

01 DE FEBRERO DE 2000

Mutaciones en el gen de un fotorreceptor causan una enfermedad degenerativa de los ojos

Investigadores del HHMI han descubierto la causa del síndrome del cono S aumentado (ESCS), un trastorno que hace que aquellos afectados sean sensibles a la luz azul y susceptibles a desarrollar ceguera nocturna en etapas tempranas de la vida.

Un grupo de investigadores dirigido por Val C. Sheffield, un investigador del HHMI en la Facultad de Medicina de la Universidad de Iowa, descubrió que el 94 por ciento de las muestras de ADN de individuos afectados por el ESCS presentaron mutaciones en *NR2E3*, el gen de un fotorreceptor que también es conocido como *PNR* (receptor nuclear fotorreceptor específico).

"Pienso que lo más importante de este trabajo será el conocimiento que podría llevar a la comprensión de las vías de señalización que determinan al tipo de células en la retina embrionaria."

— Val C. Sheffield

El grupo de investigación que incluyó a la primera autora Neena B. Haider, una estudiante graduada que trabaja en el laboratorio de Sheffield y que es subvencionada por el HHMI, Samuel G. Jacobson en el Instituto del Ojo Scheie, en la Universidad de Pennsylvania, Edwin M. Stone del Departamento de Oftalmología en Iowa y otros colaboradores, publicaron sus descubrimientos en el número de febrero de 2000 de la revista *Nature Genetics*.

Los fotorreceptores son células nerviosas especializadas sensibles a la luz que revisten la retina. Los humanos tienen dos tipos de fotorreceptores, llamados conos y bastones. Los bastones median la visión en blanco y negro y son usados principalmente a la noche. Durante el día, sin embargo, los humanos dependen de los conos para la visión en color. Existen tres tipos de conos - rojo, verde y azul - que son sensibles a diferentes longitudes de onda de luz.

El ESCS es una enfermedad degenerativa de la retina que es poco común. Pacientes con ESCS sufren de ceguera nocturna y de una sensibilidad incrementada a la luz azul. Estas observaciones condujeron a los investigadores a especular que el ESCS es causado por errores que ocurren en etapas tempranas del desarrollo de los fotorreceptores, que causan una sobreabundancia de conos azules con respecto al número de conos rojos y verdes.

El laboratorio de Sheffield, que se especializa en identificar genes que causan enfermedades humanas hereditarias, especialmente la ceguera hereditaria, descubrió las mutaciones en el ESCS mientras estudiaba otro desorden de la retina llamado síndrome Bardet Biedl (BB).

Mientras secuenciaban regiones diferentes del genoma asociado con BB, localizaron un gen llamado *PNR*. El gen parecía ser un candidato interesante para BB porque estaba expresado en el ojo, pero Sheffield y sus colegas no pudieron encontrar ninguna mutación en *PNR* en pacientes con BB. Sin embargo, ellos pensaban que *PNR* era un buen candidato para otras enfermedades oculares, así que examinaron cerca de 400 muestras de ADN provenientes de personas con otros desórdenes oculares y encontraron que dos muestras posiblemente contenían una mutación en *PNR*.

"Interesantemente, estos pacientes tenían ESCS", recuerda Sheffield. "Entonces, teníamos la hipótesis de que mutaciones en ese gen causan este síndrome específico".

Para incrementar el tamaño de su muestra, obteniendo muestras de colaboradores, examinaron a 35 individuos afectados por ESCS provenientes de 29 familias. "He aquí que encontramos que casi todas las muestras tenían una mutación", remarca Sheffield.

Sheffield y sus colegas también encontraron que la expresión de *NR2E3* es específica de la capa nuclear de la retina que está revestida por los núcleos de los fotorreceptores.

"Muchos conceptos biológicos interesantes se revelan a partir de enfermedades y de mutaciones poco comunes", dice Sheffield. "Pienso que lo más importante en este trabajo será el conocimiento que podría llevar a la comprensión de las vías de señalización que determinan al tipo de células en la retina embrionaria". En este momento, los investigadores no saben cómo los fotorreceptores precursores alcanzan su tipo celular definitivo.

"ESCS es interesante ya que podría indicar cómo la configuración y el desarrollo normal del fotorreceptor son determinados en el ojo", dice Contance Cepko, una investigadora del HHMI en la Facultad de Medicina de Harvard, que es autora de un artículo *News and Views* adjunto, en *Nature Genetics*. "El descubrimiento de cualquier mutación que afecte ese proceso es importante". El descubrimiento de las señales moleculares que determinan por qué una célula se transforma en un cono o en un bastón, y cómo las células cono se hacen sensibles al azul, verde o rojo es una cuestión

importante en el estudio del desarrollo ocular. "Esta enfermedad puede proveer algunas respuestas a estas preguntas", dice Sheffield. "Entonces, hemos encontrado una mutación y un gen que podrían indicar que *NR2E3* es uno de los genes de señalización en el desarrollo de la retina".

Como sucede con muchos descubrimientos científicos, los hallazgos de este trabajo crean más preguntas que respuestas en este momento. ¿Cómo podría ser que los errores de señalización en la expresión de *NR2E3* sean la causa de ESCS? Una hipótesis es que las células cono se vuelvan azules por defecto a menos que reciban una señal que las vuelva rojas o verdes. Otra hipótesis es que mutaciones en *NR2E3* alteren el destino de un fotorreceptor, causando que células que normalmente se desarrollarían como bastones se transformen en conos.

Para averiguar qué es lo que está pasando realmente en pacientes con ESCS, dice Cepko, los investigadores podrían tener que esperar el desarrollo de un modelo animal de la enfermedad.