Terapia génica
Gene therapy

E. Cobos, M. Prat, M. Yustes

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):429-436
doi: 10.18176/annalsoftal.0100

Resumen

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la retinopatía diabética (RD) son las principales causas de pérdida visual severa, y aunque el tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) es eficaz, su elevada carga terapéutica debido a las inyecciones recurrentes limita los resultados en la vida real. La terapia génica ocular se presenta como una solución disruptiva capaz de transformar el ojo en una "biofactoría" de proteínas terapéuticas, permitiendo una liberación sostenida mediante una única administración.
A través de vectores virales (principalmente virus adenoasociados [AAV]) y diversas vías de administración (subretiniana, intravítrea y supracoroidea), los ensayos clínicos actuales muestran una reducción drástica en la frecuencia de inyecciones y una estabilización visual prometedora. No obstante, el éxito definitivo de estas terapias a largo plazo dependerá de superar retos críticos, como la respuesta inmunológica, la estandarización de las técnicas de administración y la garantía de una accesibilidad económica sostenible para el sistema sanitario.

Palabras clave: Terapia génica. Vector. Edición genética. Virus adenoasociado.

Resum

La degeneració macular associada a l'edat (DMAE) i la retinopatia diabètica (RD) són les principals causes de pèrdua visual greu, i encara que el tractament amb inhibidors del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF) és eficaç, la seva elevada càrrega terapèutica a causa de les injeccions recurrents limita els resultats en la vida real. La teràpia gènica ocular es presenta com una solució disruptiva capaç de transformar l'ull en una "biofactoria" de proteïnes terapèutiques, permetent una alliberació sostinguda mitjançant una única administració.
A través de vectors virals (principalment virus adenoassociats [AAV]) i diverses vies d'administració (subretiniana, intravítria i supracoroidea), els assajos clínics actuals mostren una reducció dràstica en la freqüència d'injeccions i una estabilització visual prometedora. No obstant això, l'èxit definitiu d'aquestes teràpies a llarg termini dependrà de superar reptes crítics com la resposta immunològica, l'estandardització de les tècniques d'administració i la garantia d'una accessibilitat econòmica sostenible per al sistema sanitari.

Paraules clau: Teràpia gènica. Vector. Edició genètica. Virus adenoassociat.

Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) and diabetic retinopathy (DR) are the leading causes of severe vision loss; while vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) treatment is effective, its high therapeutic burden due to recurring injections limits real-world outcomes. Ocular gene therapy emerges as a disruptive solution capable of transforming the eye into a "biofactory" for therapeutic proteins, enabling sustained release through a single administration.
Utilizing viral vectors (primarily adeno-associated viruses [AAV]) and various delivery routes (subretinal, intravitreal, and suprachoroidal) current clinical trials demonstrate a drastic reduction in injection frequency and promising visual stabilization. However, the long-term success of these therapies will depend on overcoming critical challenges such as the immune response, the standardization of delivery techniques, and ensuring sustainable economic accessibility for the healthcare system.

Keywords: Gene therapy. Vector. Gene editing. Adeno-associated virus.

9.3. Terapia génica
Gene therapy

E. Cobos, M. Prat, M. Yustes
Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

Correspondencia:
Estefanía Cobos
E-mail: ecobos@bellvitgehospital.cat

Introducción

La DMAE es la causa principal de ceguera irreversible en individuos mayores de 55 años en países occidentales, afectando a aproximadamente el 8-10% de la población global. Por su parte, la RD y su complicación, el edema macular diabético (EMD), son la principal causa de pérdida visual en la población en edad laboral.

Ambas enfermedades comparten un eje fisiopatológico centrado en el VEGF, aunque sus desencadenantes difieren: en la DMAE, la inflamación vascular y el estrés oxidativo son clave, mientras que en el EMD, la hiperglucemia crónica genera hipoxia tisular que activa el factor inducible por hipoxia 1α. El VEGF induce una neovascularización anómala y un aumento de la permeabilidad vascular que conduce a edema, hemorragias subretinianas y, eventualmente, fibrosis macular[1,2].

