



**UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI**

**TRATAMIENTO CON CÉLULAS MADRE PARA LA
DEGENERACIÓN MACULAR**

Ana Senan Salinas

TREBALL FINAL DE GRAU BIOTECNOLOGÍA

Tutor académico: Maria del Carmen Portillo Guisado, grado de Biotecnología,
departamento de Bioquímica y Biotecnología, carmen.portillo@urv.cat

Septiembre, 2020

Jo, Ana Senan Salinas, amb DNI 73211472-B, sóc coneixedor de la guia de prevenció del plagi a la URV *Prevenció, detecció i tractament del plagi en la docència: guia per a estudiants* (aprovada el juliol 2017) (<http://www.urv.cat/ca/vida-campus/serveis/crai/que-us-oferim/formacio-competencies-nuclears/plagi/>) i afirmo que aquest TFG no constitueixen cap de les conductes considerades com a plagi per la URV.

Tarragona, 18 de Julio de 2020



(signatura)

Índice

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	5
OBJETIVOS.....	12
MÉTODOS.....	13
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
Células madre embrionarias	13
Células madre pluripotentes	17
Células madre derivadas de medula ósea.....	17
Células madre derivadas de tejido óseo.....	19
CONCLUSIONES.....	21
ABREVIACIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23
AUTOEVALUACIÓN	25

RESUMEN

La degeneración macular es una enfermedad de la macula que consiste en la pérdida del epitelio pigmentario de la retina y los fotorreceptores y la aparición de drusas. Esto conlleva una pérdida de la visión central. Es una patología asociada a la edad, por lo tanto las posibilidades de padecerla aumentan a partir de los 50 años. Las causas principales son hábitos como fumar, la edad y la genética. Asimismo, hay dos tipos de degeneración macular, la seca y la húmeda, diferenciándose principalmente en las hemorragias características de la segunda. Así, se han desarrollado diferentes técnicas para poder diagnosticar ambos tipos como la angiografía con fluoresceína, la autofluorescencia y diferentes tipos de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. En cuanto al tratamiento para la degeneración macular, hay muchos fármacos en investigación sin embargo el más esperanzador es el tratamiento con células madre.

De este modo, este trabajo realiza una revisión sobre diferentes ensayos ya en humanos con diferentes tipos de células madre para tratar la degeneración macular. En cuanto a las células inyectadas son células del epitelio pigmentario de la retina derivado de diferentes células madre. Así, se estudian las derivadas de células madre pluripotentes obteniendo buenos resultados en seguridad pero sin mejoras en la agudeza visual. También se revisan varios ensayos de células derivados de la médula ósea, todas con resultados positivos en seguridad pero diferentes en la agudeza visual. Además se analizan células derivadas del tejido adiposo pero con efectos secundarios como la pérdida de visión. Asimismo, las células con mejores resultados en agudeza visual y seguridad fueron las células derivadas de las células madre embrionarias. De todos modos, los ensayos se realizaron en un número reducido de pacientes, por lo tanto son necesarios más ensayos para obtener resultados más significativos.

Palabras claves: Degeneración macular, epitelio pigmentario de la retina, células madre, trasplante, agudeza visual

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular (DM) es una enfermedad de la mácula lútea basada en la degeneración del complejo epitelial pigmentario retinal-fotoreceptor, generando una discapacidad visual progresiva. Es una enfermedad asociada a la edad que aparece en personas mayores a partir de los 50 años¹.

De este modo, la DM es una de las principales causas de pérdida de la visión central. Así, el 10% de personas mayores de 65 años y el 25% de personas mayores de 75 años de todo el mundo están afectadas por DM¹. Asimismo, el país con más afectados es USA con 2 millones de personas con DM en su forma avanzada y más de 8 millones de personas en una fase intermedia de la enfermedad¹.

Factores de riesgo

El desarrollo de la DM es una combinación de factores genéticos, medio ambientales y metabólicos, más concretamente del metabolismo de lípidos. De este modo, el riesgo más importante es la edad, apareciendo a partir de los 50 años y multiplicando por tres la probabilidad de padecerla a partir de los 75 años¹.

Las personas caucásicas, hispanas y asiáticas tienen más probabilidad que los americanos africanos en sufrir la enfermedad. Esta probabilidad se aumenta entre 12-27 veces más si algún pariente padece la enfermedad². Por tanto, la DM tiene una importante carga genética.

De este modo, ciertos genes que controlan el sistema inmune, la inflamación y la homeostasis de la retina están implicados. El factor H del sistema del complemento (*CFH*) en el cromosoma 1 y el alelo *VEGFA* están asociados a un aumento del riesgo de sufrir DM. Más concretamente el polimorfismo *CFH Y402H* está relacionado con el 60% de los pacientes con DM provocando una respuesta inflamatoria crónica^{3,4}. Por otro lado, está el factor B del sistema del complemento (*CFB*), el componente 2 del sistema del complemento (*C2*) en el cromosoma 6 y haplotipos específicos del *CFH* que están relacionados con disminuir el riesgo de padecer DM¹. Estos genes también están asociados a cómo responde el paciente a los tratamientos.

Otro factor que incrementa el riesgo de padecer DM es fumar. Este hábito promueve el sistema inmune, la angiogénesis, el daño oxidativo y una mala circulación coroidal³. De este modo, se ha observado que personas de más de 40 años fumadoras

tienen entre dos y cuatro veces más probabilidades de sufrir DM, que aquellas personas de la misma edad no fumadoras¹. Asimismo, fumar reduce la cantidad de CFH, aumentando el riesgo de padecer DM.

Por otro lado, ciertos componentes de los alimentos también son considerados como factor de riesgo. Las grasas saturadas, las grasas *trans* y el omega-6 están relacionadas a un mayor riesgo de DM. Sin embargo, las grasas monoinsaturadas reducen la probabilidad de padecer la enfermedad¹.

Otro macronutriente implicado en el riesgo de la DM son las vitaminas B y especialmente la D. La deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de padecer la enfermedad. Al mismo tiempo, la vitamina D está implicada en la patología de la DM, debido a que interviene en la expresión de genes involucrados en la inflamación, angiogénesis y estrés oxidativo. Se sugiere que la vitamina D inhibe la inflamación, el estrés oxidativo y elimina los restos del péptido beta-amiloide de las drusas ⁵.

Por último, otros factores que influyen en el desarrollo de DM son haber sido operado de cataratas, obesidad, hiperlipidemia, color del iris claro, enfermedades cardiovasculares, el uso de alcohol y el estado hormonal¹. Además, las mujeres tienen 1,3 veces más riesgo de padecer DM que los hombres².

