Alteraciones genéticas asociadas a retinosis pigmentaria en proteínas del ciclo visual (I)

Aspectos generales y clasificación

*Eva Ramon**
*Luis del Valle**
*Laia Bosch**
*Guadalupe Götzens***
*César Urtubia***
*Pere Garriga**

*Departament d'Enginyeria Química
**Departament d'Òptica i Optometria
Escola d'Òptica i Optometria de Terrassa
Universitat Politècnica de Catalunya, Terrassa.

Palabras clave: Aminoácido conservativo, Intrón, Exón, Splicing, Transcripción, Traducción.

Concepto y descripción de la enfermedad

La retinosis pigmentaria (RP) es una enfermedad ocular que provoca degeneración en les células que componen la retina. La manifiesta una de cada 4.000 personas; y en todo el mundo hay aproximadamente 1.5 millones de personas afectadas (Berson, 1996). La RP consiste en un conjunto de enfermedades degenerativas de la retina con síntomas clínicos comunes. No obstante, hay una serie de enfermedades como la amaurosis congénita de Leber (LCA), disfunción de Stargardt, el *fundus flamiculatus*, la degeneración macular, la distrofia de los conos y la disfunción de Refsum, que no están incluidas en este grupo pero que presentan cierta similitud en algunas características. En ciertas alteraciones genéticas se ha observado que pueden desarrollar diversas enfermedades simultáneamente como es el caso de los síndromes de Usher o Bardet-Biedl (BB) (Farrar et al., 2002).

Los enfermos de RP se caracterizan por presentar visión nocturna y medio periférica reducida con eventuales pérdidas de visión. En las siguientes imágenes observamos las diferencias existentes entre la visión de un individuo sano respecto la de un individuo enfermo de RP (figs. 1 a y b).

Correspondencia
Eva Ramon
Departament d'Enginyeria Química
Escola d'Òptica i Optometria de Terrassa
Universitat Politècnica de Catalunya
Violinista Vellsolà 37
08222 Terrassa
pere.garriga@upc.es

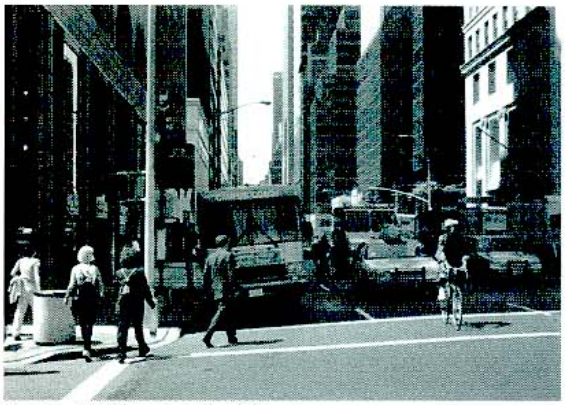

Fig. 1 a) Visión de un individuo sano

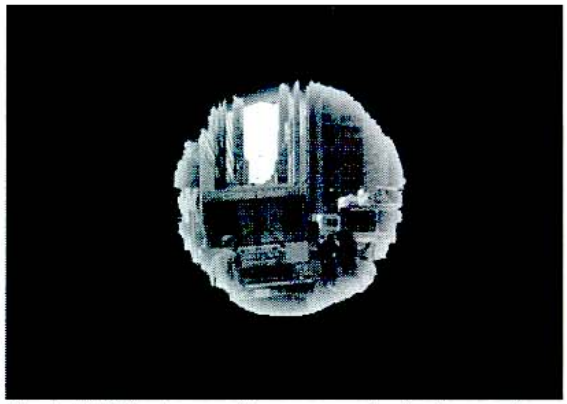

Fig. 1 b) Visión de un enfermo con retinosis pigmentaria (Fuente: www.lighthouse.org)

Síntomas clínicos de la retinosis pigmentaria

Desde un punto de vista clínico se observa degeneración de las células fotorreceptoras y en estados más avanzados se puede presentar atrofia de las células del epitelio pigmentario, atenuación de los vasos sanguíneos que confluyen en la retina, depósitos pigmentarios, despigmentación y palidez del disco óptico.