Aunque los fármacos anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, brolucizumab, faricimab) han revolucionado el tratamiento para estas patologías, su eficacia en la vida real se ve comprometida por la necesidad de inyecciones crónicas cada 4 a 24 semanas. Esta carga terapéutica extrema genera fatiga en el paciente y el cuidador, costes elevados para los sistemas de salud, un cumplimiento deficiente e infratratamiento, que puede derivar en una pérdida progresiva de la agudeza visual (AV) a largo plazo.

La terapia génica se define como el conjunto de técnicas biomédicas que utilizan la transferencia de material genético (ácido desoxirribonucleico [ADN] o ácido ribonucleico [ARN]) hacia el interior de las células de un paciente con el fin de prevenir o tratar enfermedades. Este proceso se realiza mediante el uso de vectores que transportan genes terapéuticos para reemplazar, silenciar o editar el material genético del paciente[3].

Para que la terapia génica resulte eficaz, es imprescindible la selección de vectores que permitan la expresión génica sostenida en el tiempo, minimizando simultáneamente los riesgos de toxicidad y de inducción de reacciones inmunitarias. Con este propósito, se han desarrollado y empleado diversas clases de vectores[4]:

- Vectores virales: son virus modificados que actúan como vehículos de transferencia. Los más comúnmente utilizados en el contexto de la terapia génica para enfermedades retinianas son los vectores AAV. Entre sus principales ventajas destacan la capacidad de inducir una expresión prolongada del transgén, el bajo riesgo de mutagénesis insercional, la inducción de respuestas inflamatorias limitadas y la reducida probabilidad de transmisión a la línea germinal. Un ejemplo de fármaco aprobado para el tratamiento de las distrofias retinianas asociadas a la mutación *RPE65* es el Luxturna® (voretigene neparvovec), que utiliza AAV como vehículo para transducir una copia funcional del gen *RPE65* en las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Otros virus que se han utilizado en terapia génica para enfermedades retinianas son los retrovirus y los lentivirus, aun-