Patología

La DM se caracteriza por la aparición de drusas, acumulaciones de color amarillento de material extracelular y polimórfico entre la zona de colágeno interna de la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Este epitelio, que es el encargado del mantenimiento de las células fotorreceptoras, sufre ciertos cambios por el envejecimiento, provocando la aparición de las drusas.

De este modo, el material que forma las drusas es expresado y acumulado por el EPR. Las drusas son cuerpos residuales intracelulares que contienen lipofusina. Normalmente los coriocapilares se encargan de su eliminación, sin embargo debido al adelgazamiento de estos capilares y a alteraciones en el EPR, no se produce su eliminación, acumulándose^{1,6}.

Asimismo, con la formación de drusas también tiene lugar un adelgazamiento y un aumento de la permeabilidad de la membrana Bruch, la degeneración de colágeno y elastina dentro de la membrana y su calcificación¹.

La formación de drusas genera la aparición de una respuesta inflamatoria. Esta respuesta viene determinada por polimorfismos de ciertos genes, comentados anteriormente en riesgos, que codifican para algunos factores del sistema del complemento, modulando así el sistema inmune. Así, CFH actúa inhibiendo la inflamación, sin embargo una actividad incorrecta conlleva la activación del sistema del complemento y el aumento de la inflamación. Asimismo, la inflamación puede disminuirse si CFB y C2 inhiben la activación del sistema del complemento.

De esta manera, uno de los componentes esenciales en la respuesta inmune serían las citoquinas inflamatorias TNF-alfa e IFN- gamma. Estas promueven la expresión de CFB en el EPR, favoreciendo la neovascularización y la activación del sistema del complemento⁷. A su vez, las interleucinas más relevantes implicadas en la respuesta inmune son: la IL-1beta que promueve la neovascularización y la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), favoreciendo el desarrollo de la DM; la IL-18 que tiene un papel protector en la DM húmeda, siendo inversamente proporcional a la cantidad de VEGF; y la IL-17 que interviene en el sistema inmune adaptativo favoreciendo la patología de la DM⁷.

Por otro lado, las drusas contiene el péptido beta-amiloide, encargado de aumentar la expresión de VEGF y activar el sistema del complemento y el proceso inflamatorio⁵. Así, también utiliza la microglía y los macrófagos para que produzcan citoquinas capaces de promover la formación de CFB en el EPR. Por lo tanto, se observa como factores del sistema del complemento como CFB que tiene un papel protector frente a la DM, también pueden promover la DM⁷.

Asimismo, la aparición de drusas debe ir acompañada de anomalías oculares, para suponer un riesgo de progresión de la enfermedad a formas más severas. Estas anomalías son la hiperpigmentación o hipopigmentación⁷.

De este modo, los síntomas más comunes de la DM serían una pérdida de visión progresiva o repentina que no mejora con la corrección óptica; defectos absolutos o parciales en la visión central; metamorfopsia, micropsias o macropsias; y dificultades en la vida cotidiana como ver la televisión o reconocer gente entre otras¹. La metamorfopsia, sería el rasgo principal de enfermedades de la mácula. Esta se basa en la distorsión de las líneas rectas en las personas que la padecen así como problemas con las formas y los tamaños.

Clasificación

La DM puede clasificarse en DM seca que puede avanzar a atrofia geográfica y DM húmeda, donde ocurre una neovascularización coloidal. La DM seca corresponde al 90 % de los pacientes de DM, siendo solo un 10% de los casos DM húmeda^{1,8}. Sin embargo, la DM húmeda está asociada a una progresión y una pérdida de la visión más rápida. Asimismo, entre el 10% y el 20% de los casos de DM seca acaban desarrollando DM húmeda¹.

Ambas DM presentan drusas y un mal funcionamiento del EPR que conlleva a la pérdida del epitelio y posterior muerte de los fotorreceptores. Por lo tanto, en ambas DM hay una pérdida de visión.

La DM húmeda se caracteriza por el daño producido en la membrana de Bruch y la reducción en un 50% del grosor de los vasos coroidales. Esto junto a la hipoxia generada por la acumulación de drusas en la membrana de Bruch promueve la activación de VEGF^{3,5}. Este VEGF genera vasos coroidales anormales por debajo del EPR que pueden tener pérdidas, provocando hemorragias^{1,3}. Por lo tanto, la pérdida de visión central en la DM húmeda es permanente.

En cuanto a la DM seca, sus pacientes se caracterizan por tener bajas cantidades de la enzima DICER1, encargada de la rotura de las moléculas ARN-Alu. Por tanto, estas moléculas de ARN se acumulan, activando la inflamación que promueve la pérdida del EPR.

Diagnóstico y técnicas de diagnóstico

En cuanto al diagnóstico de la DM hay una serie de características que permiten identificar el grado de DM según un estudio de enfermedades relacionadas con la edad (AREDS)^{1,3}. Las características a tener en cuenta son la presencia y tamaño de las drusas, la atrofia, la neovascularización y las irregularidades en la pigmentación. Así, los diferentes diagnósticos que puede haber son los siguientes:

- a) No presenta DM: si hay menos de 5 drusas y de tamaño pequeño (<63 μm de diámetro). Sin irregularidades en la pigmentación.
- b) DM temprana: muchas drusas pequeñas o una intermedia (63-124 μm de diámetro). Sin irregularidades en la pigmentación.

- c) DM intermedia: muchas drusas intermedias, más de una drusa grande ($>125\text{ }\mu\text{m}$ de diámetro) o atrofia geográfica no central. Puede haber irregularidades en la pigmentación.
- d) DM avanzada: presenta neovascularización corooidal o atrofia geográfica central, caracterizada por la pérdida progresiva e irreversible del EPR, fotorreceptores y coriocapilares.

Dichos diagnósticos son válidos incluso si solo están las características en uno de los ojos. Asimismo, es importante en el diagnóstico la posición de las drusas en el polo posterior y su simetría entre los dos ojos¹.

Por otro lado, en formas avanzadas de DM aparecen las pseudodrusas, una forma diferente de drusas ubicadas encima del EPR. Las pseudodrusas pueden ser reticulares, confluyentes o circulares. De hecho, las pseudodrusas confluyentes están asociadas a una mayor probabilidad de sufrir la atrofia geográfica.