El proceso degenerativo tiene lugar de manera gradual iniciándose en las células fotorreceptoras, concretamente en los bastones. De éstos la región que primero se ve afectada es el segmento externo, seguido por el interno y la despigmentación de las células del epitelio pigmentario. Se produce una proliferación de células del epitelio pigmentario y fagocitosis de los discos que contienen los pigmentos. Al mismo tiempo los macrófagos y las células del epitelio pigmentario migrarían a las capas más internas de la retina, en proximidad a los vasos sanguíneos produciendo la liberación de pigmentos que se depositan dando el aspecto característico de la RP (fig. 2). Ello produciría una acumulación en los vasos provocando un aumento en el grosor de sus paredes.

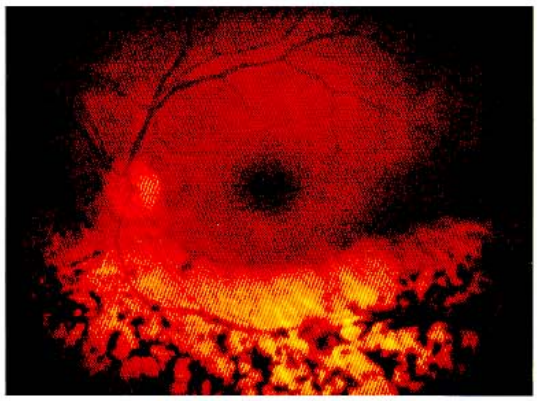

Fig. 2. La pigmentación de la retina es una de las características de la retinosis pigmentaria.

La membrana de las células gliales y del nervio óptico son los últimos afectados (Armstrong et al., 1999).

Herencia de la RP

La transmisión de RP es hereditaria y puede clasificarse en diferentes categorías: ADRP que es la RP transmitida por herencia autosómica dominante (22% de afectados); ARRP autosómica recesiva (16%); XLRP cuando la retinosis se adquiere a través de anomalías genéticas ligadas al cromosoma X (9%) que es la manifestación más grave, y casos esporádicos (53%) (datos según la AARPC en el año 2001). Los genes afectados en esta enfermedad se conocen con el nombre de genes RP. En la tabla I se pueden observar los genes afectados en cada una de estas categorías (Armstrong et al.,1999).

Tabla I. Tipos de herencia de la retinosis pigmentaria

Tipo	Gen	Localización del gen
ADPR	Rodopsina	3q21-q24
	Periferina/RDS	6p
ADRP	Periferina/RDS +	6p?
Digénico*	Rom-1	
	Rodopsina	3q21-q24
ARRP	GABA-C	6q
	ABCR	1p12.1-p12.3
XRP	Subunidad β Fosfodiesterasa-6	4p16
	RPGR	Xp21.1

* *Digénico significa que dos genes simultáneamente están mutados.*

Se ha propuesto una clasificación funcional de los genes conocidos afectados, algunos de los cuales están implicados en la cascada visual

propiamente dicha o fototransducción, en el llamado ciclo visual que corresponde al proceso de regeneración del retinal y en el reciclaje de las proteínas que están en las células de la retina, otros pueden codificar las proteínas presentes en las células fotorreceptoras (las células captadoras de la luz incidente en la retina) pero que no actúan directamente en la transmisión de la señal, los factores de transcripción que permiten la síntesis de las proteínas de las células fotorreceptoras, entre otros. Asimismo pueden encontrarse alteraciones en el DNA mitocondrial de las células fotorreceptoras y mutaciones en genes de los cuales se desconoce la función de su producto génico (Phelan y Bok, 2000).

Alteraciones genéticas en la retinosis pigmentaria: la cascada visual

En esta primera parte del trabajo se resumirán en forma de tabla las mutaciones encontradas en las proteínas implicadas en el

Tabla II. (Farrar et al., 2002)