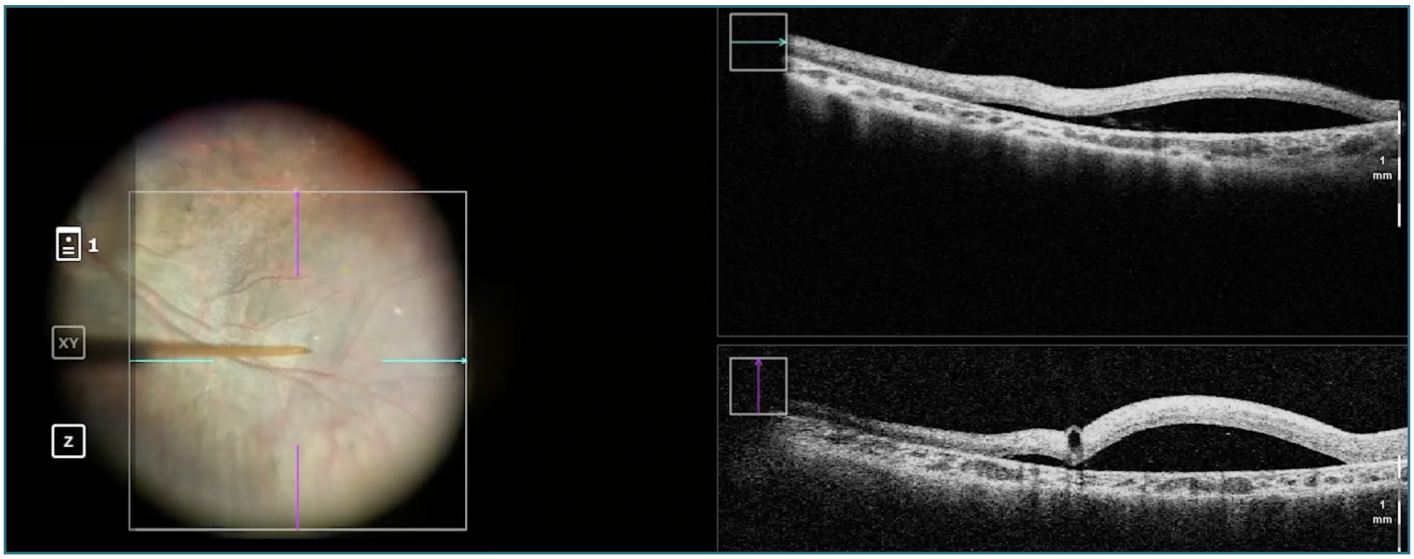


Figura 1. Imagen intraquirúrgica que muestra el momento de la inyección subretiniana de voretigene neparvovec mediante una cánula de punta 42 unidades Gauge en un paciente con retinosis pigmentaria. El control mediante cortes tomográficos intraoperatorios permite confirmar que la inyección se realiza correctamente en el espacio subretiniano, así como visualizar el desprendimiento foveal y monitorizar la posible aparición de un agujero macular.

que presentan mayor riesgo de mutagénesis insercional, transmisión a la línea germinal y mayor inmunogenicidad.

— Vectores no virales: consiste en la administración física de plásmidos desnudos con ADN, ARN de interferencia pequeño, ARN mensajero (mARN) o microARN (miARN). Sin embargo, estos vectores presentan una eficacia limitada debido a su rápida degeneración y mínima absorción.

La justificación fundamental de la terapia génica radica en abordar la necesidad no cubierta derivada de la sobrecarga de las unidades de terapia intravítrea, así como en optimizar los resultados a largo plazo en pacientes con DMAE o EMD. En este contexto, la terapia génica puede ofrecer un efecto clínico duradero y potencialmente curativo mediante una única administración, ya que la liberación sostenida de un agente anti-VEGF podría reducir la carga terapéutica, mejorar la farmacocinética y disminuir las complicaciones asociadas a las inyecciones intravítreas, contribuyendo de este modo a la mejora de los resultados visuales en los pacientes[5].

El ojo es un objetivo ideal para la terapia génica por diversos motivos: goza de un privilegio inmunológico, es fácilmente accesible, es fácil de monitorizar por sus medios transparentes, se puede comparar con el ojo contralateral, tiene un tamaño pequeño, es un espacio confinado y la retina está formada por células posmitóticas que no se dividen[6].

A nivel ocular se han estudiado tres vías de administración de la terapia génica[7]:

— *Subretiniana:* es el estándar para la transducción directa del EPR y fotorreceptores, permitiendo dosis más bajas y menor respuesta inmune sistémica (Figura 1). No obstante, requiere vitrectomía y conlleva riesgos de desprendimiento de retina, agujeros maculares y atrofia retinal yatrogénica.

— *Intravítrea:* es la más sencilla y es posible realizarla en la misma consulta, pero enfrenta la barrera de la membrana limitante interna, y una mayor probabilidad de inducir anticuerpos neutralizantes, mayor respuesta inflamatoria y mayor distribución sistémica a través de la malla trabecular.

— *Supracoroidea:* se trata de una inyección que es posible realizar en una consulta. Utiliza el espacio entre la esclera y la coroides, ofreciendo una entrega compartimentalizada con menor exposición al vítreo y potencialmente menos inflamación, evitando la cirugía invasiva, pero en un área más vascularizada, pudiendo aumentar el riesgo de respuesta inmune sistémica.

Resultados de ensayos clínicos

El objetivo fundamental de la terapia génica en la DMAE, en RD y EMD es el de introducir en las células, de manera permanente,

material genético capaz de producir proteínas con actividad anti-VEGF con una tasa constante y con una sola inyección. Se trata de crear una biofactoría de factores anti-VEGF.

