

# Terapia génica de la enfermedad de Stargard



**José Martín Nieto,**  
Profesor de Genética,  
Departamento de  
Fisiología, Genética y  
Microbiología.  
Universidad de Alicante

## Resumen

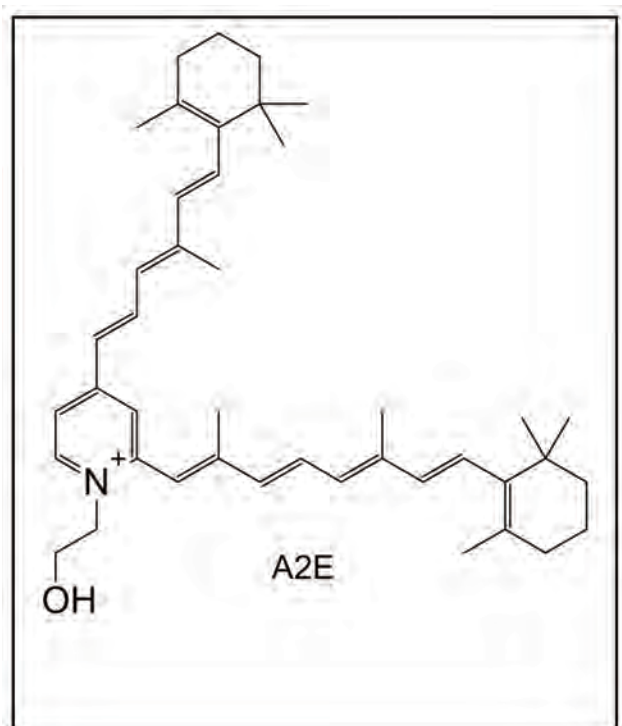
El gen humano *ABCA4* (= *ABCR*) se caracterizó en 1997 como el principal causante de la enfermedad de Stargardt, una distrofia macular hereditaria generalmente autosómica recesiva. Poco tiempo después se encontraron otras enfermedades asociadas a mutaciones en este gen, como son distrofia de conos y bastones, determinados casos de retinosis pigmentaria y un aumento de la susceptibilidad a la degeneración macular asociada a la edad. No existen tratamientos curativos para ninguna de estas distrofias. No obstante, dado que están causadas por un solo gen, cuya función es bien conocida, su curación se hace abordable mediante estrategias de terapia génica. En este artículo se resume el estado actual de las opciones de tratamientos basados en terapia génica de las enfermedades asociadas al gen *ABCA4*, las cuales implican el desarrollo de nuevos vectores derivados de virus adeno-asociados (AAV), lentivirus, y nanopartículas de ADN compactadas. Aunque este gen ha demostrado ser una diana de investigación difícil, los notables progresos realizados en los estudios genéticos, funcionales y traslacionales han permitido importantes avances en las aplicaciones terapéuticas de estas patologías, las cuales se espera que estén disponibles para los afectados en un futuro próximo. Resulta esperanzador, en este sentido, que ya están en marcha dos ensayos clínicos en fase

I/II para tratar pacientes con la enfermedad de Stargardt.

## Introducción

El gen *ABCA4* es el gen causante de ceguera donde existe un mayor número de mutaciones catalogadas, un total de 848 a día de hoy (abril de 2015), que se hallan compiladas en la base de datos RetinoGenetics. En la mayoría de los casos ocasionan la aparición de la enfermedad de Stargardt variante 1 (STGD1), que es la mayoritaria, aunque también pueden ocasionar fundus flavimaculatus, distrofia de conos y bastones variante 3 (CRD3), retinosis pigmentaria (RP19), distrofia retiniana severa de aparición temprana o propensión a padecer degeneración macular asociada a la edad. Dicho gen codifica la proteína llamada *ABCR*, específica de los fotorreceptores y que se piensa funciona como un transportador (o 'flipasa') importante de derivados de la vitamina A (retinoides) en el ciclo visual. Los pigmentos visuales (opsinas) de conos y bastones contienen un cromóforo denominado 11-*cis*-retinal, que al absorber un fotón de luz se convierte en su isómero llamado todo-*trans*-retinal. Este último es transportado por la proteína *ABCR* desde el interior (lumen) de los segmentos externos de los fotorreceptores (en los cuales se localizan las opsinas y tiene lugar la fototrans-

ducción) al citoplasma de estas neuronas. Una vez transportado, existe una enzima que lo reduce a todo-*trans*-retinol (vitamina A), el cual se transfiere mediante fagocitosis a las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), que es la capa de células que recubre a los fotorreceptores y los separa de la coroides, para ser reciclado allí enzimáticamente y originar de nuevo 11-*cis*-retinal.