Alguno de las técnicas de detección de la DM son las imágenes del fondo del ojo y tomografía de coherencia óptica (OCT). No obstante tiene ciertas desventajas como la resolución, claridad, sensibilidad de la cámara y calidad de las fotos.

Otra técnica de tomografía de coherencia óptica es la OCT de dominio espectral (SD-OCT) que permite observar los cambios en las estructuras asociadas a la DM. De este modo, las drusas se muestran como elevaciones en el EPR. En la atrofia geográfica aparecen bandas correspondientes a los fotorreceptores y se observa la pérdida del EPR. La SD-OCT también muestra manchas negras o elevaciones que reflejarían el fluido típico de la DM húmeda. Igualmente, esta técnica se utiliza para observar las respuestas a los tratamientos en pacientes con DM¹.

La OCT angiográfica (OCT-A) es otra tomografía de coherencia óptica utilizada. Es una técnica que genera imágenes de los vasos sanguíneos de distintas capas de la retina en 3D^{1,9}. Así, permite conocer las características de los vasos y diferenciar si son normales o patológicos. Por lo tanto, esta técnica permite ver la progresión en la DM húmeda, mientras que es utilizada para ver la respuesta a tratamientos en la DM seca.

Otra técnica de fotografía del fondo del ojo es mediante la autofluorescencia (FAF). Esta técnica se basa en la fluorescencia de la imagen generada según la luz que estimula la lipofusina que se encuentra en las células del EPR¹. De esta manera, si hay lipofusina en el EPR aumentara la fluorescencia, mientras que si la lipofusina es baja o nula, no habrá fluorescencia.

De este modo, si hay atrofia geográfica, en las imágenes FAF aparece un área oscura, con una fluorescencia baja, que representa la pérdida de las células del EPR⁹. Asimismo, dependiendo de la fluorescencia y la forma de esta alrededor de la zona oscura, indica el riesgo de progresión de la enfermedad¹. No obstante, manifestaciones como la hiperpigmentación o las hemorragias influyen en la fluorescencia emitida.

También se realizan fotografías del fondo del ojo a color (CFP), donde las lesiones de la atrofia geográfica se muestran como zonas delimitadas de hiperpigmentación del EPR⁹. Sin embargo, para la detección de los límites de las lesiones de la atrofia geográfica es mejor utilizar la oftalmoscopia laser de escaneo confocal multicolor debido a que presenta menos interferencias⁹.

La angiografía con fluoresceína (FA), es otra técnica capaz de detectar el 50% de las drusas, debido a la composición de estas. Según los componentes que las formen podrán unirse o no a la fluoresceína y emitir o no fluorescencia¹.

Con esta técnica la atrofia geográfica aparece como una mancha con hiperfluorescencia⁹ observándose los vasos coroidales. Asimismo, la neovascularización coroidal de la DM húmeda también se muestra con una fluorescencia fuerte, permitiendo distinguir entre las neovascularizaciones coroidales clásicas y ocultas. De este modo, las clásicas crecen delante del EPR, y se observan con la FA como lesiones bien definidas con fluorescencia. Sin embargo, las neovascularizaciones coroidales ocultas crecen en el subepitelio pigmentario de la retina, y aparecen como fugas mal definidas.

La reflectancia del infrarrojo cercano es otra técnica diagnóstico para la atrofia geográfica. En esta técnica las lesiones de la atrofia geográfica aparecen brillantes y delimitadas. Por otro lado, para detectar la atrofia geográfica también se utiliza la autofluorescencia de infrarrojo cercano, donde las lesiones presentan hipofluorescencia⁹.

Por último, para el diagnóstico de alguno de los síntomas como la metamorfopsia se utilizan una serie de test como el test del perímetro de hiperacuidad preferencial o un test de cartografía de la mácula.

Tratamiento DM seca

Actualmente no hay tratamiento para la DM seca, pero si recomendaciones como dejar de fumar. No obstante, se ha demostrado que después de 20 años sin fumar, tienes las mismas probabilidades de padecer DM que un no fumador¹.

Otra recomendación es llevar una dieta rica en frutas, verduras, y ácidos grasos poliinsaturados como el omega-3 que reducen el riesgo y la progresión de la DM³. De este modo, pacientes con DM en un ojo tienen un 25% menos de probabilidad de padecerla en el otro ojo con la toma de suplementos antioxidantes ricos en vitamina C, vitamina E, beta carotenos, y óxido de cinc y de cobre¹. Asimismo, la vitamina B12 reduce un 35-40% el riesgo de sufrir DM⁴.

Sin embargo, además de estas recomendaciones también hay varios posibles tratamientos en investigación. Así, un tratamiento que se encuentra en fase III es el lampalizumab, un anticuerpo humanizado monoclonal que inhibe el factor D del sistema del complemento^{1,10}. De este modo, los resultados obtenidos es la reducción de la progresión de la atrofia geográfica en un 44%¹.

El eculizumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado estudiado para el tratamiento de la atrofia geográfica. Sin embargo, dicho fármaco no ha mostrado resultados en cuanto a la progresión de la enfermedad⁸.

Otros fármacos en investigación son: un compuesto mitocondrial, llamado MTP-131¹ en fase II; un inhibidor de la activación del factor 3 del sistema del complemento llamado APL-2 que se encuentra en fase II y ha demostrado reducir la progresión de la atrofia geográfica sin embargo, aumenta el riesgo de padecer DM húmeda^{8,10}; y el LFG316, IgG1 completamente humano cuya diana es el componente 5 de la cascada del complemento sin embargo, sigue en fase II y sin resultados exitosos⁸.

Igualmente la terapia con células madre está siendo investigada actualmente para reemplazar los fotorreceptores perdidos y dañados y por lo tanto ser utilizada como tratamiento para la DM seca.

Tratamiento DM húmeda

La DM húmeda tampoco tiene un tratamiento definitivo. Uno de los tratamientos utilizados para paliar pequeñas lesiones fuera de la mácula central es la fotocoagulación.

Otro tratamiento es la terapia fotodinámica basada en introducir vía intravenosa la verteporforina que será activada mediante los fotones emitidos por un láser, usando lentes de contacto. Esta activación genera radicales reactivos libres que cerraran los nuevos vasos formados. Sin embargo, esta terapia solo se utiliza en combinación con

agentes anti-VEGF o con administración de esteroides debido a que su uso de forma individual conllevaba reapariciones de la enfermedad ¹.