Ensayos clínicos en degeneración macular asociada a la edad neovascular

RGX-314 es una terapia génica que combina un virus AAV serotipo 8 como vector (AAV8) que contiene un fragmento de ADN que codifica por un fragmento de anticuerpo monoclonal que simula la molécula de ranibizumab. El tratamiento se realiza a través de una inyección subretiniana tras una vitrectomía vía *pars plana*. El ensayo clínico en fase I/IIa demostró dosis de proteína RGX-314 de manera sostenida en humor acuoso a lo largo de los dos años de duración del estudio con una buena tolerancia. En dos de las cohortes de tratamiento, más del 50% de los pacientes ganaron 15 letras. En el momento actual se están llevando a cabo los estudios fase IIb/III ATMOSPHERE y ASCENT comparando los resultados de RGX-314 subretiniano frente a ranibizumab mensual y aflibercept cada dos meses, respectivamente. La misma molécula está siendo testada mediante inyección supracoroidea en el estudio AAVIATE, demostrando un potencial prometedor con una sola inyección realizada en la consulta y un buen perfil de seguridad.

Ixoberogene soroparvovec (Ixo-vec) es una terapia génica intravítrea que usa como vector AAV2, que contiene un fragmento de ADN que codifica una proteína completa de aflibercept. Los resultados de los estudios en fase I y II (OPTIC y LUNA) demuestran niveles sostenidos de aflibercept en humor acuoso a lo largo de los dos años de seguimiento sin efectos adversos graves. En el grupo de pacientes con mayor dosis, el 80% no necesitaron rescate con inyecciones intravítreas. El estudio en fase III (ARTEMIS) que compara Ixo-vec con aflibercept bimensual está en desarrollo.

4D-150 es una terapia génica intravítrea que usa un vector sintético R100 que contiene un ADN dual que codifica tanto por una proteína similar a aflibercept, como un miARN que bloquea el mARN del VEGF-C, por lo que antagoniza VEGF-A, B, C y el factor de crecimiento placentario. Los estudios en fase I y II demostraron seguridad, estabilidad de la AV y la respuesta anatómica, con una reducción del 89% de la tasa de inyecciones intravítreas y un 63% de casos libres de inyecciones de rescate. El estudio en fase III (4FRONT-1) se encuentra en fase activa y pretende incluir a 800 pacientes.

RetinoStat es una terapia génica para DMAE neovascular que utiliza como vector un lentivirus para expresar endostatina y angiotensina, inhibidores potentes de la angiogénesis. Se administra mediante una inyección subretiniana única y está siendo evaluada en un ensayo de fase I en pacientes con DMAE neovascular avanzada resistente a tratamientos anti-VEGF intravítreos. Representa una alternativa innovadora a las terapias basadas en AAV, ampliando el abanico de estrategias en desarrollo para tratar la DMAE exudativa[8].

Existen otras moléculas en estudio en fases I y II que resultan prometedoras: EXG102-032, FT-003, OLX10212, JNJ1887, LX112, NG101, KH658 y KH631. Mención especial merece una molécula que usa una de las más innovadoras y eficientes herramientas de bioingeniería, la edición genética mediante CRISPR-CAS13: HG212. La enzima que se produce degrada el mARN del VEGF-A, previniendo su expresión. Se han iniciado actualmente estudios en fase 1[2,9].

Otras estrategias avanzadas en terapia génica son: terapias duales combinando anti-VEGF + inhibición del complemento, promotores específicos del EPR/Müller para mayor precisión, cápsides virales optimizadas (AAV7m8, R100, AAV8BP2), sistemas de *trans-splicing* para genes de gran tamaño y la ya antes mencionada edición génica CRISPR8.

Ensayos clínicos en degeneración macular asociada a la edad atrófica

En DMAE atrófica se han desarrollado también terapias génicas para su tratamiento.

GT-005 se trata de una terapia génica mediante inyección subretiniana del AAV2 con un fragmento de ADN que codifica para el factor del complemento I, un inhibidor natural del complemento. A pesar de que los resultados del ensayo clínico resultaron prometedores, el ensayo fase II HORIZON no demostró una mejora clínica sustancial y junto con la dificultad para mantener la inhibición del complemento a largo plazo en una patología crónica, el estudio de esta terapia finalmente se discontinuó.