N-retinilidén-N-retiniletanolamina (abreviado como A2E)

Si la proteína *ABCR* no funciona o no existe debido a una mutación, entonces se produce en los fotorreceptores una acumulación de 11-*cis*- y todo-*trans*-retinal, y en las células del EPR de un producto tóxico, llamado N-retinilidén-N-retiniletanolamina (abreviado como A2E), en forma de gránulos fluorescentes de lipofuscina, un pigmento de color pardo-amarillento insoluble. Ello trae como resultado la atrofia del EPR como una primera consecuencia, y la muerte de los fotorreceptores como segunda. Así, los pacientes con Stargardt muestran un retraso en su adaptación a la oscuridad, una pérdida de visión con atrofia macular severa, y un fondo de ojo con manchas amarillentas debido a la acumula-

ción observable de gránulos de lipofuscina en el EPR. Hay que decir aquí que el A2E es el mismo compuesto tóxico que causa DMAE seca y húmeda.

El hecho de que una distrofia hereditaria de la retina este causada por mutación en un gen concreto (naturaleza monogénica) no solo nos permite comprender su patrón de herencia, dado que este sigue básicamente las leyes de Mendel (aunque con excepciones), sino que también hace abordable su posible tratamiento mediante estrategias de terapia génica. El proporcionar un gen que funciona normalmente a fotorreceptores que albergan un *ABCA4* mutante por medio de terapia génica debe, por lo tanto, ser considerado como un posible tratamiento, incluso curativo, de enfermedades asociadas a dicho gen, dado que: (1) todas estas enfermedades son recesivas, por lo que la adición de un gen funcional podría restaurar completamente la función visual, y (2) la degeneración de las células de la retina en las enfermedades asociadas al gen *ABCA4* se produce de una forma relativamente retrasada en comparación con otras cegueras genéticas, lo que permite una ventana de tiempo razonable para la intervención terapéutica.

Con la idea de investigar la STGD1 y de ensayar posibles nuevas terapias de esta enfermedad y relacionadas, en el año 1999 se consiguió generar ratones mutados en el gen equivalente al *ABCA4* humano. En estos animales, denominados *Abca4*<sup>-/-</sup>, se ha constatado que muestran un retraso en la adaptación a la oscuridad, niveles incrementados de todo-*trans*-retinal en los segmentos externos, y una acumulación significativa de lipofuscina (A2E) en el EPR. El fondo de ojo de estos ratones también presenta manchas de color amarillento-blanquecino y una apariencia atrófica. Incluso aunque el ratón carece de mácula, este modelo ha sido ampliamente utilizado hasta la fecha, ya que muchos de estos rasgos son equivalentes a los que presentan los pacientes con STGD1. Estos ratones nos han permitido aprender muchísimo sobre la función de la proteína *ABCR* y la causa molecular del Stargardt.

Aunque en la actualidad no existe cura para la enfermedades derivadas de mutaciones

en el gen *ABCA4*, los estudios llevados a cabo en ratones *ABCA4*<sup>-/-</sup> han demostrado que si se crían en la oscuridad no acumulan A2E. Esto sugiere que evitar un exceso de luz puede ser beneficioso para los pacientes con este tipo de enfermedades, como es el caso de STGD1. La distrofia retiniana en ratones *ABCA4*<sup>-/-</sup> también se mejoraba mediante la administración de isotretinoína (Accutane o Roacután), un conocido medicamento para el tratamiento del acné severo. Sin embargo, los beneficios a largo plazo de esta estrategia son cuestionables, porque una exposición prolongada a este compuesto resulta perjudicial para los fotorreceptores. Estas y otras razones han llevado a investigar otras estrategias, como alternativa o complemento a una posible terapia farmacológica, con distintos grados de éxito. Nos ocuparemos ahora de los avances recientes en terapia génica para el tratamiento de enfermedades asociadas a *ABCA4*. Actualmente existen dos enfoques principales para el suministro de material genético al ojo: uno basado en vectores virales y otro que contempla otros tipos de vehículos para la transferencia de genes a la retina. Comenzaremos por estos últimos.