La Macaguen es otro tratamiento para la DM húmeda. Este es un aptámero de ARN, que se une a isoformas de VEGF-165. Sin embargo otras agentes anti-VEGF más eficientes la han sustituido ¹. Así, el aflibercept es otro anti-VEGF que actúa como receptor de este. Igualmente, dos anticuerpos IgG monoclonales humanizados recombinantes que actúan contra VEGF-A, han sido aprobados como tratamientos efectivos para la DM húmeda. Estos son el bevacizumab y el ranizumab¹.

De este modo, estos tratamientos anti-VEGF, administrados mediante inyecciones se ha comprobado que son eficientes y previenen la ceguera provocada por la DM húmeda. Sin embargo estos tratamientos tienen una serie de desventajas que implican la investigación de más tratamientos para la DM húmeda. Entre las principales desventajas están el alto coste del tratamiento, el acceso a ellos, la adherencia del paciente al tratamiento y las continuas visitas al médico para recibir las inyecciones¹.

Asimismo, un nuevo fármaco llamado Pegpleranib, se encuentra en fase III, para su administración con agentes anti- VEGF. Este nuevo tratamiento es un inhibidor del aptámero del factor de crecimiento derivado de plaquetas (anti-PDGF) y reduce la densidad de la membrana neovascular facilitando la actuación de los anti-VEGF.

Zimura o avacincaptad pegol es un inhibidor del complemento 5 del sistema del complemento. Está en fase II de estudio para tratar la DM húmeda y sería un complemento a las terapia con anti-VEGF⁸.

Por lo tanto, actualmente se están estudiando terapias y tratamientos para aplicar junto con anti-VEGF, así como el posible beneficio y consecuencias de operaciones tales como la translocación macular o la cirugía submacular.

OBJETIVOS

- Estudiar y comparar diferentes ensayos con células madre en humanos como tratamiento para la degeneración macular.

MÉTODOS

La metodología utilizada para la búsqueda de información ha sido a través del motor de búsqueda Pubmed. Para realizar dicha búsqueda se ha utilizado el filtro de artículos publicados en los últimos 5 años. Así, las palabras claves usadas para encontrar artículos sobre terapia con células madre en pacientes humanos con degeneración macular han sido: *macular degeneration AND stem cells AND human*.

Se obtuvieron muchas entradas a artículos sobre el tema en cuestión, por lo tanto se hizo una selección. Se escogieron los artículos sobre terapia con células madre en humanos con degeneración macular que correspondían a resultados de investigaciones, y a revisiones. Así, se descartaron todos los artículos que trataban sobre las propiedades de las células madre, sobre la mejora del cultivo de las células madre y su diferenciación o cualquier ensayo con células madre que no sea trasplantado en humanos. La última búsqueda se realizó el 27/08/2020, acabando de seleccionar los artículos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se han analizado y leído una serie de revisiones^{11,12,21-29,13-20} sobre la utilización de células madre en humanos para tratar la DM, y todas analizaban los mismos ensayos clínicos. Así, todas las revisiones sacaban las mismas conclusiones sobre el gran potencial que tienen las células madre para tratar este tipo de enfermedades oculares como la DM, además de la necesidad de seguir investigando en el tema. Por tanto, a continuación, se expondrán y discutirán los ensayos clínicos que hasta la fecha se han realizado en humanos con células madre para tratar la DM clasificados según el tipo de células madre empleadas.

Células madre embrionarias

Song et al. también analizaron un trasplante de células madre embrionarias derivadas en células del EPR en pacientes con degeneración en la mácula³¹. Así, las células del EPR obtenidas tenían el mismo comportamiento que células propias del epitelio.

Las células derivadas se inyectaron en la subretina y posteriormente los pacientes se inmunosuprimieron³¹. Asimismo, en la zona de la subretina se produjo una pequeña hemorragia, que se reabsorbió a las 26 semanas³¹. También se observaron ciertos efectos secundarios por la inmunosupresión³¹.

Otros efectos adversos que se han producido tras la inyección de las células es un aumento de la pigmentación en la membrana subretinal y en la membrana epiretinal. Esta pigmentación puede deberse a un reflujo de las células inyectadas desde la zona subretinal³¹. Además, uno de los pacientes con DM, desarrollo a las 33 semanas neovascularización coroidal. Este suceso puede deberse al ciclo natural de la enfermedad o a causa de un trauma generado en la membrana de Bruch durante el trasplante celular³¹.

Sin embargo, los pacientes han mejorado su agudeza visual y tras un año de seguimiento después del trasplante ninguno ha padecido rechazo de las células ni efectos adversos oculares o sistémicos. Además, ninguna de las células trasplantadas presentaba propiedades tumorigénicas³¹. Por lo tanto, se demuestra la seguridad de trasplantar las células del EPR derivadas de células embrionarias³¹. Por último, se examinó el campo visual de los pacientes que no mejoró tras el trasplante³¹.

De este modo en 2015 Schwartz et al. estudiaron la tolerabilidad y seguridad de trasplantar células madre embrionarias humanas en pacientes con DM³⁵. Estas células madre embrionarias derivaron en células del EPR y fueron administradas en la subretina en zonas que estaban entre la retina dañada y la sana³⁵.

Así, el 72% de los pacientes presentaron pigmentación en la zona del trasplante, indicando la presencia de las células administradas³⁵. Además, ningún paciente presentó rechazo, ni un crecimiento celular anormal. Sin embargo, 4 de los 9 pacientes desarrollaron cataratas y uno endoftalmitis³⁵. No obstante, estas células son sugeridas como seguras³⁵.

Los resultados de agudeza visual fueron prometedores, debido a que 6 de los 9 pacientes mejoraron mientras que el resto la mantuvieron³⁵. Sin embargo, el campo visual de los pacientes no presentó cambios³⁵.

En 2018, Mehat et al. realizaron un estudio sobre la seguridad y tolerabilidad del trasplante de células madre embrionarias derivadas en células del EPR³⁰. Escogieron a 12 pacientes con una DM avanzada y que no tuvieran otras patologías oculares o problemas con la inmunosupresión³⁰.

La operación fue una inyección en la subretina donde se administraron las células madre embrionarias ya diferenciadas en células del EPR, en diferentes cantidades según paciente. La inyección se realizó desde una zona de la retina no dañada hasta una zona de la retina con atrofia³⁰. De esta manera se puede estudiar la seguridad tanto en zonas del ojo afectadas por la DM como en zonas sanas. Posteriormente a la operación, los pacientes fueron sometidos a un tiempo de inmunosupresión con el objetivo de evitar el rechazo de las células implantadas³⁰.