JNJ-81201887 es una terapia génica que persigue aumentar la expresión del CD59, una proteína antiinflamatoria clave en la vía del complemento e infraexpresada en las células del EPR de los pacientes con DMAE. Se administra mediante inyección intravítrea y además de ser bien tolerada, ha demostrado enlentecer la progresión del área de atrofia geográfica en el estudio en fase I[10].

Ensayos clínicos en edema macular diabético y retinopatía diabética

Las distintas estrategias de terapia génica estudiadas en ensayos clínicos para EMD y RD han sido las siguientes[5,11]:

RGX-314, terapia mencionada anteriormente en DMAE neovascular, ha sido estudiada en RD mediante un ensayo clínico en fase II (ALTITUDE). La administración del tratamiento se realizó por vía supracoroidea, evaluándose tres niveles de dosis. Los resultados a los 12 meses de seguimiento mostraron que el nivel de dosis 2 previno la progresión de la RD no proliferativa en el 100% de los casos y se redujeron en un 89% los eventos amenazantes para la visión (EMD y RD proliferativa) respecto al grupo control. En cuanto a la seguridad, se observó episcleritis leve-moderada en el 6,7-14,3% de los ojos e inflamación intraocular leve en el 8,6% de los ojos del nivel de dosis 2, revolviéndose todos los casos con corticosteroides tópicos.

4D-150, terapia génica estudiada también en DMAE neovascular, ha sido evaluada mediante el ensayo clínico SPECTRA de fase II para ojos con EMD. Se aleatorizaron los ojos en tres niveles de dosis, y la administración fue mediante una única inyección intravítrea. Previamente a la administración de 4D-150, todos los ojos recibieron tres inyecciones intravítreas mensuales consecutivas de aflibercept 2 mg como acondicionamiento. Los resultados a 32 semanas demostraron una mejoría sostenida y dependiente de la dosis, tanto en AV como en el grosor macular central. El nivel de dosis más alto estudiado, seleccionado para la fase III, obtuvo una ganancia media de 8,4 letras en la AV y una reducción media del grosor macular central de 194 µm, con una disminución del 86% en la carga de tratamiento respecto al aflibercept 2 mg administrado cada ocho semanas según ficha técnica. El perfil de seguridad fue favorable.

Ixo-vec también ha sido evaluada en EMD mediante un ensayo clínico de fase II (INFINITY). Fue diseñado para comparar el estándar de atención con aflibercept intravítreo 2 mg frente a una única inyección intravítrea de Ixo-vec a dosis baja o alta en ojos con EMD de diagnóstico reciente. Todos los pacientes recibieron aflibercept 2 mg en el momento basal, administrándose Ixo-vec al día 8. A partir de la semana 8, se indicaron inyecciones suplementarias de aflibercept ante un aumento de grosor macular central ≥50 µm o pérdida >5 letras de AV. El objetivo primario fue el tiempo hasta la primera inyección suplementaria de aflibercept. Tras una mediana de seguimiento de 30 semanas, el 89% del grupo control requirió aflibercept suplementario, frente al 39% y el 25% de los grupos de dosis baja y alta de Ixo-vec, respectivamente. La AV se mantuvo en todos los grupos hasta la semana 24, momento a partir del cual el grupo de dosis alta experimentó pérdida visual secundaria a eventos adversos. Prácticamente la totalidad de los pacientes tratados con Ixo-vec desarrollaron inflamación intraocular, predominantemente en el segmento anterior. Debido a la aparición de tres casos de hipotonía ocular en el grupo de dosis alta, se discontinuó el estudio para EMD, centrándose únicamente en el tratamiento de la neovascularización asociada a la DMAE (Tabla 1).

Discusión

En los últimos años se ha producido una revolución en cuanto a investigación relacionada con la terapia génica y patologías adquiridas como la DMAE y la RD. Este hecho pone en evidencia que la situación actual del tratamiento de estas patologías dista mucho de estar resuelta, con varias necesidades no cubiertas que buscan aún respuesta. Los resultados de los ensayos clínicos son prometedores y hacen pensar que estas terapias avanzadas han venido para quedarse. Sin embargo, son aún muchos los retos y las incógnitas que se precisan aclarar.

