene los núcleos de varias células neuronales: bipolares, horizontales, amacrinas y células de Müller. Estas células participan en la integración y modulación de la información visual antes de ser enviada a las células ganglionares.
- Capa plexiforme externa: Es la región donde los fotorreceptores (conos y bastones) establecen sinapsis con las células bipolares y células horizontales. Aquí comienza el procesamiento de la señal luminosa captada por los fotorreceptores.
- Capa nuclear externa: Contiene los núcleos de los fotorreceptores. Esta capa está compuesta principalmente por los cuerpos celulares de los bastones y conos, que se encargan de la recepción de la luz y la conversión del estímulo luminoso en señal eléctrica.

- Capa de fotorreceptoras: Compuesta por los segmentos internos y externos de los bastones y conos. Los segmentos externos contienen los pigmentos visuales encargados de la fototransducción, mientras que los internos albergan estructuras metabólicas esenciales.
- Capa de tejido pigmentario: Es la capa más externa y está formada por una sola fila de células pigmentadas. Estas células absorben la luz dispersa, fagocitan los discos desgastados de los fotorreceptores, transportan nutrientes desde la coroides y contribuyen a la barrera hematorretiniana externa.

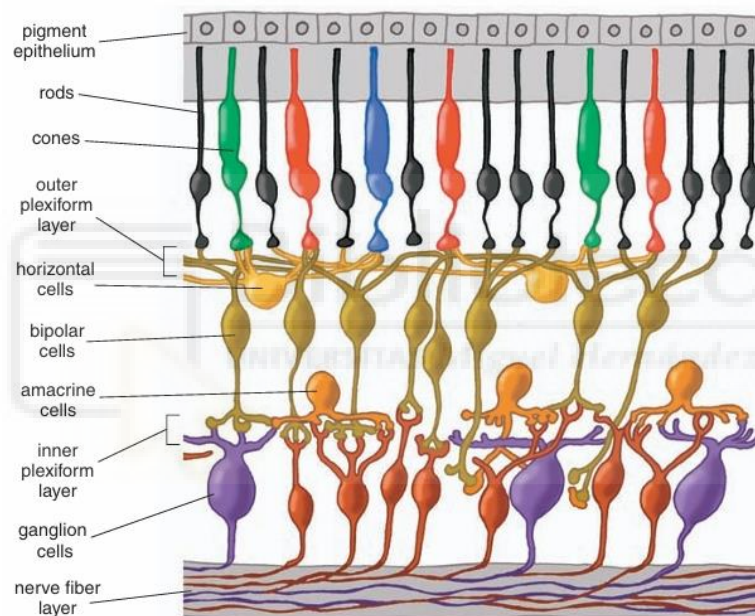


Figura 1. Estructura y organización celular de la retina⁸.

3. ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LA RETINA.

Las enfermedades degenerativas de la retina son patologías que deterioran progresivamente la retina. A diferencia de las patologías oculares agudas, las enfermedades degenerativas suelen desarrollarse de forma lenta y se deben, en buena parte, a mutaciones genéticas que dañan proteínas esenciales para la supervivencia de los fotorreceptores (bastones y conos).

En un ojo sano, los bastones permiten la visión nocturna y periférica, mientras que los conos facilitan la percepción del color, la agudeza y la visión diurna. En las enfermedades degenerativas, las mutaciones provocan acumulación de desechos celulares, alteraciones metabólicas o disfunciones en la fototransducción, lo que conlleva la muerte progresiva de estas células⁹.

La pérdida de estos fotorreceptores es irreversible, lo que conlleva a un cambio en la estructura normal de las capas retinianas restantes (**Figura 2**). Sin embargo, otras células retinianas internas, como las ganglionares y bipolares, pueden conservar cierta funcionalidad tras la degeneración, lo que ha permitido el desarrollo de terapéuticas como la optogenética¹⁰.

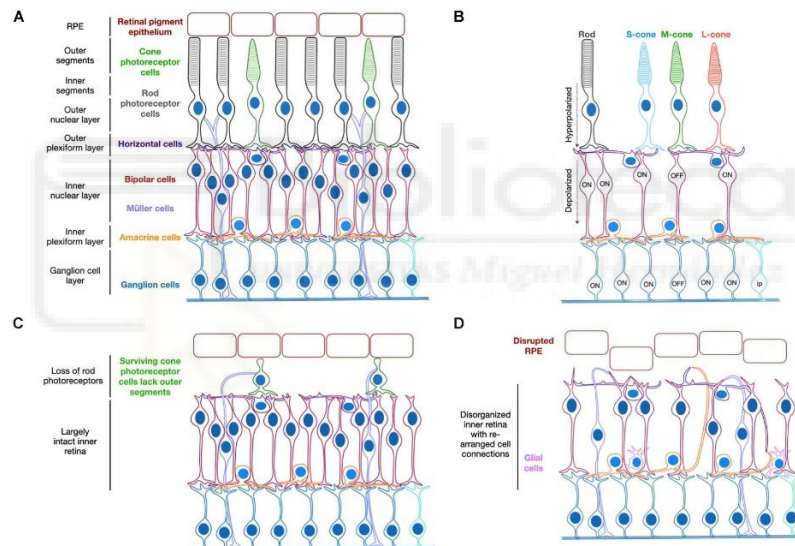


Figura 2. Estructura y degeneración progresiva de la retina. (A) Retina sana con organización celular normal. (B) Procesamiento visual en condiciones fisiológicas, con respuesta diferencial de bastones y conos a la luz. (C) Pérdida de los fotorreceptores de bastones y degeneración parcial de los conos, manteniéndose la retina interna relativamente intacta. (D) Etapas avanzadas de degeneración con desorganización de las conexiones neuronales y alteración del epitelio pigmentario de la retina (RPE)¹⁰.

4. TIPOS DE ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LA RETINA.

4.1. Retinosis pigmentosa.

La retinosis pigmentaria (RP) es un trastorno hereditario degenerativo que inicialmente provoca dificultades para ver en condiciones de poca luz, seguido por la reducción del campo visual periférico, conocido como "visión en túnel", y que puede resultar en una pérdida significativa de la visión o incluso ceguera legal¹⁴.

La RP engloba un grupo diverso de condiciones degenerativas de la retina relacionadas genéticamente. Hasta la fecha, se han identificado más de 70 genes asociados con esta enfermedad. A pesar de esta diversidad genética, todos los pacientes con RP comparten un mecanismo fisiopatológico común que resulta en la muerte de las células fotorreceptoras. Se ha demostrado que la capa interna de la retina, que incluye las células bipolares y las células ganglionares, se mantiene durante cierto tiempo después de la pérdida de fotorreceptores en estos pacientes. Esto sugiere que dicha capa es un objetivo potencial para tratamientos con terapia optogenética¹³.

Además, aunque se consideran enfermedades poco frecuentes, se estima que afectan a aproximadamente 1 de cada 4 000 personas en todo el mundo, lo que equivale a más de dos millones de afectados. Estas condiciones generan una carga considerable sobre los sistemas sanitarios y deterioran sustancialmente la calidad de vida de quienes las padecen¹¹.

4.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) constituye la principal causa de pérdida de visión en personas mayores de 55 años en los países desarrollados. Es una enfermedad progresiva que, en sus etapas tempranas, puede avanzar lentamente y sin síntomas durante años. La existencia de drusas, depósitos amarillentos diminutos situados entre el epitelio pigmentario de la

retina y la retina neurosensorial, es su característica distintiva. La aparición de drusas grandes y cambios en la pigmentación retiniana aumentan considerablemente el riesgo de que se desarrollen formas avanzadas de DMAE, aunque la presencia de drusas pequeñas es común en personas mayores y no indica necesariamente una enfermedad¹⁵.

Los principales factores de riesgo descritos son la edad y el hábito de fumar, aunque los estudios genéticos han identificado variantes en genes como CFH (factor H del complemento) y LOC387715/HtrA1, que predisponen al desarrollo de la enfermedad. A pesar de que la patogenia no se comprende en su totalidad, se considera que procesos como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la inflamación crónica desempeñan un papel clave en su aparición y progresión¹⁵.

Los pacientes que presentan drusas grandes junto con alteraciones pigmentarias bilaterales, o bien estas lesiones en un ojo y DMAE avanzada en el otro, tienen alrededor de un 50% de riesgo de desarrollar pérdida visual severa en un periodo de cinco años¹⁵.

4.3. Enfermedad de Stargardt

La distrofia macular hereditaria conocida como enfermedad de Stargardt (STGD1) es poco común, y se transmite de manera autosómica recesiva. Se caracteriza por una pérdida progresiva de la visión central. Se relaciona su origen con mutaciones bialélicas en el gen ABCA4, que codifica una proteína transportadora esencial en el ciclo visual y responsable de reciclar derivados del retinal. Cuando esta proteína se altera, la lipofusina y el compuesto bisretinoide A2E se acumulan de manera anómala y en exceso en el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Este depósito tóxico da lugar a procesos de apoptosis celular, que acaban provocando el deterioro del EPR y de los fotorreceptores¹⁶.