De este modo, los resultados relacionados con la seguridad de las células trasplantadas fueron prometedores. Ningún paciente mostraba efectos secundarios del trasplante, tales como células infectadas, con capacidad de generar tumores, una combinación de ambas o proliferación de las células administradas en otras zonas del ojo y del cuerpo³⁰. Asimismo, los resultados también fueron esperanzadores para la seguridad de la operación, de las dosis administradas, de la supervivencia celular y de la zona inyectada³⁰.

Sin embargo, en algunos pacientes se observaron pequeñas hemorragias en la subretina y en la cavidad vítrea. Así como efectos de la inmunosupresión en 5 de los 12 pacientes pero no efectos de rechazo a las células administradas³⁰.

Por otro lado, también se analizó la estructura de la retina tras el trasplante. De este modo se observó que aumentaba la hiperpigmentación en la subretina, de una manera dependiente de la dosis de células administrada. Este efecto incrementó en los primeros 3 meses después de la operación pero disminuyó su progresión después de estos³⁰. No obstante, esta pigmentación no presenta efectos adversos.

Igualmente, se estudió como afectaba el trasplante a la función de la retina. Esta no presentó ni mejora ni empeoramiento tras la inyección de las células durante los 12 meses que se estuvieron controlando a los pacientes post-operación³⁰. Además, se analizó la sensibilidad de la retina, que mejoró en zonas no hiperpigmentadas en algunos pacientes mientras que, en zonas hiperpigmentadas se mantuvo o se redujo³⁰.

Así, aunque el trasplante supuestamente mejora la función de los fotorreceptores, en este estudio no se ha observado esta mejora³⁰. Posiblemente por el avanzado estado de la degeneración en estos pacientes. Asimismo, a grandes dosis de células se ha observado una disminución del grosor y sensibilidad en la retina³⁰, poniendo de manifiesto posibles efectos adversos a estas dosis.

Igualmente, Liu et al. estudiaron el trasplante de células del EPR derivadas de células madre embrionarias, diferenciadas en condiciones libres de xenón³². Este

ensayo se realizó con 3 pacientes con DM húmeda que durante la operación se les retiró la membrana neovascular y se les inyectó una suspensión de las células del epitelio derivadas de las células madre embrionarias en el área submacular³². Asimismo, se sometió a los pacientes a un periodo de inmunosupresión después de la operación.

De este modo, ningún paciente sufrió efectos adversos como hemorragias, edemas, rechazos, inflamación, recurrencia de la neovascularización o efectos secundarios por la inmunosupresión³². Además, tampoco han aparecido signos de la capacidad de las células de formar tumores, por lo tanto, este tipo de células son consideradas seguras³².

Por otro lado, todos los pacientes mejoraron su agudeza visual³². De hecho, en la zona de la inyección se observó meses después de la intervención una nueva capa de células del EPR³². Además no se ha observado ningún empeoramiento de la integridad funcional³². Estas mejoras en la visión, sugieren que son debido a una combinación de dos factores, el remplazo de las células del EPR y el efecto paracrina que realizan las células madre derivadas en las células del epitelio³².

También en 2018, Kashania et al. realizaron un estudio sobre el trasplante de una capa de células del EPR derivadas de células madre embrionarias sobre un sustrato sintético con el fin de asemejarse a la membrana de Bruch³³. De este modo, 4 pacientes con DM seca severa recibieron en el espacio subretinal el trasplante de dicha capa de células³³.

Después del trasplante, en el seguimiento de los pacientes se observó que la pigmentación, localización del trasplante y el tamaño no habían variado por lo tanto el trasplante permanece estable y no migra. En cuanto a los resultados de agudeza y fijación visual, uno de los pacientes mejoró su agudeza visual y dos de los 4 pacientes que recibieron el trasplante mejoraron su fijación visual. Asimismo, todos mantuvieron la visión, no empeoraron.

Por otro lado, los pacientes no mostraron efectos secundarios ni de la intervención, ni de la inmunosupresión, ni del trasplante. Además, aparecieron nuevas células del EPR debido al trasplante y se observó una buena integración de las células trasplantadas. Esto explicaría la mejora en la visión de los pacientes.

Asimismo, también en 2018 da Cruz et al. estudiaron el trasplante de células madre embrionarias derivadas en células del EPR en un parche³⁴. De este modo, diseñaron una capa de estas células y las pusieron sobre una membrana sintética, dando lugar al parche³⁴. Este parche se introdujo en la subretina mediante una pequeña

operación en uno ojo en dos pacientes con DM húmeda³⁴. Los resultados obtenidos es una buena supervivencia del parche en los ojos administrados así como una mejora en la agudeza visual de los pacientes³⁴.

Células madre pluripotentes

Mandai et al. estudiaron la seguridad y el efecto del trasplante de células madre pluripotentes inducidas en pacientes con DM³⁶. De este modo, se extrajeron células madre pluripotentes inducidas de fibroblastos de la piel de 2 pacientes con una DM avanzada. Estas células madre se cultivaron y transformaron en células del EPR con los mismos patrones de metilación y perfiles de expresión génica que células propias del EPR³⁶. A continuación, en ratones inmunodeprimidos se realizaron pruebas de tumorigenesis, siendo negativas para las células procedentes del paciente 1 y positivas para el paciente 2³⁶. Por tanto, el segundo paciente no recibió el trasplante, además este paciente si respondía a medicamentos anti-VEGF³⁶.

De este modo, el paciente 1 se sometió al trasplante de sus propias células pluripotentes derivadas en células del EPR debajo de la retina³⁶. Asimismo, en la operación se le retiró la membrana neovascular y gracias a ello después de la operación ya se observaba un patrón normal en los vasos coroidales³⁶.

Un año después de la operación el paciente no tuvo signos de rechazo ni de recurrencia de la membrana neovascular. De hecho, se observó que las células implantadas eran funcionales³⁶. Sin embargo, al paciente le apareció un edema macular, que fue tratado con glucocorticoides, reduciéndose pero sin desaparecer³⁶. De todas formas, no presenta empeoramiento ni efectos adversos.

Por otro lado, un año después de la operación tampoco se observó ninguna proliferación de las células inesperada ni ninguna enfermedad local o sistémica derivada de estas³⁶. Por tanto, el trasplante de este tipo de células es seguro. Sin embargo no se observan mejoras en la agudeza visual ni en la sensibilidad de la retina y se aumentó la zona pigmentada³⁶.