A pesar de que se conocen ya resultados en cuanto a seguridad y eficacia, no precisamos de información sobre los resultados a largo plazo o sobre el impacto de los efectos secundarios con el tiempo. Por otro lado, aun con los avances significativos en el perfeccionamiento de las técnicas de administración intraocular, todavía no se ha establecido un método universalmente eficaz y consistente para dirigirse a las células retinianas en todos los pacientes. Otros desafíos son la respuesta inmune a los vectores virales y la presencia de anticuerpos neutralizantes, que pueden estar influenciados por la dosis, la vía de administración, el tipo de vector viral, el promotor o el propio virus introducido.

Otro de los puntos críticos es la generalización de un tratamiento que comporta unos costes tan elevados en su desarrollo, lo que podría limitar su accesibilidad y condicionar problemas éticos[8]. Garantizar que estas terapias sean seguras, eficaces y accesibles resultará fundamental para que se consoliden como una solución duradera frente a patologías tan frecuentes a nivel poblacional como la DMAE o la RD.

Tabla 1. Comparativa de los distintos tipos de terapia génica en el tratamiento de degeneración macular asociada a la edad y edema macular diabético.

Programa	Vector	Transgén	Diana molecular	Mecanismo de acción	Vía de administración	Indicación	Fase clínica
Grupo 1-anti-VEGF·DMAE neovascular							
RGX-314	AAV8	FLT1 → sFLT-1 (receptor VEGF soluble)	VEGF-A·PlGF	EPR produce sFLT-1 soluble. Captura y neutraliza VEGF libre en espacio subretiniano	Subretiniana Supracoroidea	DMAE neovascular	Fase II/III
Ixoberogenesoroparvovec (ADVM-022)	AAV8	FLT1 → sFLT-1 (idéntico a RGX-314)	VEGF-A·PlGF	Igual transgén que RGX-314 pero vía IVT Transduce GCL/Müller; sFLT-1 difunde hacia EPR	IVT Ambulatorio, sin cirugía	DMAE neovascular	Fase II/III
4D-150	AAV R100 (cápside diseñada)	Mini-aflibercept+ siARN-VEGF-C	VEGF-A/B·PlGF+ VEGF-C (ARNi)	DUAL: produce aflibercept y silencia VEGF-C simultáneamente. Primer AAV con doble carga (proteína + ARNi)	IVT	DMAE neovascular/ EMD	Fase III
ADVM-022 (AAV.7m8-aflibercept)	AAV.7m8	Aflibercept (VEGFR1-D2+VEGFR2-D3+Fc)	VEGF-A·VEGF-B·PlGF	Retina interna produce aflibercept (misma proteína que Eylea®) de forma continua → Inhibe NVC	IVT	DMAE neovascular	Fase II
Grupo 2-angiostatinas/no-VEGF·DMAE neovascular							
RetinoStat	Lentivirus EIAV	Endostatina + angiostatina	Células endoteliales NVC	Endostatina inhibe proliferación EC; angiostatina induce apoptosis de EC neovasculares Independiente de VEGF	Subretiniana	DMAE neovascular	Fase I/II
AAV2-sFLT01	AAV2	sFLT-1 (+ dominio PDGF-B)	VEGF-A·PlGF·PDGF-B	sFLT-1 fusionado a PDGF-B; bloquea VEGF y pericitos simultáneamente (doble antiangiogénico)	Subretiniana/IVT	DMAE neovascular	Fase I/II
Grupo 3 -terapia génica en EMD							
JNJ-81201887	AAV8	Aflibercept	VEGF-A·VEGF-B·PlGF	EPR y coroides producen aflibercept localmente	Supracoroidea Microcatéter	EMD DMAE neovascular	Fase I/II
ADVM-022	AAV.7m8	Aflibercept	VEGF-A·VEGF-B·PlGF	Expresión continua de aflibercept en retina interna; reduce permeabilidad vascular	IVT	EMD	Fase II
4D-150	AAV R100	Mini-aflibercept + siARN-VEGF-C	VEGF-A/B/C·PlGF	Doble bloqueo VEGF-A y VEGF-C; especialmente útil en EMD con linfangiogénesis coexistente	IVT	EMD	Fase I/II
RGX-314	AAV8	sFLT-1	VEGF-A·PlGF	Mismo mecanismo que en DMAE; EPR produce sFLT-1 que reduce edema macular diabético	Supracoroidea (SCS)	EMD	Fase II
Grupo 4-modulación del complemento·DMAE seca (GA)							
GT-005	AAV2	CFI	C3b / C4b (vía alternativa)	EPR secreta CFI → Inactiva C3b→iC3b → Reduce MAC (C5b-9) → Menor daño inflamatorio crónico en EPR. Selección por variantes CFI de riesgo	Subretiniana	DMAE seca (GA)	Fase II
Luxturna® (voretigene neparvovec)	AAV2	RPE65 (isomerohidrolasa retinol)	RPE65 mutado	EPR produce RPE65 funcional → Restaura el ciclo visual → Recupera la función de conos y bastones en amaurosis de Leber	Subretiniana	Distrofia retiniana RPE65 (LCA/ RP)	Aprobado FDA 2017·EMA 2018
CPCB-RPE1	Células EPR hESC	EPR humano	Soporte trófico EPR	Trasplante de células EPR derivadas de hESC; no terapia génica en sentido estricto, pero paradigma terapéutico comparable	Subretiniana	DMAE seca avanzada	Fase I/II

