

RECERCA DE GENS RESPONSABLES DE LA FORMA AUTOSÒMICA RECESSIVA DE LA RETINITIS PIGMENTOSA EN FAMÍLIES ESPANYOLES.

ANÀLISI MOLECULAR DE LA MALALTIA DE GAUCHER

Mònica Bayés,* Immaculada Martínez,* Miquel Tarón,* Susana Balcells,* Daniel Grinberg,* Lluïsa Vilageliu,* Shomi Bhattacharya,† Carmen Ayuso,§ Javier Benítez,§ Teresa Solans,# Elisabeth del Río,¥ Montserrat Baiget¥ and Roser González-Duarte*

* Departament de Genètica, Universitat de Barcelona, Barcelona (Spain)

† Department of Molecular Genetics, Institute of Ophthalmology, London (United Kingdom)

§ Departamento de Genética, Fundación Jimenez Díaz, Madrid (Spain)

Servei d'Oftalmologia and ¥ Unitat de Genètica Molecular, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (Spain)

La Retinitis Pigmentosa (RP) és una malaltia hereditària que cursa amb degeneració progressiva de la retina i és una de les causes més freqüents de pèrdua de la visió. Presenta un patró complex d'herència i una elevada heterogeneïtat genètica. Malgrat que la forma autosòmica recessiva de la malaltia és la més abundant, el defecte bioquímic és desconegut en la major part dels casos.

En la nostra recerca del gen o gens responsables de la forma autosòmica recessiva de la RP (ARRP) hem seguit l'estratègia de gens candidats, estudiant els gens que participen en els processos de regeneració de la rodopsina i en la transducció del senyal lluminós mitjançant anàlisi de lligament. Així, la no cosegregació d'un marcador molt proper al gen amb la malaltia ens permet excloure aquest gen com a responsable de l'ARRP en la família analitzada. En les famílies consanguínies també s'han aplicat els criteris de mapatge per homozigositat, assumint que si els pares dels afectats estan emparentats, una regió de diversos cM al voltant del gen de la malaltia serà homozigota per descendència. D'aquesta forma, descartem un gen com el responsable de la malaltia quan els afectats no són homozigots per marcadors propers al gen.

El primer gen candidat estudiat ha estat el que codifica per la subunitat β de la fosfodiesterasa de GMPC, ja que mutacions en aquest gen provoquen la degeneració de la retina en ratolins. Aquest gen mapa en 4p16.3 i per tant hem utilitzat quatre marcadors polimòrfics molt propers (D4S111, D4S127, D4S95 i D4S227) per fer els estudis de lligament i homozigositat en les 21 famílies afectades d'ARRP de que disposem. Els resultats obtinguts ens han permès excloure el gen de la PDEB com el causant de la malaltia en 19 de les 21 famílies. En les dues famílies restants tots els marcadors estudiats mostren homozigositat i cosegregació amb la malaltia. Actualment s'estan fent estudis de detecció de mutacions en el gen de la PDEB dels afectats d'aquestes famílies. D'aquesta manera, concloem que aquest no és el locus principal de l'ARRP, coincidint amb dades molt recents que suggereixen que el gen de la PDEB seria el responsable de menys del 10% dels casos d'ARRP.

Aplicant la mateixa estratègia que en el cas del gen de la PDEB, actualment estem duent a terme l'anàlisi dels gens que codifiquen per la recoverina i la subunitat γ de la fosfodiesterasa de GMPC (ambdós en el cromosoma 17), així com del gen de la subunitat α de la fosfodiesterasa de GMPC (en el cromosoma 5).