#### Transferencia no viral del gen *ABCA4*

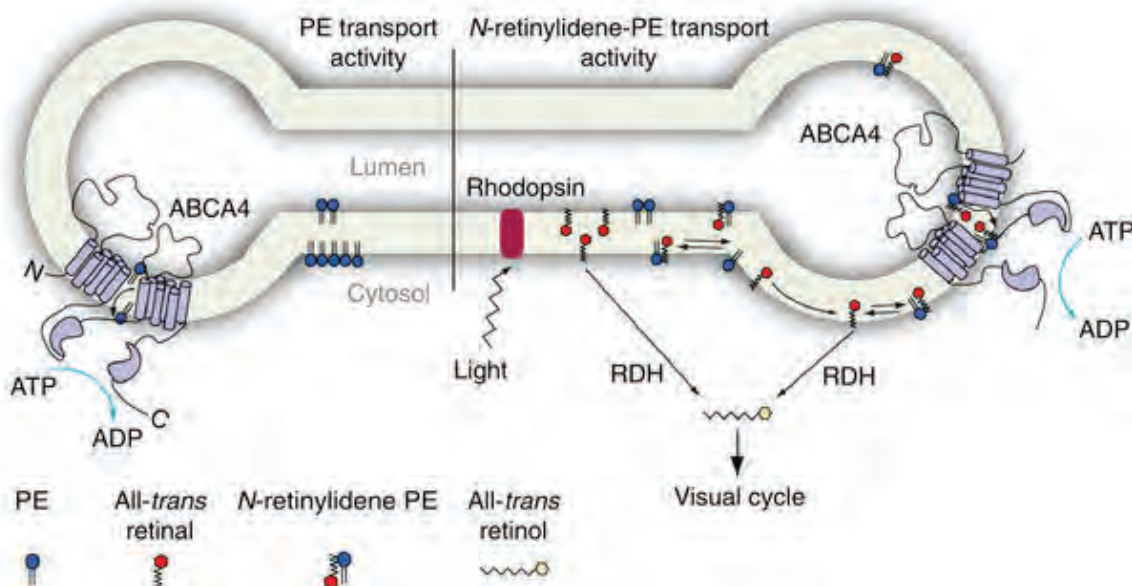
Los vectores no virales ofrecen una serie de ventajas sobre las estrategias basadas en virus, entre ellas: (1) una toxicidad reducida del vector, (2) la falta de una respuesta inmune contra el vector y la posibilidad de readministrarlo, (3) una gran capacidad, para suministrar genes largos, y (4) una producción de calidad clínica no cara y relativamente simple. Sin embargo, a diferencia de los virus, el ADN "desnudo" debe superar varias barreras para funcionar dentro de la célula, tales como: 1) la degradación extracelular de moléculas de ADN de doble cadena y la respuesta inmune, 2) la degradación en el citoplasma, y 3) el paso a través de la envuelta nuclear durante la división celular, lo cual no es posible en células postmitóticas, es decir, que ya no se dividen, como son los fotorreceptores. Además, la presencia de barreras físicas en el ojo, como son el humor vítreo, las membranas limitantes interna y externa de la retina, la matriz existente entre los fotorreceptores, y las altas concentraciones de glicosaminoglicanos presentes en todo el ojo, que sequestran el ADN, limitan aún más su acceso a la célula.



En consecuencia, la transferencia viral de genes a la retina resulta de mayor eficacia en comparación con la no viral. En particular, la inyección de ADN "desnudo" vía inyección subretinal entre los fotorreceptores y el EPR es especialmente ineficiente. Por tanto, se han utilizado métodos químicos o físicos a la hora de suministrar genes a la retina externa. Los métodos químicos, tales como liposomas, polímeros y nanopartículas compactadas, se basan en la conjugación del ADN con un compuesto catiónico sintético o natural que proteja el ADN de su degradación por nucleasas y permita el paso a través de las membranas celulares vía endocitosis y, en algunos casos, la captación de ADN mediada por receptores. Los métodos físicos, tales como la electroporación o la iontoforesis, suelen utilizar un estímulo eléctrico para permeabilizar temporalmente la membrana y permitir al ADN cruzar dichas membranas. Hasta la fecha, sin embargo, existen pocas evidencias de una transferencia eficaz de genes a las neuronas de la retina externa, y el éxito de los métodos no virales se ha limitado sobre todo a la capa de células del EPR.