En las etapas tempranas, la patología generalmente se presenta con pérdida de visión central o paracentral y, a medida que pasa el tiempo, avanza hacia diversos grados de atrofia macular. La mácula es la zona más afectada, sin embargo, otras partes de la retina pueden verse comprometidas, lo que provoca problemas para adaptarse a la oscuridad y la aparición de fenotipos asociados, como el fundus flavimaculatus (“fondo del ojo con manchas amarillentas”), la distrofia cono-bastón o incluso situaciones parecidas a la retinitis pigmentosa¹⁷.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad de Stargardt se manifiesta con una reducción en la agudeza visual, la aparición de escotomas centrales y las manchas amarillas o blanquecinas en el epitelio pigmentario retiniano (EPR), que pueden observarse al examinar el fondo del ojo. Los estudios han evidenciado, desde la perspectiva histológica, que estas modificaciones están vinculadas con la acumulación de lipofuscina, que proviene de la degradación parcial de los segmentos externos de los fotorreceptores. Este depósito excesivo también se manifiesta en las pruebas de imagen: en la angiografía con fluoresceína, los pacientes suelen presentar coroides, producto del acúmulo anormal de lipofuscina en el EPR y la modificación de la fluorescencia coroidea¹⁷.

4.4. Enfermedad de Best.

La distrofia macular viteliforme, también conocida como enfermedad de Best, se hereda habitualmente de forma autosómica dominante por mutaciones en el gen BEST1 (VMD2), localizado en el cromosoma 11q13, aunque en los últimos años también se han identificado formas autosómicas recesivas vinculadas a mutaciones homocigotas o compuestas¹⁹. El gen afectado codifica la bestrofina, una proteína de la membrana del epitelio pigmentario de la retina (EPR) que actúa como canal de cloro. Su mal funcionamiento provoca una acumulación anómala de lipofuscina en el EPR, lo que se traduce en una alteración funcional característica: una respuesta disminuida a la luz en el electrooculograma (EOG)¹⁸.

La enfermedad se presenta clínicamente como un depósito amarillo en la mácula, situado entre el EPR y el espacio subretiniano, que produce la característica apariencia viteliforme descrita como "en forma de yema de huevo"¹⁸.

Con el paso del tiempo, la enfermedad avanza por varias etapas que comprenden un primer momento asintomático en la infancia, después la fase viteliforme clásica, luego se transforma a pseudohipopion durante la pubertad, y sigue con la fase vitelirruptiva en donde la lesión presenta una apariencia de "huevo revuelto" con un deterioro visual significativo. Por último, llega a una etapa atrófica, que se distingue por la pérdida de pigmento y atrofia del EPR¹⁸.

5. HISTORIA DE LA OPTOGENÉTICA.

En 1979, Francis Crick planteó el desafío de controlar de manera selectiva las células cerebrales, proponiendo la luz como herramienta potencial, aunque en aquel momento aún no existía la tecnología adecuada para llevarlo a cabo¹².

Posteriormente, entre 1990 y 1995, se demostró que la luz podía inducir la liberación de neurotransmisores, como el glutamato, y que ciertas proteínas microbianas —como la bacteriorrodopsina— eran capaces de generar corrientes iónicas al ser iluminadas¹².

Más adelante, en 2002, Zemelman y Miesenböck consiguieron controlar neuronas de mamífero en cultivo utilizando rodopsina de *Drosophila* y canales sensibles a la luz. Un año después, Hegemann y Nagel descubrieron la canalrodopsina-2 (ChR2), cuyas corrientes rápidas resultaban ideales para el control neuronal¹².

En 2005, Deisseroth, Boyden, Zhang y Nagel demostraron por primera vez el control de neuronas de mamífero mediante ChR2, marcando el inicio oficial de la optogenética. Ese mismo año, estas técnicas se aplicaron en *C. elegans*,

moscas y embriones de pollo; además, Zhuo-Hua Pan probó la ChR2 en retina, lo que finalmente abrió paso a su aplicación en humanos en 2021 por Roska¹².

Dos años más tarde, apareció la inhibición optogenética gracias a la halorrodopsina, lo que permitió no solo activar sino también silenciar neuronas.

A partir de 2007, la optogenética experimentó un notable avance con la incorporación de nuevas opsinas más rápidas y específicas, halorrodopsina de *Natronomonas pharaonis* (NpHR), junto con herramientas dirigidas a manipular segundos mensajeros como el AMPc y el GMPc. Finalmente, también se descubrieron rodopsinas como la *Blastocladia emersonii* Cyclase Opsin (BeCyclOp), con función de guanilil ciclasa, lo que supuso una expansión significativa del repertorio funcional de herramientas¹².

5.1. La optogenética como terapia para la retinosis pigmentosa

En etapas avanzadas, cuando se destruyen las células fotorreceptoras y el epitelio pigmentario de la retina, las terapias génicas convencionales basadas en la sustitución del gen defectuoso resultan ineficaces, ya que requieren la presencia de células viables²⁰.

La optogenética representa una alternativa innovadora, centrada en la reprogramación de las células retinianas supervivientes para conferirles sensibilidad a la luz. Este enfoque consiste en introducir mediante vectores virales genes que codifican proteínas fotosensibles (opsinas). Estos pueden convertir la señal luminosa en actividad eléctrica, que posteriormente se transmite a las células ganglionares y al nervio óptico²⁰.

Se ha desarrollado la opsina sintética MCO-010, diseñada a partir de la combinación de proteínas no mamíferas modificadas genéticamente. Esta molécula destaca por poseer un amplio espectro de activación que es sensible a longitudes de onda correspondientes a la luz roja, verde y azul. También se

distingue por reaccionar eficazmente a los niveles de luz ambiental, lo cual elimina la necesidad de dispositivos externos para estimularla con luz. Asimismo, su cinética rápida posibilita que se produzcan respuestas eléctricas que se asemejan más a las de los fotorreceptores naturales. Una ventaja adicional importante es que esta estrategia no depende del gen causal, lo cual la hace aplicable a pacientes con diversas mutaciones que causan RP²⁰.

La administración se lleva a cabo mediante una inyección intravítrea de un vector AAV2 optimizado que incluye el gen de la opsina sintética bajo un promotor particular para las células bipolares. Esta vía es menos invasiva que la inyección subretiniana y posibilita llegar a más células diana. Además, el constructo incluye un marcador fluorescente que permite observar la expresión del tratamiento en la retina de manera no invasiva²⁰.

Los primeros ensayos clínicos realizados en pacientes con RP avanzada han demostrado un aumento notable de la movilidad, el campo visual, la agudeza visual y la capacidad de distinguir formas, lo que se ha acompañado también de una mejora en la independencia para llevar a cabo las actividades cotidianas. Los acontecimientos adversos descritos fueron controlables y leves, sobre todo la inflamación ocular temporal²⁰.

En conclusión, la optogenética aplicada a la RP ha pasado de utilizar opsinas microbianas o de mamíferos con importantes limitaciones a la introducción de una opsina sintética de amplio espectro como MCO-010. Esta nueva estrategia representa un enfoque de terapia génica independiente de la mutación, capaz de restaurar visión funcional incluso en fases avanzadas de la enfermedad, lo que la convierte en una de las aproximaciones más prometedoras dentro de la medicina regenerativa ocular²⁰.

5.2. La optogenética como terapia para la DMAE

La DMAE o degeneración macular asociada a la edad es la causa principal de pérdida de la visión central en personas mayores de países desarrollados. Su forma atrófica avanzada, conocida como atrofia geográfica (AG), se distingue por un deterioro paulatino de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario de la retina. Esto provoca un daño permanente en la visión central. A pesar de que en años recientes se han aprobado tratamientos con inhibidores del complemento que logran frenar parcialmente la progresión de la atrofia, aún no hay ninguna terapia disponible que pueda recuperar la visión perdida en estos pacientes²¹.

La optogenética se presenta como una solución innovadora en esta situación, pues no requiere mantener los fotorreceptores dañados, sino que se enfoca en modificar las células de la retina interna que siguen siendo funcionales, como las bipolares o ganglionares, dándoles sensibilidad a la luz a través de la expresión de proteínas fotosensibles (opsinas). De este modo, se establece una vía alternativa para captar estímulos luminosos y llevarlos a lo largo del nervio óptico hasta la corteza visual, compensando así la función que han perdido los fotorreceptores²¹.

La etapa de la enfermedad determina qué célula diana se selecciona. En etapas menos avanzadas, puede ser beneficioso encaminar la terapia hacia las células bipolares, debido a que están involucradas en el procesamiento inicial de las señales visuales. Las células ganglionares, en cambio, representan un objetivo más factible en etapas más avanzadas de atrofia, cuando las bipolares pueden estar afectadas; esto se debe a que estas células tienden a mantenerse intactas y brindan una conexión directa con el cerebro²¹.

