

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**PROGRAMA DE POSGRADO ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE CEGUERA CONGÉNITA**  
**ESTACIONARIA NOCTURNA Y SUS BASES MOLECULARES**

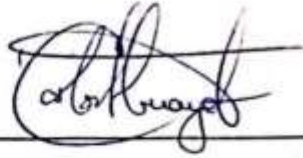
Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de  
Especialidades Médicas para optar al grado y título de Especialista en Oftalmología

**FEDERICO CORTÉS BEJARANO**

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2024

**"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oftalmología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oftalmología".**



---

**Dr. Carlos Araya Fonseca**

**Médico Internista**

**Director de Programa de Posgrado en Especialidades Médicas**

**Universidad de Costa Rica**

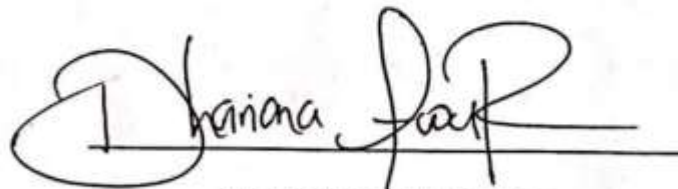


---

**Dr. Jorge Ramírez Boza**

**Especialista en Oftalmología**

**Coordinador de Posgrado en Oftalmología y Lector de Tesis**



---

**Dra. Dhariana Acón Ramirez**

**Oftalmóloga, Especialista en Retina y Vítreo**

**Tutor Guía**



---

**Dr. Federico Cortés Bejarano**

**Sustentante**

## Tabla de Contenidos

Hoja de aprobación.....	II
Introducción .....	1
Características fenotípicas de la CSNB.....	5
Genes y mutaciones .....	13
Mecanismos de la enfermedad .....	16
Resumen .....	21
Perspectivas a futuro .....	22
Bibliografía .....	23

## 1. Introducción

La ceguera nocturna congénita estacionaria (CSNB) se refiere a un grupo de trastornos hereditarios no progresivos de la retina que afectan principalmente el procesamiento de las señales en los fotorreceptores, el reciclaje del retinoide en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) o la transmisión de señales a través de las células bipolares. <sup>(20)</sup>

La CSNB es clínica y genéticamente heterogénea. <sup>(12, 20)</sup> Existen cuatro tipos de CSNB: tipo Riggs, Schubert-Bornschein, fundus albipunctatus y enfermedad de Oguchi. <sup>(12)</sup> Los pacientes frecuentemente presentan alteración de la visión en la oscuridad o en la luz tenue, retraso en la adaptación de la oscuridad o fotofobia. Algunas formas se pueden presentar con pobre agudeza visual, miopía, nistagmo, estrabismo y anomalías del fondo. <sup>(12, 20)</sup> Las alteraciones de la visión nocturna pueden pasarse por alto debido a su alta subjetividad, además de la interferencia del ambiente urbano con iluminación. La CSNB suele ser subdiagnosticada, teniendo estimaciones de prevalencia confusas. <sup>(20)</sup> Para lograr un entendimiento adecuado de la CSNB es necesario manejar los conceptos básicos de anatomía y fisiología de retina, genética, genealogía, patrones de herencia y mutaciones.

### 1.1 *Introducción a la Genética y Genealogía*

1.1.1 La genética es el estudio de los genes, la variación genética y la herencia en los organismos vivos. En este extenso campo de la ciencia, la herencia de rasgos y características de generación en generación se explica por el ADN, que incluye el conjunto de instrucciones genéticas para procesos complejos como el desarrollo, el crecimiento y la reproducción.

1.1.2 La genealogía se ocupa de la historia familiar y el linaje. Utiliza información genética para rastrear las raíces ancestrales y comprender las conexiones familiares. La genealogía genética combina métodos genealógicos tradicionales con pruebas de ADN para establecer relaciones entre individuos, confirmar la historia familiar y descubrir nuevos parientes. Ha revolucionado el campo, por tanto se brinda una comprensión más precisa y profunda de las conexiones familiares.