Células madre derivadas de medula ósea

Kumar et al. analizaron los efectos de la inyección intravítrea de células madre hematopoyéticas negativas procedentes de medula ósea adulta³⁷. Así, se escogieron

pacientes con atrofia geográfica, típica en la DM seca y se les aspiró medula ósea³⁷. A continuación, tras varios procesos de separación y eliminación de los eritrocitos, se obtuvieron las células madre hematopoyéticas negativas. Este tipo de células no provocan rechazo y su capacidad para formar tumores es nula, por tanto son células seguras³⁷.

Ningún paciente sufrió una hemorragia excesiva o infecciones a causa de la pequeña intervención al aspirar la medula ósea³⁷. Los pacientes inyectados mantuvieron su agudeza visual respecto al grupo control que siguieron perdiéndola, por lo tanto la inyección frena el deterioro de la agudeza visual. Asimismo, se observa que se reduce el tamaño de la lesión, debido a la capacidad regenerativa y antiapoptótica de las células madre³⁷. Además, mediante pruebas de fluorescencia se muestra la integración de las células madre inyectadas y como estas mediante su función paracrina, activan células madre residentes y participan en mejorar el daño de la retina³⁷. Así, las células madre también disminuyen la inflamación y remodelan la matriz extracelular³⁷.

En 2017, Cotrim et al. evaluaron la seguridad y el potencial terapéutico de una fracción de medula ósea con células madre CD34+ en pacientes con DM³⁸. Así, se aspiró medula ósea de los pacientes y se procesó hasta obtener una suspensión de una fracción mononuclear de medula ósea con células madre CD34+³⁸. Esta suspensión se inyectó en la cavidad del vítreo en el ojo más afectado por la DM³⁸.

De este modo, no se detectó crecimiento anómalo de células, ni de neovasos, ni perfusión por lo tanto la administración de estas células es segura³⁸. Asimismo, los pacientes mejoraron su agudeza visual, probablemente por los efectos paracrinicos de las células madre CD34+³⁸.

En 2019, Weiss et al. también utilizaron las células madre derivadas de la medula ósea, extraídas a través de una aspiración de los propios pacientes³⁹. De esta manera, este tipo de células madre son autólogas por lo tanto tras su inyección los pacientes no necesitan la inmunodepresión. Así, los pacientes escogidos presentan daño en la retina y serán 32 ojos los estudiados en el ensayo³⁹.

En cuanto a los resultados de este ensayo el 63 % de los ojos tratados con células madre presenta mejora en la agudeza visual, un 34% permanecen estables y el 3% empeoran su agudeza visual³⁹. Así, también se analizó la función visual del día a día, obteniendo que un 69% de los pacientes la mejoran, un 25% no presenta cambios y un 6% empeoran³⁹. Así los resultados obtenidos son estadísticamente significativos³⁹.

Células madre derivadas de tejido óseo

Kuriyan et al. analizaron el trasplante de células madre derivadas del tejido adiposo del propio paciente⁴⁰. Así, se realizó una liposucción por aspiración para obtener el tejido adiposo. Tras su posterior tratamiento en el laboratorio mediante una inyección intravítrea se les administró a 3 pacientes con DM⁴⁰.

De este modo, en dos de los 3 pacientes hubo hemorragias en el vítreo y en los 3 pacientes se produjo una separación de la retina y vitreorretinopatías⁴⁰. Por lo tanto, todos los pacientes sufrieron ceguera después del tratamiento con este tipo de células.

Sin embargo, efectos adversos como un aumento de la presión ocular, presentada en un paciente o la pérdida de visión pueden ser debido a la inyección de un volumen excesivo de células⁴⁰. Otra explicación sugerida por los autores de este artículo para la pérdida de visión relacionada con la separación de la retina fue una mezcla de diversos factores como un efecto tóxico en la retina y el nervio óptico debido al material de la inyección⁴⁰. Por otro lado, como explicación a la vitreorretinopatías sugirieron que fueron debidas a la posible transformación de las células inyectadas en miofibroblastos⁴⁰.

De este modo, la mayoría de ensayos realizados utilizan células madre embrionarias como tratamiento para la DM. Los artículos revisados que utilizan este tipo de células, se observa que tiene resultados muy similares. Así, todos demuestran que a pesar de no ser células autólogas, son células seguras para trasplantar, por su nula capacidad de migrar y formar tumores y por no presentar efectos secundarios. Sólo en dos de los ensayos con células madre embrionarias se presentaron efectos adversos por la inmunosupresión administrada.

Del mismo modo, las células trasplantadas son integradas correctamente. Esta integración, más el efecto paracrino de las células trasplantadas es la explicación sugerida por estos ensayos para la mejora de la visión en los pacientes tratados. Así, los pacientes tratados con células del epitelio derivadas de células madre embrionarias presentan una agudeza visual estable e incluso en la mayoría de los casos mejorada.

Por otro lado, un inconveniente que ha aparecido en la mitad de los estudios que usaban este tipo de células, es el aumento de la pigmentación en el ojo. Sin embargo, no se ha asociado ningún efecto adverso a este aumento de la pigmentación.

Así, la mayoría de los estudios sobre el trasplante de estas células, se realiza mediante una inyección. Sin embargo en los dos últimos estudios, depositan una capa de estas células sobre una superficie sintética y esta es trasplantada al paciente. A pesar de ser vías de trasplante diferentes presentan resultados muy similares. Con ambos métodos las células trasplantadas son estables y se obtiene una mejora de la función visual. De este modo, comentar que el segundo método podría ser más costoso a nivel de preparación debido a que es necesario generar la monocapa de células, sin embargo, podría tener más éxito en la implantación debido a que las células presentan ya un soporte, que simula la forma de la membrana de Bruch. Por tanto, serían necesario más estudios sobre las ventajas y desventajas de cada vía de administración para una posterior aplicación clínica más extendida.

Por otro lado, también se ha ensayado el uso de las células madre pluripotentes para el tratamiento de la DM. Se ha demostrado que estas células son seguras sin embargo al igual que las células madre embrionarias también generan pigmentación. Así, esta pigmentación en este caso tampoco presenta efectos adversos. No obstante, este tipo de células han demostrado que no mejoran la agudeza visual ni la sensibilidad de retina de los pacientes.