Respecto a las opsinas utilizadas, los ensayos iniciales se han empleado proteínas microbianas modificadas, como ChrimsonR o variantes de channelrhodopsina, que ya están siendo analizadas en pacientes con degeneraciones retinianas avanzadas. No obstante, tienen restricciones en relación con la sensibilidad a la luz y requieren de dispositivos externos para

aumentar la luminosidad. Por este motivo, se está avanzando hacia el diseño de opsinas sintéticas o humanizadas, derivadas de rodopsina, opsinas de conos o melanopsina, optimizadas para ser más sensibles a la luz ambiental, con cinética más rápida y menor riesgo de respuesta inmunológica. Entre estas innovaciones destacan las ChroME2.0, que son una generación de channelrhodopsinas optimizadas a través de la mutagénesis estructural, y las luminopsinas, que combinan una opsina con luciferasa para permitir la activación tanto óptica como química²¹.

A diferencia de la retinosis pigmentosa, que ya cuenta con la opsina sintética MCO-010 en etapas avanzadas de desarrollo clínico, en la DMAE aún no hay una molécula única reconocida como estándar. Actualmente se investigan distintas alternativas con el objetivo de identificar la opsina más adecuada para restituir de manera eficaz la función perdida de los fotorreceptores en el contexto de la atrofia geográfica²¹.

5.3. La optogenética como terapia para la enfermedad de Stargardt

La optogenética es un método novedoso para tratar la enfermedad de Stargardt, en particular cuando la afección está en las etapas más avanzadas y los fotorreceptores se encuentran seriamente dañados o destruidos. La optogenética, a diferencia de las terapias génicas tradicionales, que buscan devolver la función del gen ABCA4 dañado en los conos y bastones, se enfoca en otorgar sensibilidad a la luz a otras células retinianas que mantienen su integridad estructural, como son las células bipolares²².

La técnica consiste en inyectar un gen que codifica una proteína fotosensible artificial llamada multi-characteristic opsin (MCO) a través de vectores virales adeno-asociados (AAV). Esta opsina, una vez expresada en las células bipolares, posibilita que estas últimas se activen con la luz ambiental. Como resultado, producen señales eléctricas que viajan hasta el nervio óptico y luego

a la corteza visual. Así, se consigue "puentear" la pérdida funcional de los fotorreceptores, utilizando las vías visuales internas que todavía están intactas²².

Esta tecnología está siendo utilizada en ensayos clínicos actualmente. El estudio STARLIGHT (NCT05417126) es uno de los más relevantes. Los hallazgos iniciales han revelado avances funcionales, como el incremento de la sensibilidad del campo visual, sin que se hayan documentado efectos secundarios graves²².

5.4. La optogenética como terapia para la enfermedad de Best

Durante la búsqueda de información sobre la optogenética como posible terapia para la enfermedad de Best no se han encontrado artículos que relacionen esta estrategia con dicha patología. Dado que la enfermedad se origina en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) debido a mutaciones en el gen *BEST1*, la investigación se ha centrado en el desarrollo de terapias génicas de reemplazo para corregir la causa molecular subyacente.

En cambio, la optogenética se aplica principalmente a enfermedades en las que los fotorreceptores han desaparecido por completo, por lo que los ensayos clínicos en optogenética se han priorizado en patologías como la retinosis pigmentaria o la DMAE. Esto deja la optogenética como una alternativa secundaria para los casos muy avanzados de la enfermedad de Best, lo que explica su limitada representación en la investigación clínica actual, es decir, la ausencia de ensayos clínicos de optogenética dirigidos específicamente a la enfermedad de Best se justifica por la fisiopatología distintiva de esta distrofia retiniana y por la priorización de otras estrategias terapéuticas más adecuadas para su estadio temprano.

6. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN

Las enfermedades degenerativas de la retina son una de las principales causas de ceguera irreversible, y actualmente no existe tratamientos que curen estas enfermedades. En este contexto, la optogenética se presenta como una estrategia terapéutica emergente al habilitar la fotosensibilidad en células retinianas que aún permanecen funcionales, reactivando los circuitos visuales intactos.

Este trabajo se orienta a evaluar el potencial de la terapia optogenética como estrategia para restaurar la función visual en enfermedades degenerativas de la retina. Aunque la búsqueda bibliográfica realizada ha abarcado las principales enfermedades degenerativas de la retina —incluyendo retinosis pigmentaria, degeneración macular asociada a la edad, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Best—, la mayor parte de la información disponible corresponde a ensayos desarrollados en pacientes con retinosis pigmentaria (RP). Esto no significa que se haya optado por restringir la revisión a esta patología, sino que es un reflejo de la situación actual de la investigación: en términos prácticos, la RP es la enfermedad en la que la optogenética ha alcanzado un mayor grado de desarrollo experimental y clínico.

Por ello, este trabajo se centra en analizar el estado actual de la optogenética, sus logros, limitaciones y perspectivas futuras, evaluando su impacto potencial en la restauración visual.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo de esta revisión es analizar el impacto de la optogenética como estrategia terapéutica en la recuperación de la función visual en pacientes con patologías degenerativas de la visión.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar los ensayos clínicos actuales que emplean optogenética en pacientes con ceguera degenerativa.
- Evaluar la eficacia funcional observada en estos ensayos mediante criterios de medida visual.
- Analizar la seguridad de las terapias optogenéticas administradas mediante vectores AAV por vía intravítrea.
- Identificar las principales limitaciones actuales de la optogenética y los desafíos que condicionan su implantación clínica.
- Explorar las perspectivas futuras de la optogenética como tratamiento de la ceguera degenerativa de la retina.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. DISEÑO

Este trabajo se trata de una revisión sistemática realizada a partir de datos extraídos de las bases de datos MEDLINE a través del buscador PUBMED, WEB OF SCIENCE (WOS), SCOPUS y COCHRANE.

En estas bases de datos, se han identificado artículos de revistas científicas, algunos de los cuales son revisiones o compendios, así como capítulos de libros y ciertos sitios web, como la "American Academy of Ophthalmology" y la "Clínica Universidad de Navarra", entre otros.

2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En primer lugar, se procedió a la formulación de la pregunta de investigación con el objetivo de estructurar el planteamiento del estudio y, a partir de ella, obtener el modelo PICO, una herramienta que facilita la identificación de los elementos clave y orienta la búsqueda bibliográfica.

La pregunta de investigación que se desarrolló fue: *“¿Cómo influye la terapia optogenética en la restauración de la función visual en pacientes con ceguera degenerativa en comparación con otras estrategias terapéuticas?”*. A partir de esta, se estableció los componentes del PICO:

- P (población): pacientes con ceguera degenerativa, centrándose en la retinosis pigmentaria, degeneración macular asociada a la edad, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Best.
- I (intervención): terapia optogenética.
- C (comparador): terapias convencionales, dispositivos de visión artificial o ausencia de tratamiento.
- O (outcome/resultado): recuperación de la percepción visual, mejora en la sensibilidad a la luz o funcionalidad visual.

Para la definición de los términos de búsqueda se recurrió a los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), desarrollados a partir del Medical Subject Headings (MeSH). Los descriptores seleccionados fueron “*Optogenetics*”, “*Retinitis pigmentosa*”, “*Macular degeneration*”, “Stargardt disease”, “Vitelliform macular dystrophy” y “*Visual restoration*”, combinados mediante los operadores booleanos AND y OR. La estrategia de búsqueda permitió recopilar artículos publicados desde la primera fecha disponible hasta abril de 2025.