AAV: virus adenoasociado; ARNi: ácido ribonucleico de interferencia; CFI: factor I de crecimiento; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; EC: células endoteliales; EMA: Agencia Europea del Medicamento; EMD: edema macular diabético; EPR: epitelio pigmentario de la retina; FDA: Food and Drug Administration; GA: atrofia geográfica; GCL: célula ganglionar; hESC: células madre embrionarias; IVT: intravítrea; LCA: amaurosis congénita de Leber; MAC: complejo de ataque a membrana C5b-9; NVC: neovascularizacion coroidea; PDGF B: factor de crecimiento derivado de plaquetas subunidad B; PlGF: factor de crecimiento plaquetario; RP: retinosis pigmentaria; SCS: espacio supracoroideo; sFLT-1: receptor VEGF-1 soluble; siARN: ácido ribonucleico de interferencia pequeño; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; VEGFR: receptor del VEGF.

El futuro cercano se basa en conseguir vectores más eficientes y menos inmunogénicos que puedan producirse a gran escala y con menores costes, terapias agnósticas para un gen concreto, terapias dirigidas a vías comunes (complemento, inflamación), combinación entre fármacos complementarios y técnicas de optogenética y, finalmente, la democratización y reducción de costes.

Conclusión

El tratamiento anti-VEGF revolucionó la terapia de la DMAE exudativa y el EMD, ya que detiene la progresión de la enfermedad y evita la pérdida visual. Sin embargo, requiere inyecciones intravítreas frecuentes durante largos periodos, lo que supone una carga importante para los pacientes y para el sistema sanitario.

Por ello, existe un gran interés en las terapias génicas capaces de reducir la carga terapéutica al proporcionar efectos sostenidos y duraderos mediante una sola administración (*one-and-done*). Aunque estas estrategias son prometedoras, actualmente solo se ha demostrado que pueden mantener niveles terapéuticos de anti-VEGF durante aproximadamente tres años, y aún se desconoce cuánto durará realmente su efecto a largo plazo. También se necesitan más estudios para entender qué resultados se obtendrán en la práctica clínica real, que suele mostrar peores resultados que los ensayos clínicos.

Otras preguntas abiertas incluyen mejorar la eficacia (ya que el VEGF-A no es el único regulador de la neovascularización), explorar el potencial de la edición genética para actuar sobre múltiples vías angiogénicas y optimizar los vectores virales utilizados, especialmente los AAV, que presentan limitaciones, como tropismo restringido, barreras anatómicas, capacidad de empaquetamiento reducida o la activación de la respuesta inmune en el paciente. La vía de administración supone aún un reto, dado que las utilizadas hasta el momento presentan algunas limitaciones.