Degeneración retinal	Gen afectado	Función
RP/LCA	TULP1	Factor de transcripción
RP	PRPC8	Maduración m-RNA
RP	PRP31	Maduración m-RNA
LCA	AIPL1	Plegamiento proteína/transporte
LCA	RPRGR1P proteína que se	Cilios fotorreceptor
LCA	una a RPGR	Canal cGMP
BB	RetGC-1	Por determinar
BB	BBS2	Por determinar
BB	BBS4	Por determinar
BB	BBS6	Por determinar
RP	Rodopsina	Transducción visual
RP	Subunidad β de fosfodiesterasa del GMPc	Transducción visual
RP	Subunidad β de fosfodiesterasa del GMPc	Transducción visual
RP	Subunidad β del canal dependiente de GMPc	Transducción visual
RP	Arrestina	Transducción visual
RP	PRKCG (familia proteína C kinasa)	Transducción visual
RP	RDS/periferina	Estructura fotorreceptor
RP	ROM-1	Estructura fotorreceptor
Síndrome de Usher	Harmonía	Estructura fotorreceptor
Síndrome de Usher	Miosina VIIa	Estructura fotorreceptor
Síndrome de Usher	Usherina	Matriz extracelular
Síndrome de Usher	Proteína similar a las cadherinas	Matriz extracelular
RP/LCA	CRB1, crumbs homologue 1 (RP12)	Síntesis del retinal
RP	RP2 (homología con el cofactor Tubulín-C- β)	Plegamiento proteína
RP	RPGR (gen regulador de la GPTasa)	Transporte proteico
RP	CRBP (transportador intracelular del retinal)	Ciclo retinal
RP/LCA	RPE65	Ciclo retinal
RP	ABCR (ATP-binding cassette transporter)	Ciclo retinal
RP	RGR (receptor acoplado a proteína G del epitelio pigmentario	Ciclo retinal
RP	LRAT	Ciclo retinal
RP	MERTK	Discos retinales
RP/LCA	CRX	Factor de transcripción
RP	NRL	Factor de transcripción

proceso de transducción de la señal. En un trabajo posterior se describirán cada una de estas proteínas susceptibles de mutaciones y los efectos que dichas mutaciones causan en el proceso de la fototransducción

Recientemente se ha realizado un estudio sobre la diversidad de mutaciones que pueden dar a lugar a la enfermedad (Farrar et al., 2002): Las principales proteínas afectadas son proteínas que forman parte de las diferentes etapas del ciclo visual y también las que intervienen en la recuperación de una parte del retinal en las células del epitelio pigmentario (EPR); así como factores de transcripción y proteínas. También se describe la presencia de mutaciones en muchas proteínas que pueden desencadenar dos enfermedades simultáneamente, como es el caso de la arrestina en la que una misma mutación puede generar Retinosis Pigmentaria y el síndrome de Oguchi (Nakagawa et al., 1998) o bien LCA y Retinosis pigmentaria.

En la tabla II podemos ver algunas de las proteínas afectadas más conocidas.

La cascada visual corresponde al conjunto de procesos enzimáticos implicados en la transformación de la señal luminosa en impulso nervioso en el fotorreceptor, que será transmitida al cerebro a través del nervio óptico (fig. 3).

Las mutaciones incluidas en este grupo y que serán descritas en un próximo artículo se producen en los genes que codifican para las siguientes proteínas implicadas en la cascada visual:

- *Opsina* (parte proteica de la rodopsina). Vista en un artículo anterior.
- *Subunidades* α *y* β de la fosfodiesterasa PDE6.
- *Arrestina*
- *Proteína túnel* o *canal dependiente de GMPcíclico.*
- *PRKCG*: Gen perteneciente a la familia de proteínas kinasa C.

Glosario

1- Los aminoácidos se presentan siguiendo el código de tres letras que sigue a continuación:

- Alanina: Ala.
- Arginina: Arg
- Asparragina: Asn
- Aspartato: Asp
- Cisteína: Cys
- Fenilalanima : Phe