No obstante, las nanopartículas compactadas de ADN basadas en poli-lisina, denominadas CK30, han demostrado recientemente una mejora significativa en la eficacia de la transferencia ocular de genes. En estas nanopartículas la molécula de ADN está compactada por polipéptidos de 30 unidades de lisina sustituidas por polietilenglicol. Su diámetro es mínimo (de 8-20 nm), y no tienen limitaciones teóricas en el tamaño del ADN que puede ser empaquetado, habiéndose

probado con éxito plásmidos de hasta 20 kb. Así, pueden entrar fácilmente en el núcleo de células con la capacidad de dividirse, y también de células postmitóticas, como son los fotorreceptores. En particular, la administración subretinal de CK30 en el ratón ha permitido una eficaz introducción de genes en aquellos, sin respuesta inmune o toxicidad detectables, y a diferencia de otros enfoques no virales se detecta expresión (es decir, actividad) del gen introducido. Estas nanopartículas han permitido mejorar la función de los fotorreceptores, medida mediante electroretinograma (ERG), en ratones modelo de retinosis pigmentaria (el ratón *rd5*, en concreto) y de amaurosis congénita de Leber (ACL; ratones *Rpe65*<sup>-/-</sup>), una forma de ceguera infantil grave. Recientemente (en 2012) se han probado dichas nanopartículas para transferir el gen *ABCA4* a ratones *ABCA4*<sup>-/-</sup>, modelo de la enfermedad de Stargardt. Tras la inyección subretinal de CK30 portadoras del ADNc del gen humano *ABCA4* clonado en un plásmido, se detectó una expresión de este gen persistente durante 8 meses (el tiempo más largo ensayado). Este tratamiento permitió obtener una mejora funcional significativa en el tiempo de adaptación a la oscuridad (detectada mediante ERG), y también estructural en forma de una acumulación de lipofuscina reducida, en estos ratones modelo. Los datos obtenidos en la retina de ratón son, así, prometedores y constituyen la primera evidencia de una transferencia no viral eficaz de un gen largo, como es el caso de *ABCA4*, a la capa de células fotorreceptoras.



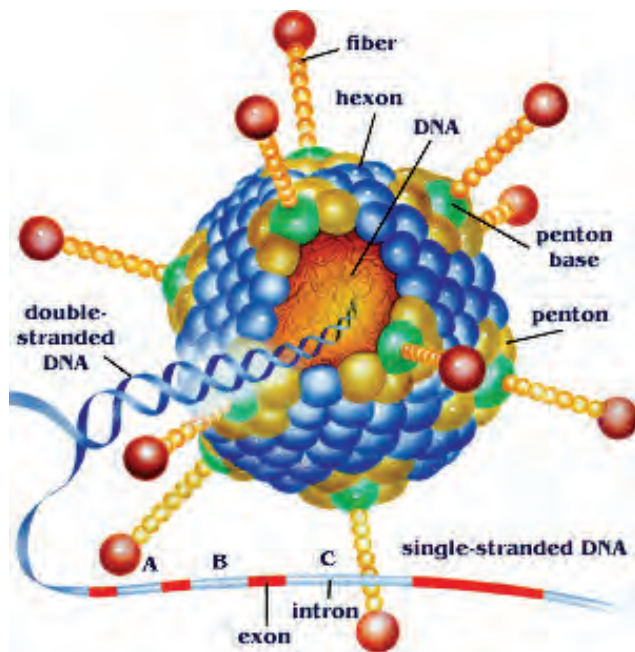
#### Transferencia del gen *ABCA4* mediada por virus adeno-asociados (AAV)