Otro ensayo estudió el trasplante de células hematopoyéticas procedentes de la medula ósea. En este caso, al ser células autólogas, son seguras y no fueron necesarios estudios sobre su seguridad. De este modo, los pacientes tratados con estas células al igual que los tratados con las células madre pluripotentes no tuvieron mejoría en la agudeza visual. Sin embargo, en comparación con los grupos controles tampoco empeoro, por tanto este tipo de células frena la progresión de la enfermedad. Asimismo, este tipo de células hematopoyéticas mejoraron el daño de la retina debido al efecto paracrina y la buena integración de las células trasplantadas. Este efecto paracrina es común con los resultados del ensayo con la fracción de medula ósea con células madre CD34+ y con los resultados de los estudios anteriores de las células madre embrionarias, donde mejoraban la función visual.

De la misma manera, se estudió el trasplante de células madre derivadas de la medula ósea. Así, al igual que las células hematopoyéticas también procedentes de la medula ósea, son células autólogas y por lo tanto seguras. Sin embargo, los resultados en agudeza visual de este tipo celular difieren del obtenido con células hematopoyéticas de medula ósea. Así, en las primeras se observa que la mayoría de los pacientes mejoran su agudeza y función visual, frente a un porcentaje menor que mantiene ambas y un número muy pequeño donde se observa un empeoramiento de ambas

características. De este modo, aunque ambas células tengan la misma procedencia, son células diferentes y por lo tanto presentan diferentes resultados.

Por último, se estudiaron células madre derivadas del tejido adiposo. Sin embargo, el trasplante con este tipo de células presento diversos efectos secundarios, como hemorragias, separación de la retina y vitreorrenopatías. Además, este tipo de células madre provocó una pérdida de visión a los pacientes. A pesar de esto, según los autores el problema está en el volumen trasplantado. No obstante, serían necesarios más estudios para corroborar esta sugerencia y estudiar más a fondo este tipo celular.

En cuanto a las limitaciones en todos los estudios el ensayo se realiza en pocos pacientes, por lo tanto los resultados obtenidos necesitan ser más estudiados. Además, todavía hay pocos estudios sobre pruebas en humanos con células madre para el tratamiento de la DM, por consiguiente es complicado corroborar o comparar los resultados entre estudios.

Asimismo, los resultados obtenidos aunque en la mayoría de estudios si muestran que las células madre mejoran la agudeza visual, esta no mejora de manera elevada. Además, en muchos ensayos aún no está claro si el trasplante de células genera nuevas células del EPR por lo tanto, no se pueden acabar de sacar resultados claros.

CONCLUSIONES

Se concluye que son necesarios más estudios sobre las células madre en humanos como tratamiento para la DM. Los estudios realizados es en un número reducido de pacientes, por lo tanto más estudios con un mayor número de pacientes serían necesarios para tener resultados más significativos.

Asimismo, tras realizar el trasplante con células del EPR derivado de diferentes tipos de células madre, se concluye que las más estudiadas y que presentan mejores resultados son las células derivadas de células madre embrionarias. Este tipo de células son seguras y mejoran la agudeza visual a diferencia de las células madre pluripotentes o las hematopoyéticas que no mejoraban la agudeza visual y de las derivadas del tejido adiposo que supusieron la pérdida de visión a los pacientes.

Sin embargo, las células derivadas de las células embrionarias generan una hiperpigmentación en los ojos de los pacientes, siendo este su principal inconveniente. Por consiguiente, más estudios sobre este tipo celular podrían determinar el por qué y cómo solucionar dicho problema.

Por otro lado, las células derivadas de la medula ósea también obtuvieron buenos resultados en agudeza y función visual, sin embargo no son tan estudiadas como las células derivadas de las células madre embrionarias. Así, se debería hacer hincapié en el estudio de este tipo celular debido a que presenta los mismos beneficios que las células derivadas de células madre embrionarias pero sin la hiperpigmentación que estas generan. Asimismo, las células derivadas de la medula ósea son autólogas, por lo tanto, no harían falta los estudios de seguridad necesarios en las células derivadas de células madre embrionarias.

Por último, concluir que también sería necesario seguir investigando y ensayando sobre diferentes métodos de trasplante de las células madre. En este caso, tanto el trasplante por inyección como el trasplante por monocapa dan resultados similares. Sin embargo, más ensayos sobre las diferentes vías de administración son necesarios, con el objetivo de conseguir la vía o método más eficiente para poder mejorar en último término la agudeza y función visual del paciente.

ABREVIACIONES

anti-PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas

AREDS: estudio de enfermedades relacionadas con la edad

C2: componente 2 del sistema del complemento

CFB: factor B del sistema del complemento

CFH: factor H del sistema del complemento

CFP: fotografías del fondo del ojo a color

DM: degeneración macular

EPR: epitelio pigmentario de la retina

FA: angiografía con fluoresceína

FAF: autofluorescència

OCT: tomografia de coherència òptica

OCT-A: tomografia de coherència òptica angiogràfica

SD-OCT: tomografia de coherència òptica de domini espectral

VEGF: factor de creixement del endoteli vascular

BIBLIOGRAFIA

1. Al-Zamil, W. M. & Yassin, S. A. Recent developments in age-related macular degeneration: A review. *Clin. Interv. Aging* **12**, 1313–1330 (2017).
2. DeAngelis, M. M. *et al.* Genetics of age-related macular degeneration (AMD). *Hum. Mol. Genet.* **26**, R45–R50 (2017).
3. García-Layana, A., Cabrera-López, F., García-Arumí, J., Arias-Barquet, L. & Ruiz-Moreno, J. M. Early and intermediate age-related macular degeneration: Update and clinical review. *Clin. Interv. Aging* **12**, 1579–1587 (2017).
4. Zając-Pytrus, H. M., Pilecka, A., Turno-Kręcicka, A., Adamiec-Mroczek, J. & Misiuk-Hojło, M. The dry form of age-related macular degeneration (AMD): The current concepts of pathogenesis and prospects for treatment. *Adv. Clin. Exp. Med.* **24**, 1099–1104 (2015).
5. Layana, A. G. *et al.* Vitamin D and age-related macular degeneration. *Nutrients* **9**, 1–15 (2017).
6. Chen, M. & Xu, H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *J. Leukoc. Biol.* **98**, 713–725 (2015).
7. Kauppinen, A., Paterno, J. J., Blasiak, J., Salminen, A. & Kaarniranta, K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell. Mol. Life Sci.* **73**, 1765–1786 (2016).
8. Wu, J. & Sun, X. Complement system and age-related macular degeneration: Drugs and challenges. *Drug Des. Devel. Ther.* **13**, 2413–2425 (2019).
9. Fleckenstein, M. *et al.* The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **125**, 369–390 (2018).
10. Handa, J. T. *et al.* A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration. *Nat. Commun.* **10**, 1–11 (2019).
11. Bracha, P., Moore, N. A. & Ciulla, T. A. Induced pluripotent stem cell-based therapy for age-related macular degeneration. *Expert Opin. Biol. Ther.* **17**, 1113–1126 (2017).
12. Qiu, T. G. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment

