



APOCAROTENOIDES Y EL CICLO VISUAL

Ángel Rodríguez de Lera
Universidad de Vigo y CINBIO

La visión en los vertebrados es un complejo proceso en cascada que comienza con la absorción de la luz por las células fotorreceptoras (en forma de conos y bastones) del epitelio pigmentado de la retina (RPE) a través de los pigmentos visuales, que contienen una base de Schiff protonada derivada de la condensación del isómero 11-*cis*-retinal (**1**) y una amina de un fragmento de lisina de la proteína opsina (Figura 1A). La activación inducida por la luz de los fotorreceptores en el ciclo visual promueve la isomerización del cromóforo y la liberación del isómero *trans*-retinal (**2**). Mantener la visión requiere también de la colaboración del llamado ciclo del retinoide, la conversión de *trans*-retinal (**2**) en el cromóforo del pigmento visual (**1**) a través de la isomerización de los ésteres de *trans*-retinilo (**4**) y 11-*cis*-retinol (**5**), por medio de procesos alternativos que promueve la isomerohidrolasa RPE65 (Figura 1A).

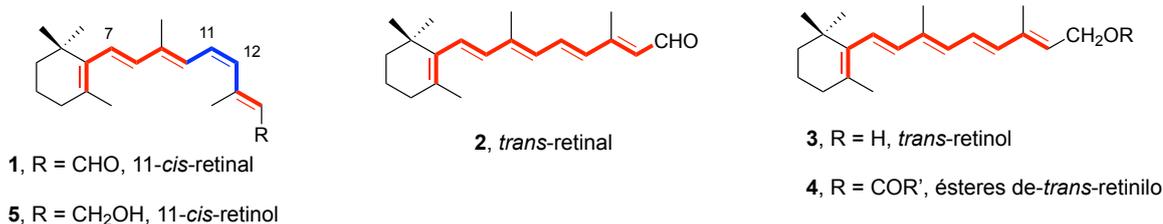
Muchas de las enfermedades oculares se deben a cambios estructurales de proteínas del ciclo visual y a ciertas anomalías en las rutas metabólicas de los retinoides implicados. En concreto, la acumulación de *trans*-retinal (**2**) en el epitelio pigmentado de la retina modifica el metabolismo de los lípidos y provoca la generación de gránulos de fluoróforos pro-inflamatorios denominados lipofuscina.

Dichos complejos también pueden causar la degeneración de los fotorreceptores y la disfunción visual irreversible asociada a enfermedades incurables con pérdida de visión en la retina, así como desórdenes genéticos como la enfermedad de Stargardt, la retinitis pigmentosa, la amaurosis congénita de Leber, la degeneración celular de los fotorreceptores en la deficiencia de Mertk, y la degeneración macular senil atrófica (ARMD).

Entre los fluoróforos de la lipofuscina destacan las sales de piridinio sustituidas con fragmentos insaturados estructuralmente complejos derivados de *trans*-retinal (**2**), siendo el más importante el A2PE, que se genera como resultado de su condensación con dipalmitoil-L- β -fosfatidiletanolamina. Hidrólisis enzimática en la membrana externa de los fotorreceptores genera *N*-retinilidene-*N*-retiniletanolamina o A2E (**6**). Una mezcla fotoestacionaria (Figura 1B) en relación 4:1 de A2E (**6**) y su isómero C13=C14 *cis* (*Z*), denominado *iso*-A2E (**7**), se ha podido aislar de células humanas del RPE, y se ha comprobado que está presente al irradiar extractos oculares. Dichos pigmentos provocan la inhibición del ciclo visual por interacción directa con la isomerohidrolasa RPE65, lo que impide la regeneración del precursor del cromóforo 11-*cis*-retinol (**1**) desde los ésteres de *trans*-retinilo (Figura 1A) durante la fototransducción. Además, la acumulación excesiva de A2E en células del RPE puede ocasionar efectos secundarios indeseados al actuar como "detergente" en las membranas celulares, así como al provocar la basificación de los lisosomas y el desprendimiento de proteínas de la mitocondria.



A



B

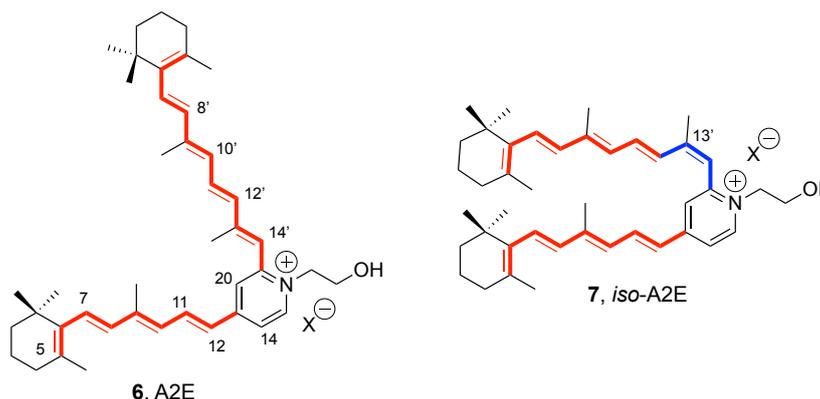


Figura 1. Estructuras de retinoides oculares (A), y de bisretinoides con fragmentos insaturados como sustituyentes de sales de piridinio (B).

Como posibles terapias aprobadas por la FDA para la ARMD neovascular destacan el uso de brolocizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal humano de cadena única producido por *Escherichia coli* mediante ADN recombinante, y el entacapone, un inhibidor específico de la enzima catecol-*O*-metiltransferasa (empleado clínicamente en combinación con L-Dopa para el tratamiento del Parkinson) que impide la agregación fototóxica de A2E, y ofrece fotoprotección de las células del epitelio pigmentario de la retina que acumulan A2E.