La transducción (o introducción de ADN en una célula llevada a cabo por virus) se ha utilizado desde hace muchas décadas como alternativa a los métodos de transferencia no viral de genes. En los últimos años se están obteniendo éxitos a la hora de introducir genes foráneos en el ojo utilizando vectores derivados de virus adeno-asociados (AAV), modificados mediante ingeniería genética. El AAV es un pequeño virus (de 25 nm), sin envuelta, que contiene un genoma de ADN monocatenario lineal de aprox. 4,7 kb de longitud (es decir, 4700 "letras" de ADN). Estos vectores son de hecho los más favorecidos actualmente para el suministro de genes terapéuticos a la retina, dado que presentan una baja inmunogenicidad y un perfil de seguridad aceptable, y permiten que dichos genes funcionen durante un tiempo largo tras una sola administración intraocular. Se han realizado ya docenas de ensayos que han demostrado la eficacia de la terapia génica mediada por AAV en animales pequeños y grandes, modelos de enfermedades de la retina con herencia recesiva y dominante. Los más conocidos son los estudios en que se han utilizado virus AAV portadores del gen *RPE65* silvestre para mejorar la función visual en perros de la raza Briard, modelo de ACL. Éxitos similares se han descrito en ratones mutantes *Rpe65*<sup>-/-</sup> y *Lrat2*<sup>-/-</sup>, también modelos de esta enfermedad. Estos ensayos han allanado el camino para los primeros ensayos clínicos utilizando AAV en pacientes con ACL, en los cuales se introdujo con éxito el ADNc del gen *RPE65* humano, que es relativamente corto (1,6 kb), en las células del RPE. Los resultados de estos ensayos, que actualmente se hallan en fase III, son indicativos de que la visión puede mejorarse en pacientes que han sufrido un deterioro severo de la función visual, en algunos casos durante décadas, y que la terapia génica mediante administración repetida de AAV en el espacio subretinal es factible, efectiva y segura en humanos. Todo ello apoya firmemente el abordaje de nuevas investigaciones utilizando AAV para el tratamiento de enfermedades causadas por mutaciones en el gen *ABCA4*.

Uno de los puntos fuertes del vector AAV como plataforma es la disponibilidad de más de 100 diferentes formas del virus, denominadas serotipos de AAV, que pueden aislarse como partículas infecciosas o en forma de ADN, y que difieren en las proteínas de la cápsida en su superficie externa. Estas últimas pueden intercambiarse fácilmente entre distintos virus para generar vectores híbridos que contienen el genoma de un AAV y la cápsida de un serotipo diferente (transcapsidación). Los primeros vectores AAV iniciales estaban basados en el serotipo 2, el más frecuente en los seres humanos, y aunque son excelentes para la transferencia de genes a las células del EPR o a las neuronas ganglionares de la retina, son relativamente ineficaces en la transducción de otros tipos celulares de la retina, como son los fotorreceptores. Dado que la mayoría de las mutaciones que causan degeneración retiniana hereditaria, entre ellas la *STGD1*, se producen en genes que se expresan (funcionan) en los fotorreceptores, se ha emprendido una búsqueda de serotipos de AAV capaces de superar esta limitación. Se dispone así ya de vectores que han transducido de forma eficaz los fotorreceptores, además del EPR, siendo el serotipo 8 el más eficiente en ratones, perros y primates no humanos.

No obstante, la principal limitación para la utilización de AAV en la sustitución de genes sigue siendo su capacidad de empaquetamiento, que está restringida al tamaño del genoma parental del virus (4,7 kb), y por lo tanto dificulta el tratamiento de ciertas formas de enfermedades de la retina causadas por mutaciones en genes largos. Este es el caso del gen *ABCA4*, cuya longitud supera 128 kb. Lo que se hace en estos casos es utilizar el ARN mensajero del gen (que, aunque es muchos más corto, contiene toda la información genética para que la célula fabrique la proteína correspondiente), copiarlo en ADN en el laboratorio, e intentar introducirlo en las células en lugar del gen. Aun así, la molécula que se obtiene a partir del ARNm, llamada ADNc (de ADN copia o complementario), en el caso del gen *ABCA4* también es muy larga, de 6,8 kb. Ello no permite su fácil empaquetamiento en vectores AAV, los cuales han per-

mitido obtener éxito para otros genes oculares, por lo que ha sido preciso desarrollar estrategias alternativas. Este problema se ha resuelto parcialmente utilizándose AAV "sobrecargados" de ADN, que han permitido expresar dicho gen en los fotorreceptores de ratones *ABCA4*<sup>-/-</sup> y obtener una mejora morfológica y funcional significativa y estable en la retina de estos animales modelo. El desarrollo de vectores AAV de gran capacidad capaces de transducir los fotorreceptores humanos permitirá trasladar al entorno clínico los éxitos obtenidos utilizando AAV en el tratamiento de la ACL, posiblemente en un futuro próximo.