- epithelial cells (MA09-hRPE) in macular degeneration. *npj Regen. Med.* **4**, (2019).
13. Fields, M., Cai, H., Gong, J. & Del Priore, L. Potential of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) for Treating Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Cells* **5**, 44 (2016).
 14. Parameswaran, S. & Krishnakumar, S. Pluripotent stem cells: A therapeutic source for age-related macular degeneration. *Indian J. Ophthalmol.* **65**, 177 (2017).
 15. Gagliardi, G., Ben M'Barek, K. & Goureau, O. Photoreceptor cell replacement in macular degeneration and retinitis pigmentosa: A pluripotent stem cell-based approach. *Prog. Retin. Eye Res.* **71**, 1–25 (2019).
 16. Cuevas, E., Parmar, P. & Sowden, J. C. in 563–567 (2019). doi:10.1007/978-3-030-27378-1_92
 17. Jin, Z.-B. *et al.* Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells. *Prog. Retin. Eye Res.* **69**, 38–56 (2019).
 18. Ilic, D., Devito, L., Miere, C. & Codognotto, S. Human embryonic and induced pluripotent stem cells in clinical trials: Table 1. *Br. Med. Bull.* ldv045 (2015). doi:10.1093/bmb/ldv045
 19. Farrer, L. A. & DeAngelis, M. M. Human induced pluripotent stem cells illuminate pathways and novel treatment targets for age-related macular degeneration. *Stem Cell Investig.* 92–92 (2017). doi:10.21037/sci.2017.10.07
 20. Terrell, D. & Comander, J. Current Stem-Cell Approaches for the Treatment of Inherited Retinal Degenerations. *Semin. Ophthalmol.* **34**, 287–292 (2019).
 21. Rao, R. C., Dedania, V. S. & Johnson, M. W. Stem Cells for Retinal Disease: A Perspective on the Promise and Perils. *Am. J. Ophthalmol.* **179**, 32–38 (2017).
 22. Maeda, A., Mandai, M. & Takahashi, M. Gene and Induced Pluripotent Stem Cell Therapy for Retinal Diseases. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **20**, 201–216 (2019).
 23. Tang, Z. *et al.* Progress of stem/progenitor cell-based therapy for retinal degeneration. *J. Transl. Med.* **15**, 99 (2017).
 24. Cotrim, C. C. *et al.* Clinical studies using stem cells for treatment of retinal diseases: state of the art. *Arq. Bras. Oftalmol.* **83**, (2020).
 25. Park, S. S. *et al.* Advances in bone marrow stem cell therapy for retinal dysfunction. *Prog. Retin. Eye Res.* **56**, 148–165 (2017).
 26. Chichagova, V. *et al.* Cellular regeneration strategies for macular degeneration: past, present and future. *Eye* **32**, 946–971 (2018).
 27. Kashani, A. H. Stem Cell Therapy in Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **57**, ORSFm1 (2016).
 28. Vitillo, L., Tovell, V. E. & Coffey, P. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium. *Curr. Eye Res.* **45**, 361–371 (2020).
 29. Stern, J. H. *et al.* Regenerating Eye Tissues to Preserve and Restore Vision. *Cell Stem Cell* **22**, 834–849 (2018).
 30. Mehat, M. S. *et al.* Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived

- Retinal Pigment Epithelial Cells in Macular Degeneration. *Ophthalmology* **125**, 1765–1775 (2018).
31. Song, W. K. *et al.* Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: Preliminary results in Asian patients. *Stem Cell Reports* **4**, 860–872 (2015).
 32. Liu, Y. *et al.* Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium transplants as a potential treatment for wet age-related macular degeneration. *Cell Discov.* **4**, (2018).
 33. Kashani, A. H. *et al.* A bioengineered retinal pigment epithelial monolayer for advanced, dry age-related macular degeneration. *Sci. Transl. Med.* **10**, 1–11 (2018).
 34. da Cruz, L. *et al.* Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. *Nat. Biotechnol.* **36**, 328–337 (2018).
 35. Schwartz, S. D. *et al.* Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet* **385**, 509–516 (2015).
 36. Mandai, M. *et al.* Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1038–1046 (2017).
 37. Kumar, A. *et al.* Evaluating role of bone marrow-derived stem cells in dry age-related macular degeneration using multifocal electroretinogram and fundus autofluorescence imaging. *Int. J. Ophthalmol.* **10**, 1552–1558 (2017).
 38. Cotrim, C. C., Toscano, L., Messias, A., Jorge, R. & Siqueira, R. C. Intravitreal use of bone marrow mononuclear fraction containing CD34+ stem cells in patients with atrophic age-related macular degeneration. *Clin. Ophthalmol.* **11**, 931–938 (2017).
 39. Weiss, J. N. & Levy, S. Stem cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS): Bone marrow derived stem cells in the treatment of Usher syndrome. *Stem Cell Investig.* **6**, (2019).
 40. Kuriyan, A. E. *et al.* Vision loss after intravitreal injection of autologous 'stem Cells' for AMD. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1047–1053 (2017).

AUTOEVALUACIÓN

En la realización del TFG esperaba profundizar y aprender más sobre la DM. No solo sobre su sintomatología o sobre los tratamientos actuales, sino más detalles sobre la patología y los mecanismos que conlleva el desarrollo de la enfermedad. Asimismo, también quería saber cómo de avanzada estaba actualmente la terapia con células

madre como tratamiento para esta enfermedad, debido a que conocía que este tipo de tratamiento era el más esperanzador para los enfermos con DM.

De este modo, he podido adquirir todos estos conocimientos sobre la enfermedad que esperaba conocer. Así como la investigación actual que se está llevando a cabo para conocer todos los aspectos que aún se desconocen de esta enfermedad, tanto en causas, patología como en tratamiento.

Por otro lado, también he aprendido a hacer una revisión consultando diferentes artículos científicos, comparando la información y seleccionando solo aquella que realmente me interesaba para la realización del trabajo. Además, también he mejorado las habilidades de escritura en el ámbito científico.

Por último, a nivel personal me ha servido como una motivación para seguir en el mundo de la investigación, debido a que todavía se desconoce mucho sobre algunas enfermedades.