- PUBMED:
 - (((“optogenetics”) AND (“visual restoration”)) OR (“optogenetics”) AND (“retinitis pigmentosa”)))
 - (((“optogenetics”) AND (“visual restoration”)) OR (“optogenetics”) AND (“macular degeneration”)))
 - (((“optogenetics”) AND (“visual restoration”)) OR (“optogenetics”) AND (“Stargardt disease”)))
 - (((“optogenetics”) AND (“visual restoration”)) OR (“optogenetics”) AND (“vitelliform macular dystrophy”)))
- WEB OF SCIENCE (WOS):
 - optogenetics (All Fields) and “visual restoration” (All Fields) or optogenetics (All Fields) and “retinitis pigmentosa” (All Fields)
 - optogenetics (All Fields) and “visual restoration” (All Fields) or optogenetics (All Fields) and “macular degeneration” (All Fields)
 - optogenetics (All Fields) and “visual restoration” (All Fields) or optogenetics (All Fields) and “Stargardt disease” (All Fields)
 - optogenetics (All Fields) and “visual restoration” (All Fields) or optogenetics (All Fields) and “vitelliform macular dystrophy” (All Fields)
- SCOPUS:
 - (TITLE-ABS-KEY (optogenetics) AND TITLE-ABS-KEY (“visual restoration”) OR TITLE-ABS-KEY (optogenetics) AND TITLE-ABS-KEY (“retinitis pigmentosa”))

- (TITLE-ABS-KEY (optogenetics) AND TITLE-ABS-KEY ("visual restoration") OR TITLE-ABS-KEY (optogenetics) AND TITLE-ABS-KEY ("macular degeneration"))
- (TITLE-ABS-KEY (optogenetics) AND TITLE-ABS-KEY ("visual restoration") OR TITLE-ABS-KEY (optogenetics) AND TITLE-ABS-KEY ("Stargardt disease"))
- (TITLE-ABS-KEY (optogenetics) AND TITLE-ABS-KEY ("visual restoration") OR TITLE-ABS-KEY (optogenetics) AND TITLE-ABS-KEY ("vitelliform macular dystrophy"))
- COCHRANE:
 - (optogenetics):ti,ab,kw AND ("retinitis pigmentosa"):ti,ab,kw OR ("visual restoration"):ti,ab,kw
 - (optogenetics):ti,ab,kw AND ("macular degeneration"):ti,ab,kw OR ("visual restoration"):ti,ab,kw
 - (optogenetics):ti,ab,kw AND ("Stargardt disease"):ti,ab,kw OR ("visual restoration"):ti,ab,kw
 - (optogenetics):ti,ab,kw AND ("vitelliform macular dystrophy"):ti,ab,kw OR ("visual restoration"):ti,ab,kw

Tras realizar la búsqueda en las bases de datos seleccionadas, los resultados fueron exportados en formato RIS y posteriormente cargados en PICOPORTAL, una plataforma *web* especializada en agilizar y optimizar la realización de revisiones sistemáticas de literatura científica.

Esta herramienta permite llevar a cabo la revisión de los resúmenes (*abstracts*) y aplicar los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos para efectuar el cribado inicial (*screening*). Una vez finalizada esta fase, se procede al análisis de los artículos en texto completo (*full text*), los cuales se incorporan a la plataforma en formato PDF y son evaluados nuevamente siguiendo los mismos criterios de selección. Finalmente, aquellos artículos que cumplen con los criterios establecidos constituyen la base para la extracción de datos de la presente revisión.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Con el fin de delimitar la búsqueda y garantizar la obtención de resultados relevantes y precisos, se seleccionaron los artículos conforme a los criterios de inclusión establecidos, considerando publicaciones comprendidas desde los primeros registros disponibles hasta abril de 2025.

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con ceguera degenerativa.
 - Uso de la terapia optogenética como tratamiento.
 - Estudios que son ensayos clínicos.
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes que no tengan ceguera degenerativa.
 - La no utilización de la terapia optogenética como tratamiento.
 - Estudios que no son ensayos clínicos.

4. EXTRACCIÓN DE DATOS

La búsqueda inicial permitió identificar un total de 411 artículos, de los cuales 81 correspondían a duplicados, resultando en 330 referencias únicas. Posteriormente, durante la fase de revisión de títulos y resúmenes (*abstracts*), se excluyeron 223 estudios tras aplicar los criterios de exclusión previamente definidos, quedando 107 artículos para evaluación en texto completo. En esta etapa, las revisiones no se incluyeron dentro del screening de texto completo; sin embargo, fueron consultadas con el propósito de extraer las referencias de aquellos trabajos que cumplían con los criterios de inclusión, evitando así la pérdida de información relevante. Finalmente, tras el análisis de los artículos a texto completo, se descartaron 66 artículos por no cumplir con los criterios establecidos, de modo que se seleccionaron 41 artículos.

De esos 41 artículos, solo 5 corresponden a ensayos clínicos en humanos, por lo que han sido los únicos empleados para el análisis directo de la eficacia terapéutica. Los 36 artículos restantes incluían estudios preclínicos, revisiones y

trabajos metodológicos que, aunque no aportan resultados clínicos, se han utilizado para contextualizar el estado actual del campo y para extraer información esencial sobre las enfermedades degenerativas de la retina, la fisiología retiniana, el desarrollo de la optogenética y otros aspectos necesarios para fundamentar adecuadamente la revisión.

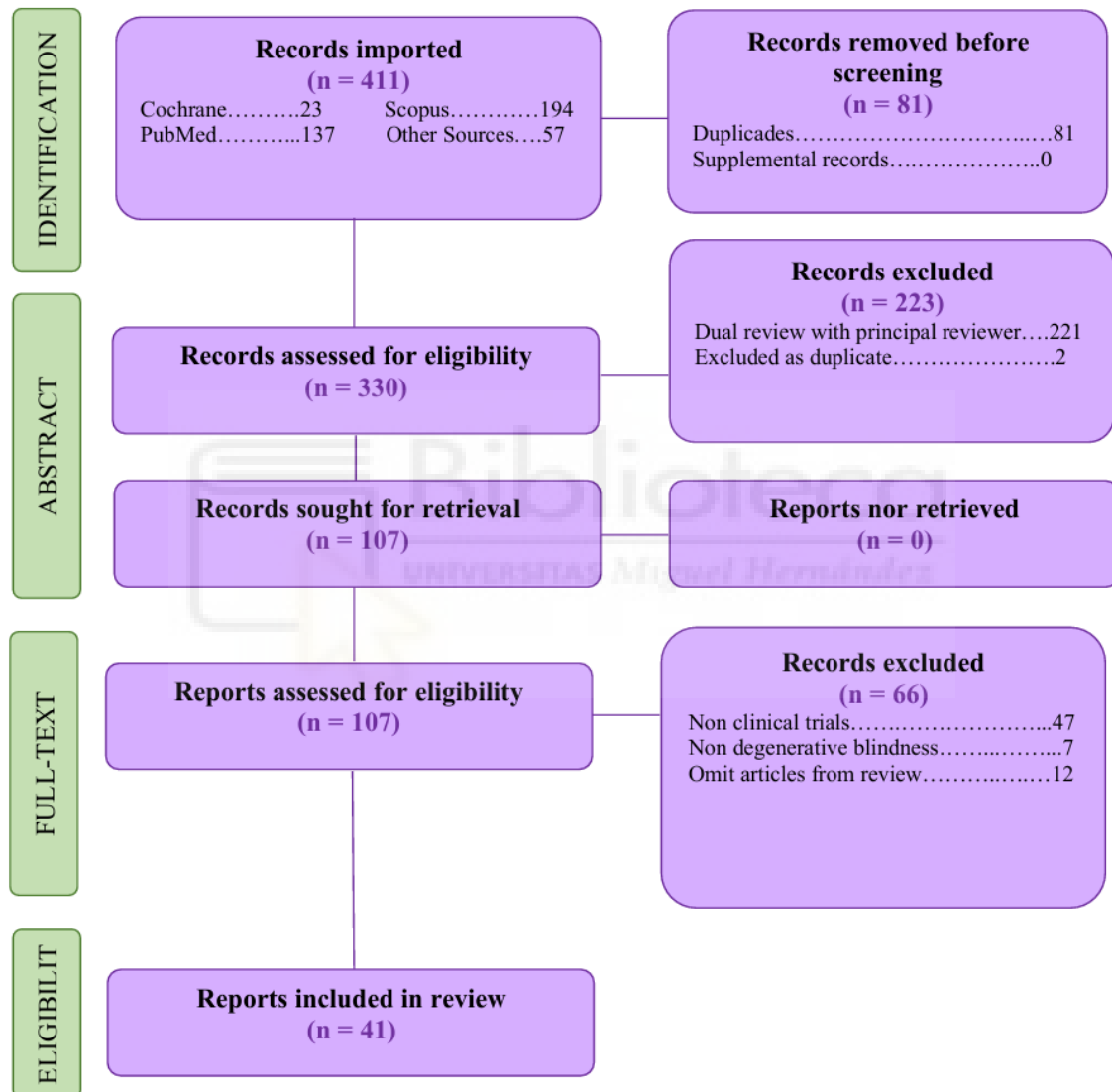


Figura 3. Diagrama de flujo y selección de artículos para la revisión. **Fuente:** Picoportal

RESULTADOS

Los estudios iniciales de terapia optogenética en enfermedades degenerativas de la retina se llevaron a cabo en modelos animales, donde se observaron mejoras modestas, pero de gran relevancia científica.

En la actualidad, se han puesto en marcha diversos ensayos clínicos con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de esta estrategia terapéutica. Estos estudios han analizado aspectos como el estado clínico de los pacientes, el tipo de opsina sintética utilizada, las características de la intervención, los resultados obtenidos y los posibles efectos adversos asociados al tratamiento.

ENSAYOS CLÍNICOS

NCT02556736

En 2015 se puso en marcha el ensayo clínico RST-001, considerado el primer estudio en humanos que aplicó la optogenética para el tratamiento de enfermedades degenerativas de la retina, concretamente en pacientes con retinitis pigmentosa (RP) en etapas avanzadas.