### Transferencia del gen *ABCA4* mediada por lentivirus

En paralelo al desarrollo de sistemas basados en AAV, se han dirigido esfuerzos significativos hacia la identificación de vectores derivados de lentivirus adecuados para la terapia génica de enfermedades de la retina. Estos son miembros de la familia de los retrovirus que ofrecen varias ventajas en este contexto. En primer lugar, son capaces de transferir genes de forma estable y permanente al genoma de las células transducidas in vivo. En segundo, pueden transducir cé-

lulas postmitóticas, un requisito crucial para neuronas diferenciadas a término, como son los fotorreceptores. En tercer lugar, los lentivirus poseen una capacidad de carga relativamente alta, de hasta 8 kb de ADN, lo cual es esencial en el caso del ADNc del gen *ABCA4*.

No obstante, el principal problema que representan la mayoría de los vectores con gran capacidad de carga, como son los lentivirus, adenovirus y vectores no virales, es que presentan un tropismo relativamente bajo hacia los fotorreceptores, al menos en ratones modelo. Así, en ratones adultos la eficacia de los lentivirus tras inyección subretinal rara vez ha superado un 5%. Se ha observado, sin embargo, que este proceso es más eficiente en otros animales, como es el caso del pollo y primates no humanos. El hecho que los vectores lentivirales pueden transducir más eficientemente los fotorreceptores (además del EPR) en el área inyectada de macacos adultos que en ratones ofrece esperanza para la terapia génica en humanos, especialmente para la transferencia de genes largos como *ABCA4*.

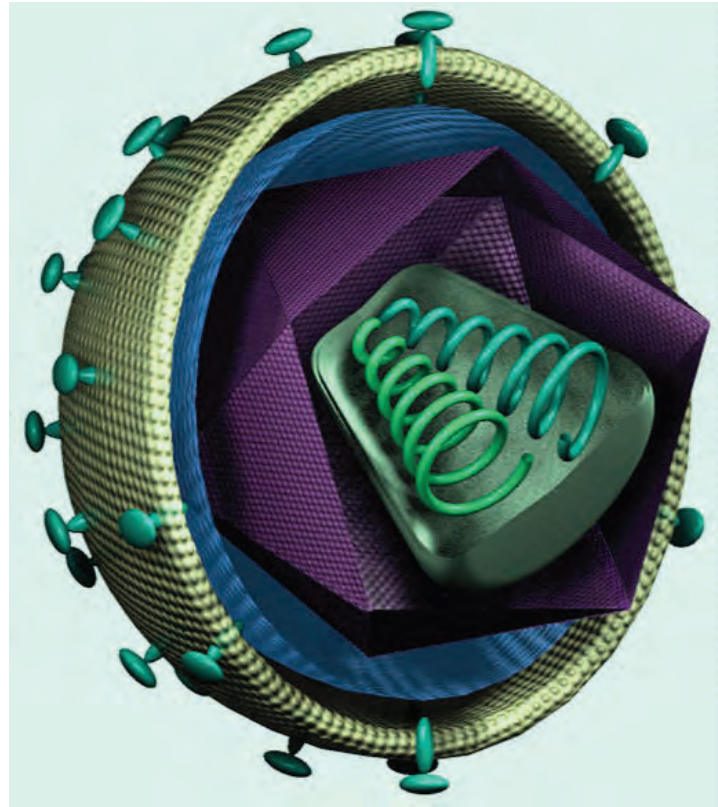
Se ha generado un vector lentiviral basado en el virus de la anemia infecciosa equina (EIAV) que es portador del ADNc del gen humano *ABCA4* dirigido por el promotor del gen de la rodopsina (específico de fotorreceptores). Este vector fue suministrado vía subretinal a ratones *ABCA4*<sup>-/-</sup> y se llevó a cabo un seguimiento de los animales durante un año. Se determinó que los ojos tratados presentaron una menor acumulación de A2E en comparación con los ojos que recibieron un placebo o no fueron tratados. Aunque el estudio no evaluó la funcionalidad de la retina, los niveles reducidos de A2E sugieren que la toxicidad sobre las células del EPR y la posterior degeneración de la retina también se encontraban disminuidas, con los consiguientes beneficios funcionales. Estudios adicionales con promotores específicos de fotorreceptores deben evaluar de forma inequívoca el problema de la eficacia de transducción de los fotorreceptores por vectores lentivirales en primates no humanos. Sin embargo, los ratones *ABCA4*<sup>-/-</sup> siguen siendo el único animal modelo para la enfermedad de Stargardt