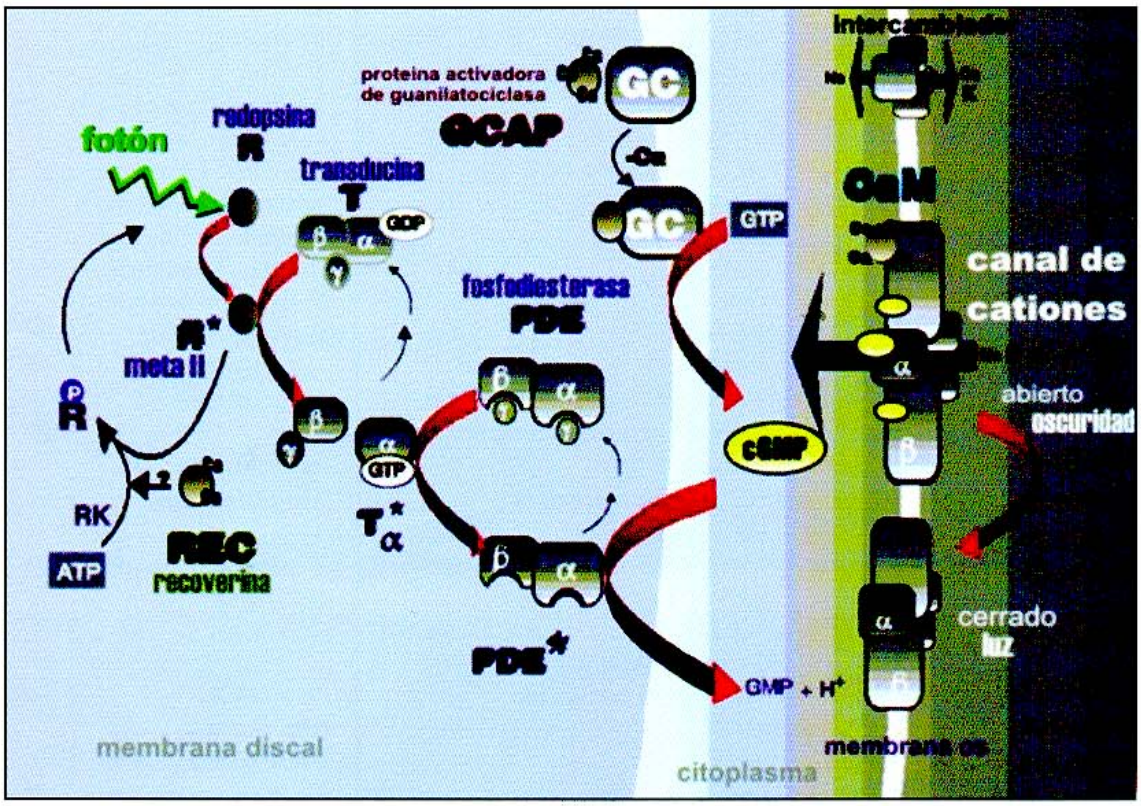

Fig. 3. Esquema de las reacciones de transducción de la señal con las proteínas más relevantes para su funcionamiento.

- Glicina: Gly
- Glutámico: Glu
- Glutamina: Gln
- Histidina: His
- Isoleucina: Ile
- Leucina: Leu
- Lisina: Lys
- Metionina:Met
- Prolina : Pro
- Serina : Ser
- Tirosina: Tyr
- Treonina : Thr
- Triptofano: Trp
- Valina: Val

Para una nombrar una mutación puntual se seguirá la nomenclatura aminoácido original-número que ocupa en la estructura primaria-aminoácido cambiado. Por ejemplo:

Ser144Arg

2- En el texto también se mencionan determinados conceptos genéticos o bioquímicos que definiré a continuación:

• *Aminoácido conservativo:* Aminoácido presente en la misma posición en diferentes proteínas homólogas. Esta posición no hace referencia al número del aminoácido que ocupa en la proteína sino a la posición en el espacio.

• *Intrón:* Es la parte del ARN que no se traduce a proteína.

• *Exón:* Es la parte del ARN que traduce a proteína.

• *Splicing:* Es el proceso que se realiza en la maduración del pre-MRNA para transformarse a RNA maduro, que es el que será traducido a proteína. El pre-RNAmensajero (pre-RNAm) está constituido por exones e intrones. Durante el proceso de maduración a RNAm maduro se cortan los intrones para poder unirse los exones entre sí. Este proceso de *splicing* vulgarmente se llamaría proceso de "corte y pega".

• *Fenotipo:* Manifestación física de los caracteres codificados a partir de un gen.

• *Transcripción:* Proceso de síntesis de un fragmento de RNA a partir de una secuencia de DNA (gen) para producir una proteína.

• *Traducción:* Proceso de síntesis de una proteína a partir de una cadena de RNA.

Bibliografía

- AARPC, Associació d'Afectats de Retinosi Pigmentaria de Catalunya. web retinosiscat.org. 2001.
- Armstrong RA, Smith SN. Retinitis Pigmentosa and the new genetics. Optometry Today 1999. 17th December, 26-32.
- Berson EL. Retinitis pigmentosa. The Friendenwald Lecture. Invest Ophthal Vis Scien 1993;34:5.
- Farrar GJ, Kennan PF, Humphries P. On the genetics of Retinitis Pigmentosa and on mutation-independent approaches to therapeutic intervention. EMBO J 2002;21(5):857-864.
- Nakagawa M, Wada Y, Tamai M. Arrestin gene mutations in autosomal recessive retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmic 1998;116(4):498-501.
- Phelan JK, Bok D. A Brief Review of RP and the identified RP genes. Molecular Vision 2000;6:116-124.

www.lighthouse.org/resources_lv_compare.htm.

www.retina-international.org/sci-news/cngalmut.htm.

www.retina-international.org/sci-news/pdemut.htm.

www.retina-international.org/sci-news/sagmut.htm.