### 1.2 *Conceptos básicos en Genética*

#### 1.2.1 La estructura y función del ADN

El ADN, o ácido desoxirribonucleico, es la información genética de un ser humano y prácticamente de todos los demás organismos vivos. Todas las células del cuerpo humano contienen ADN, una doble hélice. La estructura de la doble hélice es similar a una escalera. Los pares de bases nitrogenadas son peldaños de la escalera, mientras que las moléculas de carbohidratos y fosfato forman los lados de la escalera, llamadas las “Piezas Verticales Laterales”. <sup>(7)</sup>

### 1.2.2 Genes y Cromosomas

Un gen es una secuencia específica de bases nitrogenadas en el ADN que lleva el código para la fabricación de proteínas, las cuales desempeñan la gran mayoría de las funciones en el cuerpo del organismo e incluso forman estructuras en las células. Los humanos tienen alrededor de 20,000 a 25,000 genes dentro de los 23 pares de cromosomas ubicados en el núcleo celular. <sup>(11)</sup> Además, los cromosomas son estructuras en forma de hilo que residen en el núcleo de las células y consisten en proteínas y una molécula de ADN. En la mayoría de las divisiones celulares, los cromosomas ayudan a asegurar que el ADN se copie y distribuya con precisión. Los humanos tienen 46 cromosomas. 22 pares se llaman autosomas y son similares tanto en mujeres como en hombres. El último par son los cromosomas sexuales, que difieren entre hombres y mujeres. <sup>(14)</sup>

### 1.2.3 Genealogía y Árboles Genealógicos

#### *Significado del árbol genealógico*

Un árbol genealógico es un diagrama que muestra la estructura de familias relacionadas, con el antepasado representado como la raíz y otros parientes como ramas. La información genética se obtiene de pruebas de ADN al desarrollar un árbol genealógico. Esto se hace identificando a los miembros de la familia, rastreando linaje y documentando las relaciones hechas a través del matrimonio de una generación a otra. Los árboles genealógicos de herencia pueden ayudar a descubrir características naturales y enfermedades genéticas. Los avances recientes en tecnología han permitido el máximo desarrollo y análisis de vastos pedigrís, ayudando a determinar la correlación genética entre variaciones de razas y condiciones o enfermedades. <sup>(13)</sup>

#### *Marcadores Genéticos en Genealogía*

Los marcadores genéticos son genes o secuencias de ADN con una ubicación conocida en un cromosoma y la información específica sobre un marcador identificado. Se puede usar para hacer

inferencias sobre genealogías. Los dos tipos de ADN más comúnmente utilizados en la investigación genealógica son: <sup>(4, 19)</sup>

- El ADN mitocondrial (ADNm) se pasa de la madre y se puede usar para seguir el linaje materno. <sup>(19)</sup>
- El ADN del cromosoma Y (ADN-y) se pasa de padre a hijo y, por lo tanto, puede rastrear la ascendencia paterna. <sup>(4)</sup>

Los estudios han utilizado estas enormes fuentes de datos genealógicos para comprender la genética humana y la herencia de rasgos. Por ejemplo, Kaplanis et al. <sup>(2018)</sup> llevaron a cabo un estudio utilizando datos recopilados por medio de colaboración colectiva para estimar un conjunto mundial de árboles genealógicos a gran escala y descifraron tendencias temporales de longevidad humana junto con patrones de migración. <sup>(11)</sup> Otro estudio demostró los desafíos requeridos para hacer inferencias sobre la ascendencia genética y, por lo tanto, la importancia de definiciones y metodologías claras y precisas en la genealogía genética. <sup>(14)</sup>

#### **1.2.4 Patrones de Herencia**

##### *Herencia Autosómica Dominante*

En este tipo específico de herencia, solo una copia del gen mutado es suficiente para causar la enfermedad. El gen mutado que causa la enfermedad está ubicado en uno de los 22 pares de autosomas en los individuos afectados. Los pacientes que sufren de un trastorno autosómico dominante tienen un 50% de posibilidad de pasar el gen afectado a su descendencia. <sup>(4)</sup>