(STGD1), por lo cual todos los ensayos preclínicos han utilizado esta estirpe de ratón.

Además de la baja eficacia de transducción de los fotorreceptores, otros dos problemas han retrasado el desarrollo de los lentivirus como vectores oculares para terapia génica. En primer lugar, a pesar de la gran mejora de su bioseguridad, existe un recelo aún vigente en relación al uso de vectores derivados de los lentivirus (o sea, de los virus de la inmunodeficiencia humana HIV-1 y HIV-2, y de simio SIV), a pesar de la muy remota posibilidad de generarse lentivirus capaces de replicarse durante su aplicación en clínica. Estas dificultades potenciales se han superado mediante el uso de vectores lentivirales que no son originarios de primates, y que no puede replicarse en células humanas, como son los derivados del EIAV o de los virus de la inmunodeficiencia bovina (BIV) o felina (FIV). Un segundo problema viene determinado por los posibles efectos tumorigénicos resultado de la integración incontrolada, al azar, de los lentivirus por todo el genoma de la célula hospedadora. Para solventarlo, se está llevando a cabo un trabajo importante en el desarrollo de vectores lentivirales deficientes en su integración, o que se integren en el genoma de forma dirigida, y por ello clínicamente segura.

### Ensayos clínicos

En base a los estudios positivos obtenidos con animales, se iniciaron los ensayos clínicos de la enfermedad de Stargardt utilizando StarGen, un fármaco basado en lentivirus EIAV portadores del gen *ABCA4*. Dirigidos actualmente por el Dr. Richard Weleber, estos ensayos clínicos en fase I/II (referencia NCT01367444) comenzaron a mediados de 2011 en Portland, Oregón (USA), y posteriormente se abrió un segundo centro de ensayo clínico dirigido por el Dr. José-Alain Sahel en París. Se reclutarán hasta 46 pacientes con STGD1 y se evaluarán durante 1 año, tras administrarles mediante inyección subretinal tres dosis distintas, la seguridad, tolerabilidad y determinados aspectos de su actividad biológica. La compañía Sanofi pretende finalizar el estudio en 2017. Hasta la fecha no ha habido resultados del estudio publicados en artículos o en la web ClinicalTrials.gov. Sin em-



bargo, apareció una nota de prensa de Oxford Biomedica (compañía que inició el estudio) en 2012 en la que se informó de resultados positivos por el Comité responsable de supervisar el estudio. Destacaron que se habían tratado 8 pacientes con la dosis más baja sin efectos adversos graves, y que el Comité apoyaba que se prosiguiera al siguiente nivel de dosis.

Es de destacar aquí también que, además de la prueba del StarGen, también se inició otro ensayo clínico distinto para la STGD1 en 2011, llevado a cabo por la compañía Ocata Therapeutics (antes Advanced Cell Technology; ACT) con sede en Marlborough, Massachusetts (USA). Se trata de un estudio en fase I/II (referencia NCT01345006) de terapia celular (no génica) llevado a cabo por un equipo de investigación dirigido por el Dr. Robert Lanza, en el cual se utilizan células del EPR diferenciadas *in vitro* a partir de células madre embrionarias humanas y trasplantadas subretinalmente a tres dosis distintas. De 8 pacientes con STGD1 avanzada operados hasta la fecha, han experimentado una mejora significativa en su agudeza visual 3 de ellos, con el consiguiente incremento en su calidad de vida (resultados publicados en febrero de 2015).