RST-001 consiste en un vector de terapia génica basado en un virus adenoasociado (AAV) que transporta el gen de la channelrhodopsin-2 (ChR2), una opsina microbiana que actúa como fotorreceptor artificial. Su expresión en las células ganglionares de la retina (RGCs) permite inducir su despolarización tras la estimulación lumínica, confiriendo así fotosensibilidad a circuitos retinianos que aún persisten. La administración se realiza mediante una inyección intravítrea única en el ojo afectado, lo que facilita una transducción génica localizada y es ideal para pacientes con degeneración retiniana avanzada²³.

Se trata de un estudio de fase I/IIa uniocular (tratando solo un ojo por paciente), abierto (open-label), lo que significa que tanto los investigadores como los participantes sabían qué ojo recibía el tratamiento y con escalado progresivo de

dosis. En la fase I, se reclutaron tres cohortes (grupo A con dosis baja, B con dosis media y C con dosis alta), cada una con alrededor de tres pacientes. El reclutamiento se llevó a cabo de forma secuencial, evaluando la seguridad de cada cohorte antes de avanzar a la dosis siguiente. Si los resultados de seguridad eran favorables, se procedía a la fase IIa, que incluiría entre 6 y 12 pacientes recibiendo la dosis máxima tolerada identificada en la fase I²³.

La población objetivo incluyó adultos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de RP avanzada, capaces de dar su consentimiento informado, asistir a las visitas de seguimiento y cumplir con las medidas de anticoncepción requeridas. Respecto a los criterios oculares, si en la fase I no se detectaban signos de beneficio, la fase IIa incorporaría 12 participantes divididos en dos subgrupos: seis con visión limitada a percepción de movimiento (o peor) y seis con visión entre conteo de dedos y 20/200 en el ojo tratado²³.

El calendario de visitas incluía una fase central de seguimiento intensivo con evaluaciones en los momentos clave: screening, visita basal, día 0 (inyección), día 1, día 7, y posteriormente en los meses 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24. Después de estos dos años, los participantes entraban en un seguimiento a largo plazo de 13 años, con visitas anuales presenciales durante los primeros cinco años y contactos telefónicos en los restantes, para monitorear la seguridad del tratamiento a lo largo del tiempo²³.

El objetivo principal del ensayo fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de una única inyección intravítrea de RST-001, registrando tanto la incidencia como la gravedad de los eventos adversos, tanto oculares como sistémicos²³.

Entre los objetivos secundarios, se buscó identificar la dosis máxima tolerada (MTD) y recopilar indicios preliminares de eficacia clínica. Para ello, el protocolo incluyó un conjunto de pruebas funcionales y estructurales ampliamente utilizadas en oftalmología. Entre ellas destacan: la agudeza visual corregida (BCVA, medida con optotipos ETDRS), el Full-Field Stimulus Test (FST) — especialmente relevante en pacientes con retinitis pigmentosa avanzada, ya que

permite medir umbrales de sensibilidad luminosa incluso cuando la agudeza visual y el electroretinograma ofrecen poca información—, estudios electrofisiológicos (ERG) cuando eran factibles, tomografía de coherencia óptica (OCT) para analizar la estructura retiniana, pruebas de campo visual, evaluaciones de movilidad y orientación, y cuestionarios sobre calidad de vida visual²³.

El uso del FST fue particularmente relevante en este ensayo, dado que se considera una herramienta fiable para detectar cambios funcionales en estadios muy avanzados de degeneración retiniana, donde otras medidas convencionales carecen de sensibilidad suficiente²³.

El ensayo comenzó en marzo de 2016, con la primera inyección administrada a un paciente con RP avanzada. La cohorte de dosis baja se completó sin eventos adversos oculares graves, según los informes iniciales públicos²³.

Los resultados preliminares indicaron un perfil de seguridad aceptable y señales de actividad biológica, como respuestas visuales que sugerían una recuperación parcial de la sensibilidad a la luz. Sin embargo, estos hallazgos se compartieron solo a través de comunicados y resúmenes, sin publicaciones detalladas en revistas revisadas por pares que permitieran una evaluación cuantitativa precisa de la eficacia.

La literatura especializada destaca que el ensayo cumplió su meta principal de demostrar seguridad y tolerabilidad, aunque los efectos en la función visual fueron inconcluyentes en esta fase inicial²³.

Entre las limitaciones clave se encuentra la opsina ChR2, cuya sensibilidad a la luz ambiental es mucho menor que la de los fotorreceptores humanos naturales. Esto implica que, para alcanzar un efecto funcional, pueden ser necesarias intensidades luminosas elevadas o sistemas de estimulación específicos, lo que reduce la aplicabilidad clínica directa. Por ello, se han impulsado opsinas

"desplazadas al rojo" (red-shifted) o con mayor sensibilidad, más adaptadas al entorno visual cotidiano²³.

Además, el diseño de fase I/IIa, con un número limitado de participantes y sin enmascaramiento, reduce la robustez de las conclusiones sobre eficacia. En pacientes con RP avanzada, pruebas como la BCVA o el ERG tienen baja sensibilidad para detectar mejoras, lo que resalta la importancia de alternativas estandarizadas como el FST²³.

Por último, la falta inicial de publicaciones revisadas por pares —con resultados limitados a comunicados y registros clínicos— afecta la transparencia y obliga a interpretar la evidencia con precaución hasta que se publiquen informes completos y validados²³.

NCT03326336

El ensayo clínico PIONEER (NCT03326336) evalúa la terapia optogenética GS030 en pacientes con retinitis pigmentosa avanzada. Este tratamiento combina un vector viral y un dispositivo externo para restaurar parcialmente la función visual en ausencia de fotorreceptores funcionales.

El núcleo del tratamiento es GS030-DP, un vector basado en el virus adenoasociado AAV2.7m8, que transporta el gen de la opsina ChrimsonR-tdTomato (ChR-tdT). Esta opsina microbiana se activa con longitudes de onda en el espectro rojo-ámbar y confiere fotosensibilidad a las células ganglionares de la retina, permitiendo que transmitan señales visuales en ausencia de fotorreceptores funcionales. Para potenciar este efecto, se emplea GS030-MD, unas gafas inteligentes que proyectan estímulos luminosos específicos sobre la retina tratada, optimizando la activación de las células modificadas genéticamente²⁴.

El estudio es de fase I/II, con un diseño abierto y escalado de dosis, que comenzó en 2018 y se espera que concluya en 2025. El protocolo define tres cohortes con

dosis progresivamente mayores: 5×10^{10} , $1,5 \times 10^{11}$ y 5×10^{11} genomas vectoriales por ojo, administrados mediante una única inyección intravítrea en el ojo más afectado. La inclusión está restringida a adultos de 18 a 75 años con diagnóstico confirmado de retinitis pigmentosa no sindrómica y visión muy reducida. Cada cohorte progresa tras evaluación de seguridad por un comité independiente, y se estima reclutar alrededor de 18 participantes²⁴.

El seguimiento está organizado en visitas en el día 1, semana 1 y meses 1, 3, 6, 9 y 12 tras la inyección, seguidas de controles anuales hasta completar 5 años de seguimiento por paciente. Los objetivos principales del estudio se centran en la incidencia y gravedad de eventos adversos oculares y sistémicos, mientras que los objetivos secundarios evalúan posibles señales de eficacia funcional mediante agudeza visual corregida (BCVA/ETDRS), Full-Field Stimulus Test (FST), tomografía de coherencia óptica (OCT), estudios electrofisiológicos (cuando es posible), pruebas de movilidad y orientación, y cuestionarios de calidad de vida visual²⁴.

Los primeros resultados, publicados en 2021, muestran un perfil de seguridad prometedor: la mayoría de los eventos adversos fueron inflamaciones intraoculares leves o moderadas, controlables con corticosteroides, y sin eventos graves relacionados con el vector viral. En términos de eficacia, un caso destacado de la cohorte de dosis baja (5×10^{10} vg) reveló que el paciente recuperó la habilidad para detectar, localizar y tocar objetos usando solo el ojo tratado junto con las gafas GS030-MD, una capacidad que no tenía previamente. En el análisis intermedio de 2022, con 9 pacientes tratados, se reafirmó la buena tolerabilidad del tratamiento y la ausencia de complicaciones mayores, junto con señales alentadoras de eficacia funcional en algunos participantes, aunque aún no hay datos suficientes para afirmar una eficacia clínica sólida²⁵.

Este ensayo constituye la primera demostración en humanos de una terapia optogenética combinada con un dispositivo externo, con resultados iniciales que confirman su seguridad y apuntando a beneficios funcionales reales. Sin

embargo, el tamaño muestral reducido, el diseño abierto y la dependencia de dispositivos externos constituyen limitaciones relevantes.

NCT04278131

El ensayo clínico NCT04278131, conocido como BS01, es un estudio de fase I/II, abierto y con escalado de dosis, diseñado para evaluar una terapia optogenética en pacientes con retinitis pigmentosa avanzada. Su objetivo principal es determinar la seguridad, tolerabilidad y posibles señales iniciales de eficacia de un tratamiento administrado por vía intravítrea.