Además, estas terapias tratan las consecuencias de la enfermedad (la neovascularización) pero no abordan los cambios subyacentes en el EPR, pieza clave en la fisiopatología tanto de la DMAE húmeda como seca. Por otro lado, se trata de terapias complejas y costosas, por lo que no queda claro su sostenibilidad en el tratamiento de pacientes a gran escala[10].

En conjunto, las nuevas generaciones de terapias génicas, incluida la edición genética, ofrecen una vía prometedora para mejorar la calidad de vida de los pacientes con DMAE y RD, con la posibilidad de reemplazar múltiples inyecciones por un único tratamiento[12].

Puntos clave

- La terapia génica ocular puede reducir drásticamente la carga de inyecciones anti-VEGF, al permitir una producción sostenida intraocular con una sola administración.
- Los ensayos clínicos muestran resultados prometedores en eficacia y reducción de tratamientos, con potencial cambio de paradigma (*one-and-done*).
- Su implementación definitiva dependerá de resolver retos clave: seguridad inmunológica, optimización de la administración y sostenibilidad económica.

Bibliografía

1. Corydon TJ, Bek T. Multiple gene therapy as a tool for regulating the expression of molecules involved in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2025;104:101323. doi: 10.1016/j.preteyeres.
2. Rowe LW, Ciulla TA. Gene Therapy for Non-Hereditary Retinal Disease: Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Beyond. *Genes*. 2024;15(6):720. doi: 10.3390/genes15060720.
3. Wang Z, Zhang Y, Xu C, Peng A, Qin H, Yao K. Advancements in age-related macular degeneration treatment: From traditional anti-VEGF to emerging therapies in gene, stem cell, and nanotechnology. *Biochem Pharmacol*. 2025;236:116902. doi: 10.1016/j.bcp.2025.116902.
4. Finocchio L, Zeppieri M, Gabai A, Toneatto G, Spadea L, Salati C. Recent Developments in Gene Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Biomedicines*. 2023;11(12):3221. doi: 10.3390/biomedicines11123221.
5. Odio-Herrera M, Orozco-Loaiza G, Wu L. Gene Therapy in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: An Update. *J Clin Med*. 2025;14(9):3205. doi: 10.3390/jcm14093205.
6. Bainbridge JWB, Tan MH, Ali RR. Gene therapy progress and prospects: The eye. *Gene Ther*. 2006;13(16):1191-7. doi: 10.1038/sj.gt.3302812.
7. Berkowitz ST, Finn AP. Gene therapy for age-related macular degeneration: potential, feasibility, and pitfalls. *Curr Opin Ophthalmol*. 2024;35(3):170-7. doi: 10.1097/ICU.0000000000001043.
8. Hushmandi K, Lam HY, Wong WM, Tan W, Daryabari SH, Reiter RJ, *et al*. Gene therapy for age-related macular degeneration: a promising frontier in vision preservation. *Cell Commun Signal*. 2025;23(1):233. doi: 10.1186/s12964-025-02246-4.
9. Barthelemy N, Sridhar J, Sengillo JD. Gene Therapy for Wet Age-Related Macular Degeneration. *Bioengineering*. 2025;12(10):1072. doi: 10.3390/bioengineering12101072.

10. Trincão-Marques J, Ayton LN, Hickey DG, Marques-Neves C, Guymer RH, Edwards TL, *et al.* Gene and cell therapy for age-related macular degeneration: A review. *Surv Ophthalmol*. 2024;69(5):665-76. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.05.002.
11. Antal R, Benyó Z, Nagy ZZ, Kovács I, Fekete JT, Győrffy B, *et al.* Recent advances in treating age-related macular degeneration and diabetic retinopathy: Current therapies and emerging novel approaches. *Geroscience*. 2025. [Online antes de impresión]. doi: 10.1007/s11357-025-01921-1.
12. Blasiak J, Pawlowska E, Ciupińska J, Derwich M, Szczepanska J, Kaarniranta K. A New Generation of Gene Therapies as the Future of Wet AMD Treatment. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2386. doi: 10.3390/ijms25042386.