## Conclusiones

Se están utilizando actualmente diversas aplicaciones de terapia génica para cegueras hereditarias asociadas al gen *ABCA4*. Muchos genes causantes de enfermedades degenerativas de la retina son demasiado largos para ser empaquetados en vectores AAV, o incluso en lentivirus, como son algunos de los responsables del síndrome de Usher, del síndrome de Bardet-Biedl o la retinosis pigmentaria. En este contexto, se están desarrollando con éxito vectores para la administración de genes largos que deberán permitir un avance significativo en el tratamiento de las enfermedades derivadas del gen *ABCA4*. Aunque en la actualidad sólo la terapia basada en lentivirus ha llegado a ensayos clínicos, los basados en AAV o en vectores no virales les siguen de cerca. Otros vehículos para el suministro de genes no discutidos en este artículo, pero que se están ensayando en estudios preclínicos son los derivados de adenovirus. Estos vectores no se integran en el genoma y transducen tanto células capaces de dividirse como postmitóticas, pero normalmente originan una respuesta inmune que limita el tiempo de funcionamiento del gen terapéutico, problema sobre el que se está trabajando. La comparación de todos los métodos aquí tratados revelará cuál de ellos es el más eficiente y seguro para los pacientes. Sin embargo, independientemente del resultado final, se espera que pronto esté a disposición de los pacientes afectados por enfermedades asociadas a *ABCA4* una terapia génica eficaz.

En las dos últimas décadas, la terapia génica de enfermedades oculares humanas ha experimentado avances impactantes. Sin embargo, siguen existiendo importantes barreras para el desarrollo de terapias verdaderamente curativas. Los ensayos clínicos oculares en humanos han puesto de manifiesto que la administración vía subretinal puede ser extremadamente dañina para la retina, específicamente para los conos de la mácula, y conseguir que el gen terapéutico funcione en un área de la retina suficientemente amplia como para obtener mejoras funcionales, es actualmente un gran reto. Además, las cuestiones de seguridad en relación al desarrollo

de una respuesta inmune frente a los vectores de suministro persisten, en particular en los casos en que es necesario repetir la inyección en uno u otro ojo. Por último, a menudo los tratamientos genéticos no se administran hasta que la degeneración está avanzada, y el rescate en esta etapa del progreso de la enfermedad es muy difícil. Estas cuestiones han propiciado el desarrollo de terapias celulares, pero se requiere un trabajo significativo para optimizar también estas estrategias. Ciertamente, se esperan con impaciencia los resultados de los ensayos clínicos de la enfermedad de Stargardt y otras asociadas al gen *ABCA4*, tanto utilizando genes como células madre, que marcarán asimismo el camino de futuras líneas de investigación.

## Para mayor información:

### Artículos

- Auricchio, A., Trapani, I. and Allikmets, R. Gene therapy of *ABCA4*-associated diseases. Cold Spring Harbor Laboratory Perspectives in Medicine 2015; Jan. 8, pii: a017301.
- Han, Z., Conley, S.M. and Naash, M.I. Gene therapy for Stargardt disease associated with *ABCA4* gene. Advances in Experimental Medicine and Biology 2014; 801: 719-724.
- Martín Nieto, J. Avances científicos hacia una posible terapia de la enfermedad de Stargardt. Visión 2007; 31: 28-31.

### Webs

- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Herencia Mendeliana en el Hombre. Ver registros *ABCA4* (<http://omim.org/entry/601691>) y *STGD1* (<http://omim.org/entry/248200>).
- RetinoGenetics. Base de datos de genes y mutaciones relacionados con degeneraciones hereditarias de la retina. Ver registro *ABCA4* ([http://122.228.158.106/RetinoGenetics/detail\\_gene.php?gene\\_symbol=ABCA4](http://122.228.158.106/RetinoGenetics/detail_gene.php?gene_symbol=ABCA4)).
- ClinicalTrials.gov. Ensayos clínicos sobre la enfermedad de Stargardt. Ver registros NCT01367444 (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01367444?term=stargardt&rank=4>) y NCT01345006 (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345006?term=stargardt&rank=6>).