El tratamiento consiste en un vector viral AAV2 que codifica una versión optimizada de la opsina Chronos, denominada ChronosFP, bajo el control del promotor CAG, reconocido por su alta eficiencia de expresión. Esta opsina se emplea para conferir fotosensibilidad a las células ganglionares de la retina (RGCs). El constructo utilizado, identificado como AAV2-CAG-ChronosFP-WPRE, busca restablecer parcialmente la transmisión de señales visuales mediante la activación directa de las RGCs. Según la base de datos SCGE (Somatic Cell Gene Editing Consortium Database), el ensayo se encuentra en estado activo, con una finalización proyectada para diciembre de 2029 y un reclutamiento estimado de hasta 20 participantes²⁶.

El estudio sigue un diseño abierto (open-label) y no aleatorizado, lo que significa que tanto los investigadores como los pacientes conocen la dosis administrada. Si bien el protocolo contempla un escalado progresivo de dosis, aunque las concentraciones específicas de cada nivel no están divulgadas públicamente en el registro²⁶.

Los criterios de inclusión incluyen individuos adultos (≥ 18 años) con diagnóstico confirmado de retinitis pigmentosa, y una agudeza visual igual o peor que 20/160 en el ojo de estudio. Esta selección busca garantizar que los participantes presenten una degeneración retiniana significativa, pero con suficiente estructura residual para evaluar el posible efecto terapéutico²⁷.

El seguimiento del estudio abarca un período extenso, extendiéndose como mínimo hasta 2029, con el propósito de monitorizar la aparición de eventos adversos oculares y sistémicos, así como de analizar el impacto funcional sobre la visión mediante pruebas específicas²⁷.

Hasta la fecha, los datos públicos muestran que, en dosis bajas, algunos pacientes mostraron mejoras notables en la detección de luz y movimiento, y que dos de ellos incluso fueron capaces de reconocer la dirección del movimiento a los pocos meses del tratamiento. Estas observaciones sugieren una transducción efectiva del vector en las células ganglionares y una expresión funcional de la opsina, suficiente para generar respuestas visuales perceptibles. Los pacientes reportaron estas nuevas percepciones entre 2 y 3 meses después de la inyección, y fueron evaluados de forma cuantitativa a los 3 y 6 meses mediante pruebas aleatorizadas que incluían la detección de luz frente a oscuridad y la discriminación de movimiento hacia distintas direcciones. En las dosis bajas, algunos pacientes experimentaron una mejora superior a 20 veces en la sensibilidad a la luz comparada con su nivel basal; en dosis más altas, esta ganancia superó las 100 veces. Además, no se han documentado, hasta la fecha, efectos adversos graves asociados a la administración del tratamiento²⁸.

Los resultados iniciales son alentadores y demuestran la posibilidad de recuperar funciones visuales básicas, como la detección de luz y movimiento. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, dado que se basan en un número reducido de pacientes, sin grupo control y sin publicaciones revisadas por pares que validen de forma definitiva su eficacia y seguridad a largo plazo.

NCT04945772

El ensayo clínico NCT04945772, denominado RESTORE, evalúa la terapia optogenética MCO-010 en pacientes con retinitis pigmentosa avanzada. A diferencia de programas previos dirigidos a células ganglionares, esta estrategia se centra en conferir fotosensibilidad a las células bipolares ON, con el fin de

reconstruir de forma más fisiológica la transmisión visual. Para ello, se utiliza un vector viral adenoasociado (AAV) que transporta el gen de una opsina optimizada bajo el control del promotor mGluR6, específico de estas interneuronas²⁹.

El diseño corresponde a un ensayo fase II b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con control sham (grupo control o simulado en el que los participantes reciben una intervención que imita el procedimiento real, pero sin administrar el tratamiento activo). Los participantes reciben una única inyección intravítrea en el ojo de estudio, asignados aleatoriamente a tratamiento activo o a procedimiento simulado. Ni los pacientes ni los investigadores que evalúan la función visual conocen la asignación, lo que refuerza la validez interna de los resultados. El protocolo contempla un escalado de dosis, con varios niveles de vector-genomas por ojo, evaluados secuencialmente por un comité independiente de seguridad para determinar la dosis máxima tolerada y, en paralelo, explorar señales de eficacia²⁹.

La población diana incluye adultos con retinitis pigmentosa en fases avanzadas, con agudeza visual severamente reducida, pero con integridad estructural parcial de la retina demostrada por pruebas de imagen como la tomografía de coherencia óptica (OCT). La intervención se limita a un ojo por paciente, que se designa como “ojo de estudio” en función de los criterios de inclusión²⁹.

El calendario de seguimiento prevé controles intensivos durante los primeros 24 meses tras la inyección, con visitas programadas en días y meses clave, seguido de un periodo de vigilancia a largo plazo para monitorizar la seguridad y la durabilidad del efecto. Los objetivos principales corresponden a la seguridad y tolerabilidad del tratamiento, con registro detallado de eventos adversos oculares (inflamación intraocular, cambios en presión intraocular, alteraciones estructurales retinianas) y sistémicos. Los objetivos secundarios se centran en la eficacia visual preliminar, incluyendo agudeza visual corregida (BCVA), pruebas de sensibilidad lumínica como el Full-Field Stimulus Test (FST), OCT

estructural, estudios de movilidad y orientación, y cuestionarios de calidad de vida visual²⁹.

Los resultados preliminares comunicados públicamente sugieren un perfil de seguridad favorable, sin eventos adversos graves relacionados con la terapia. Además, en cohortes tratadas con dosis altas se han descrito mejoras significativas en la agudeza visual y la sensibilidad lumínica frente al grupo sham, lo que constituye una señal alentadora de eficacia. No obstante, hasta el momento de los informes disponibles, los datos completos revisados por pares aún son limitados, por lo que la confirmación definitiva de la eficacia clínica requiere la finalización del ensayo y su publicación formal²⁹.

NCT05417126

El ensayo STARLIGHT (NCT05417126) representa uno de los avances más recientes en la aplicación de la optogenética a las enfermedades hereditarias de la retina, centrándose específicamente en la enfermedad de Stargardt. Se trata de un ensayo clínico fase 2, abierto, multicéntrico y no enmascarado, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia preliminar de la terapia génica optogenética MCO-010. La intervención consiste en una única inyección intravítrea del vector en el ojo con peor visión de cada paciente, con un seguimiento principal de 48 semanas y un plan de seguimiento prolongado posterior³⁰.

La población del estudio se compuso de seis pacientes adultos, todos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Stargardt y pérdida visual severa. El protocolo estableció un único nivel de dosificación: $1,2 \times 10^{11}$ genomas vectoriales por ojo. Previamente a la inyección, los participantes recibieron tratamiento con corticoides sistémicos y tópicos, con el objetivo de minimizar la inflamación ocular asociada al vector³⁰.

En términos de seguridad, todos los pacientes experimentaron al menos un evento adverso ocular relacionado con el tratamiento, como hemorragia

conjuntival, hipertensión ocular transitoria o presencia de células en el vítreo. Sin embargo, estos efectos fueron manejables con tratamientos estándar y no escalaron a complicaciones graves. Esto respalda un perfil de seguridad aceptable durante el primer año de seguimiento³⁰.

Respecto a la eficacia funcional, la agudeza visual corregida (BCVA), medida con la escala ETDRS, en los ojos tratados fue de $22,8 \pm 9,87$ letras en la visita basal, aumentando a $28,3 \pm 13,28$ letras a las 48 semanas, lo que supone una mejora promedio de 5,5 letras. Con el uso de un dispositivo óptico portátil de baja visión, la mejoría media fue mayor, alcanzando aproximadamente +9 letras³¹.

En el subgrupo de pacientes con atrofia confinada a la región macular, los resultados fueron más significativos, con ganancias de hasta 12 letras sin ayuda y hasta 32 letras con ayuda óptica³¹.

Además de las medidas visuales clásicas, se evaluaron parámetros de calidad de vida visual mediante el cuestionario MRDQ (Michigan Retinal Degeneration Questionnaire), que reflejó mejorías en dominios como lectura, percepción del color y sensibilidad al contraste. Asimismo, se llevaron a cabo pruebas funcionales de movilidad y de reconocimiento de formas, en las que algunos pacientes mostraron mejoras adicionales³⁰.

Los resultados preliminares del ensayo STARLIGHT indican que MCO-010 es seguro y bien tolerado, con señales de mejoría funcional relevante en pacientes con enfermedad de Stargardt avanzada, especialmente en aquellos que conservan algo de integridad en la retina central. Este estudio aporta la primera evidencia clínica publicada de una mejora visual objetiva en esta patología mediante optogenética. No obstante, sus conclusiones deben interpretarse con precaución debido a limitaciones como el pequeño tamaño de la muestra, la ausencia de un grupo control y el diseño abierto. Para validar estos hallazgos y determinar su relevancia clínica, serán esenciales fases posteriores con diseños más rigurosos y cohortes más amplias^{30, 31}.

Tabla 1. Resumen de Ensayos Clínicos en Optogenética para Enfermedades de la Retina.

Ensayo clínico	Fase / Diseño	Población	Opsina / Vector	Ojo tratado	Objetivo primario	Medidas de eficacia	Resultados preliminares
NCT02556736 (RST-001)	Fase I/IIa, abierto, escalado de dosis	RP avanzada, adultos	ChR2, AAV2 intravítreo	Unocular (peor ojo)	Seguridad y tolerabilidad	BCVA, FST, ERG, OCT, movilidad, QoL	Seguridad aceptable en dosis bajas; evidencia biológica de actividad; eficacia clínica robusta pendiente
NCT03326336 (GS030)	Fase I/II, abierto, escalado de dosis + gafas estimuladoras	Retinosis pigmentaria avanzada, pacientes con visión muy baja	ChrimsonR (red-shifted), AAV2.7m8 intravítreo	Unocular (peor ojo)	Seguridad y eficacia preliminar con prótesis optogenética	FST, navegación con gafas, movilidad funcional	Seguridad aceptable; un paciente recuperó capacidad de percibir y localizar objetos con gafas de estimulación
NCT04278131 (BS01)	Fase I, abierto, unicéntrico	RP avanzada, pacientes con percepción luminosa residual	Channelrhodopsin variante, AAV intravítreo	Unocular	Seguridad	BCVA, OCT, seguridad clínica	Seguridad aceptable; algunos pacientes mostraron detección de luz y movimiento; eficacia preliminar prometedora
NCT04945772 (RESTORE / MCO-010, RP)	Fase IIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, sham control	RP avanzada, adultos con integridad parcial de retina	MCO-010, AAV intravítreo	Unocular	Seguridad, dosis máxima tolerada, eficacia preliminar	BCVA, FST, OCT, movilidad, QoL	Seguridad favorable; mejoras significativas en BCVA y FST frente a grupo control en dosis altas
NCT05417126 (STARLIGHT / MCO-010, Stargardt)	Fase II, abierto, multicéntrico, no enmascarado	Enfermedad de Stargardt,	MCO-010, AAV intravítreo	Unocular (peor ojo)	Seguridad y eficacia preliminar	BCVA, FST, campo visual, MRDQ, movilidad, QoL	Seguridad aceptable; mejoras medias de +5,5 letras BCVA, hasta +12–32 letras en subgrupos; mejoras en calidad de vida visual; eventos adversos oculares leves a moderados

DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos revisados confirman que la optogenética se ha convertido en una estrategia terapéutica con aplicación real en patologías neurodegenerativas de la retina. Los estudios muestran que es posible recuperar parcialmente la percepción visual en pacientes con degeneraciones retinianas avanzadas, incluso cuando los fotorreceptores están completamente ausentes. A pesar de que las mejoras no confieren una visión normal, son un avance significativo en comparación con los enfoques terapéuticos disponibles hasta el momento.

Todos los ensayos utilizaron la vía intravítrea como método de administración de los vectores virales adenoasociados (AAV), estrategia que ha demostrado una buena tolerancia y una incidencia baja de reacciones inflamatorias graves. Los efectos adversos descritos fueron leves o moderados, principalmente inflamación ocular transitoria o aumento de la presión intraocular, controlables con tratamiento estándar. Este aspecto resulta especialmente relevante frente a otras terapias génicas subretinianas, más invasivas y con mayor riesgo quirúrgico.

Con respecto a la eficacia funcional, se observa que los resultados difieren en función de la estrategia terapéutica que se haya empleado:

- El ensayo PIONEER (NCT03326336), que utiliza la opsina ChrimsonR dirigida a células ganglionares retinianas, mostró que algunos pacientes con retinitis pigmentosa avanzada recuperaron la capacidad de detectar, localizar y tocar objetos tras la administración del vector combinado con el dispositivo de estimulación luminosa GS030-MD. Aunque la mejora funcional fue limitada, representó la primera evidencia en humanos de restauración visual mediante optogenética.

- Por su parte, el ensayo BS01 (NCT04278131) empleó una opsina de alta sensibilidad, la ChronosFP, también dirigida a células ganglionares, observándose una mejora progresiva en la percepción de luz y movimiento a los pocos meses del tratamiento. Los pacientes tratados con dosis altas mostraron incrementos superiores a 100 veces en sensibilidad lumínica respecto al valor basal, sin registrar efectos adversos graves, lo que refuerza el potencial de opsinas de cinética rápida para inducir respuestas visuales más naturales.
- En el caso del ensayo STARLIGHT (NCT05417126) evaluó la terapia MCO-010 en pacientes con enfermedad de Stargardt, un enfoque diseñado para modular las células retinianas residuales en degeneración macular avanzada. Los resultados preliminares del estudio demostraron una mejoría cuantificable en la agudeza visual, con un incremento promedio de 5,5 letras en la escala ETDRS, llegando en algunos casos a ganancias de hasta 12 letras sin ayuda óptica y 32 con ayuda óptica en algunos pacientes. Estas mejoras se acompañaron de un incremento en la calidad de vida visual percibida, especialmente en lectura y percepción del color.
- El ensayo RESTORE (NCT04945772) introdujo un cambio de paradigma al dirigir la expresión optogenética hacia las células bipolares ON, utilizando un vector AAV bajo el promotor mGluR6, específico de este tipo celular. Este enfoque busca reproducir de forma más fisiológica la señal visual al mantener parte del procesamiento interno de la retina. Aunque los resultados clínicos definitivos aún no se han publicado, los datos iniciales sugieren una buena tolerabilidad y mejoras significativas en la agudeza visual y en la sensibilidad lumínica, lo que abre nuevas vías para mejorar la resolución espacial y la integración visual.

Estos resultados indican que la eficacia de la optogenética depende en gran medida del tipo de opsina utilizada, de las células diana seleccionadas y del

apoyo de dispositivos externos de estimulación luminosa. Las opsinas como Chronos o MCO-010, se caracterizan por su mayor sensibilidad y una respuesta lumínica más rápida, lo cual proyecta una potencial visión más funcional y natural a futuro. De manera complementaria, el desarrollo de dispositivos ópticos avanzados capaces de ajustar parámetros como la intensidad, el color o la dirección del estímulo luminoso, podría optimizar significativamente la calidad de la percepción visual en los pacientes.

Sin embargo, las limitaciones metodológicas de los ensayos actuales resultan evidentes y ponen en perspectiva los desafíos que aún enfrenta esta tecnología. Todos ellos involucran un número reducido de participantes, carecen de un grupo control y siguen un diseño abierto (open-label), lo que introduce sesgos y reduce la fiabilidad de los resultados. A esto se suma la falta de estandarización en los parámetros de evaluación visual empleados, lo que dificulta comparar directamente los estudios. Para superar estos obstáculos, será fundamental que los próximos ensayos incorporen muestras más amplias, seguimientos prolongados y medidas objetivas unificadas, permitiendo validar los beneficios observados con mayor rigor.

A pesar de las limitaciones, los progresos alcanzados hasta el momento posicionan a la optogenética como una de las estrategias terapéuticas más prometedoras dentro de la medicina regenerativa ocular. A diferencia de las terapias génicas clásicas, que se limitan a mutaciones específicas, la optogenética adopta un enfoque "gene-agnostic", lo que la hace aplicable a una amplia variedad de distrofias retinianas sin depender del gen afectado.

CONCLUSIONES

En el ámbito de la medicina regenerativa ocular, la optogenética ha surgido en años recientes como una de las técnicas más novedosas. Su capacidad para conferir fotosensibilidad a células retinianas supervivientes, independientemente de la mutación genética responsable de la enfermedad, la posiciona como una alternativa prometedora frente a las terapias génicas convencionales. Los estudios clínicos realizados hasta el momento han evidenciado que las células de la retina que siguen siendo viables adquieren fotosensibilidad, lo cual permite que la transmisión visual se restablezca.

La efectividad de esta perspectiva es en gran parte determinada por la clase de célula a la que se enfoca la expresión optogenética. Los tratamientos dirigidos a las células ganglionares posibilitan una estimulación directa de las capas internas de la retina, en contraste con los que se enfocan en las células bipolares, que persiguen preservar parte del procesamiento natural de la información visual. Esta distinción resulta clave para lograr en el futuro una percepción más cercana a la visión fisiológica.

El desarrollo de opsinas más avanzadas, como MCO-010, ChronosFP y ChrimsonR, ha representado un progreso significativo en los años recientes. Estas proteínas tienen una sensibilidad más alta a la luz y se activan más rápido, lo que posibilita respuestas visuales más efectivas incluso en circunstancias de escasa iluminación, acercando así los resultados de los experimentos a situaciones de visión más realistas.

La administración intravítrea de vectores adenoasociados (AAV) ha demostrado, en todas las investigaciones examinadas, tener un perfil de seguridad favorable, presentando efectos adversos transitorios y leves; por lo tanto, es una vía apropiada para su uso en terapias optogenéticas futuras.

No obstante, las investigaciones existentes tienen limitaciones significativas, como la escasez de participantes, la falta de grupos de control y la ausencia de

homogeneidad en las herramientas de evaluación visual. Esta falta de estandarización dificulta la comparación de resultados y el establecimiento de conclusiones definitivas sobre cuán eficaces son las distintas estrategias. Sin embargo, el carácter “gene-agnostic” de la optogenética les otorga una ventaja significativa frente a las terapias génicas convencionales, ya que posibilita su uso en varias distrofias retinianas sin importar qué gen está afectado.

En resumen, la optogenética se ha convertido en uno de los métodos más innovadores y con mayor potencial en la oftalmología actual. A pesar de que todavía está en fase experimental, los avances logrados en los últimos años refuerzan la idea de que esta tecnología tiene el potencial de ser una herramienta fundamental para la restauración visual parcial y, eventualmente, modificar la manera de encarar las enfermedades degenerativas retinianas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Clínica Universidad de Navarra. Ojo [internet]. Pamplona: Clínica Universidad de Navarra; 2023 [consultado 15 ago 2025]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/ojo>
2. American Academy of Ophthalmology. Partes del ojo [internet]. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; [s.f.; consultado 15 ago 2025]. Disponible en: <https://www.aao.org/salud-ocular/anatomia/partes-del-ojo>
3. Área Oftalmológica Avanzada. Conjuntiva [internet]. Barcelona: Área Oftalmológica Avanzada; [29 oct 2019; consultado 15 ago 2025]. Disponible en: <https://areaoftalmologica.com/terminos-de-oftalmologia/conjuntiva/>
4. Área Oftalmológica Avanzada. Humor acuoso [internet]. Barcelona: Área Oftalmológica Avanzada; [11 nov 2019; consultado 15 ago 2025]. Disponible en: <https://areaoftalmologica.com/terminos-de-oftalmologia/humor-acuoso/>
5. Área Oftalmológica Avanzada. Cristalino [internet]. Barcelona: Área Oftalmológica Avanzada; [s.f.; consultado 15 ago 2025]. Disponible en: <https://areaoftalmologica.com/terminos-de-oftalmologia/cristalino/>
6. Área Oftalmológica Avanzada. Humor vítreo [internet]. Barcelona: Área Oftalmológica Avanzada; [11 nov 2019; consultado 15 ago 2025]. Disponible en: <https://areaoftalmologica.com/terminos-de-oftalmologia/humor-vitreo/>
7. Miranza. Retina: Comprendiendo sus enfermedades y descubriendo los últimos tratamientos [internet]. Madrid: Miranza; [10 jun 2025; consultado 15 ago 2025]. Disponible en: <https://miranza.es/blog-de-oftalmologia/todo-sobre-la-retina/>
8. Kolb H, Nelson RF. How the retina works. *Am Sci*. 2003;91(1):28–35. Disponible en: <https://webvision.med.utah.edu/wp-content/uploads/2011/01/2003-01Kolb.pdf>
9. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *The Lancet*. 2006;368(9549):1795–1809. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606697407>
10. McClements ME, Staurengi F, MacLaren RE, Cehajic-Kapetanovic J. Optogenetic gene therapy for the degenerate retina: recent advances. *Front Neurosci*. 2020;14:570909. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2020.570909/full>
11. John MC, Quinn J, Hu ML, Cehajic-Kapetanovic J, Xue K. Gene-agnostic therapeutic approaches for inherited retinal degenerations. *Front Mol Neurosci*. 2023;15:1068185. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/molecular-neuroscience/articles/10.3389/fnmol.2022.1068185/full>
12. AcademiaLab. Optogenética [internet]. [s.l.]: AcademiaLab; [2024; consultado 16 ago 2025]. Disponible en: <https://academia-lab.com/enciclopedia/optogenetica/>

13. Sakai D, Tomita H, Maeda A. Optogenetic Therapy for Visual Restoration. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15041. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms232315041>
14. Sakai D, Tomita H, Maeda A. Optogenetic Therapy for Visual Restoration. *Bookshelf* [internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519518/>
15. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL 3rd, Chew EY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2008;372(9652):1835-45. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673608617596>
16. Stingl K, Hoyng C, Kempf M, Kohl S, Jung R, Righetti G, Kühlewein L, Pohl L, Kortüm F, Kelbsch C, Wilhelm B, Peters T, Stingl K; SORAPRAZAN consortium. Evaluation of Local Rod and Cone Function in Stargardt Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(3):6. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8934563/>
17. Chen Y, Ratnam K, Sundquist SM, Lujan B, Ayyagari R, Gudiseva VH, Roorda A, Duncan JL. Cone photoreceptor abnormalities correlate with vision loss in patients with Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(6):3281-3292. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3109028/>
18. Sofía LM, Ana Isabel DZ, Moisés Alejandro NS. Enfermedad de Best o distro a macular viteliforme. A propósito de un caso. *Rev Mex Oftalmol*. 2016;90(2):89-93. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321-pdf/S0187451915000980>
19. Iannaccone A, Kerr NC, Kinnick TR, Calzada JI, Stone EM, et al. Autosomal Recessive Best Vitelliform Macular Dystrophy: Report of a Family and Management of Early-Onset Neovascular Complications. *Arch Ophthalmol* 2011;129(2):211–217. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/426977>
20. Mohanty SK, Mahapatra S, Batabyal S, Carlson M, Kanungo G, Ayyagari A, Tchedre K, Franco JA, Singer M, Barone SB, Chavala S, Mahajan VB. A synthetic opsin restores vision in patients with severe retinal degeneration. *Mol Ther*. 2025;33(5):2279–2290. Disponible en: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016\(25\)00205-9](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(25)00205-9)
21. Borchert GA, Shamsnajafabadi H, Ng BWJ, Xue K, MacLaren RE, Downes SM, Cehajic-Kapetanovic J, De Silva SR. Age-related macular degeneration: suitability of optogenetic therapy for geographic atrophy. *Front Neurosci*. 2024;18:1415575. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2024.1415575/full>
22. Wang L, Shah SM, Mangwani-Mordani S, Gregori NZ. Updates on Emerging Interventions for Autosomal Recessive ABCA4-Associated Stargardt Disease. *J Clin Med*. 2023;12(19):6229. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10573680/>
23. Allergan. Phase I/IIa, Open-Label, Dose-Escalation Study of Safety and Tolerability of Intravitreal RST-001 in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa (RP) [internet]. Irvine, California: Allergan; [19 oct 2017; consultado 5 sep 2025]. Disponible en: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/36/NCT02556736/Prot_000.pdf

24. GenSight Biologics. Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GS030 in Subjects With Retinitis Pigmentosa [internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [consultado 5 sep 2025]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03326336>
25. GenSight Biologics. GenSight Biologics Announces Nature Medicine Case Report Showing Visual Recovery after GS030 Optogenetic Treatment [internet]. Paris: GenSight Biologics; [25 may 2021; consultado 5 sep 2025]. Disponible en: <https://www.gensight-biologics.com/2021/05/25/gensight-biologics-announces-nature-medicine-case-report-showing-visual-recovery-after-gs030-optogenetic-treatment/>
26. SCGE. BS01 in Patients With Retinitis Pigmentosa [internet]. Milwaukee (WI): SCGE Platform; [consultado 7 sep 2025]. Disponible en: <https://scge.mcw.edu/platform/data/clinicalTrials/report/NCT04278131>
27. GenSight Biologics. BS01 in Patients With Retinitis Pigmentosa [internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [consultado 7 sep 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04278131>
28. Bionic Sight. First Four Patients in Bionic Sight's Optogenetic Gene Therapy Trial Are Able to Detect Light and Motion [internet]. New York: Bionic Sight; [30 mar 2021; consultado 7 sep 2025]. Disponible en: [First Four Patients In Bionic Sight's Optogenetic Gene](#)
29. GenSight Biologics. RESTORE (NCT04945772) [internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [consultado 8 sep 2025]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04945772>
30. GenSight Biologics. STARLIGHT (NCT05417126) [internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [consultado 11 sep 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05417126>
31. NanoScope Therapeutics. NanoScope Therapeutics Announces Publication of STARLIGHT Phase 2 Study Evaluating MCO-010 Gene-Agnostic Therapy in Patients with Stargardt Disease [internet]. NanoScope Therapeutics; [14 ago 2025; consultado 11 sep 2025]. Disponible en: [Nanoscope Therapeutics Announces Publication of STARLIGHT Phase 2 Study Evaluating MCO-010 Gene-Agnostic Therapy in Patients with Stargardt Disease - Nanoscope Therapeutics](#)