El mecanismo de herencia autosómica dominante es el siguiente:

- Uno de los padres lleva una copia del gen mutado.
- El hijo hereda una copia de este gen mutado y un gen normal del otro padre.
- La presencia de un gen mutado es suficiente para expresar el trastorno. <sup>(4)</sup>

##### *Herencia Autosómica Recesiva*

En la herencia autosómica recesiva, ambos alelos del gen deben estar mutados para causar un fenotipo afectado. Los padres de un individuo afectado son portadores obligados con un alelo de tipo silvestre y un alelo mutado para el gen que causa la enfermedad: <sup>(3)</sup>

El mecanismo de la herencia autosómica recesiva es el siguiente:

- Ambos padres llevan una copia del gen mutado.
- Un hijo hereda dos copias del gen mutado (una de cada padre) para expresar el trastorno.
- Hay un 25% de probabilidad con cada embarazo de que el hijo herede ambos genes mutados y presente el trastorno. <sup>(3)</sup>

##### *Herencia Ligada al Cromosoma X*

En este proceso de herencia, la transferencia de la enfermedad de generación a generación depende de la presencia o ausencia de un gen mutado en el cromosoma X. Como los hombres tienen solo un cromosoma X, un solo alelo mutado es suficiente para causar la enfermedad. En las mujeres (XX) que tienen dos cromosomas X, es menos probable que se exprese. Sin embargo, incluso un solo alelo mutado hace que la mujer sea portadora y pueda transferir la enfermedad a su descendencia masculina. <sup>(5)</sup>

El mecanismo del patrón de herencia ligada al cromosoma X es el siguiente:

- En los hombres, una sola copia de un gen mutado en el cromosoma X causará el trastorno.

- En las mujeres, se requieren dos copias del gen mutado para expresar el trastorno; sin embargo, las mujeres pueden ser portadoras si tienen un gen mutado. <sup>(5)</sup>

### **1.3 Mutaciones Genéticas y sus Efectos**

#### **1.3.1 Mutación Sin Sentido**

Las mutaciones sin sentido pueden alterar la secuencia donde un codón de parada prematuro reemplaza una secuencia codificante, lo que lleva a la expresión de una proteína truncada no funcional. Estos tienden a ser efectos severos de la mutación porque la proteína resultante es, a menudo, demasiado corta para realizar su función normal. Por ejemplo, la distrofia muscular de Duchenne se debe a mutaciones sin sentido del gen de la distrofina, lo que hace que la proteína de la distrofina esté ausente. Por lo tanto, resulta en una degeneración muscular progresiva. <sup>(2)</sup>

#### **1.3.2 Mutación de Cambio de Sentido**

Una mutación de cambio de sentido implica la sustitución de un aminoácido por otro diferente dentro de una proteína. Esto puede tener el efecto de cambiar algunas funciones de la proteína dependiendo de la importancia y la ubicación del aminoácido que fue reemplazado. Un ejemplo es en la anemia falciforme, una única mutación de cambio de sentido en uno de los genes de la hemoglobina causa la deformación de los glóbulos rojos a una forma de hoz. <sup>(9)</sup>

#### **1.3.3 Mutaciones de Cambio de Marco**

Una mutación de cambio de marco proviene de la pérdida o adición de uno o más pares de bases en el ADN y, por lo tanto, también cambia el marco de lectura del ARNm. Tal cambio resulta en una proteína completamente diferente o comúnmente en la no síntesis de ninguna proteína porque cada aminoácido después del sitio del cambio de marco ha sido cambiado. Un ejemplo, es la fibrosis quística que resulta de mutaciones de cambio de marco en el gen CFTR, lo que lleva a la expresión de una proteína CFTR no funcional y por lo tanto a síntomas respiratorios y digestivos severos. <sup>(6)</sup>

## **2. Características fenotípicas de la CSNB**

### **2.1 Clasificación clínica**

La CSNB se puede subdividir dependiendo del patrón de herencia, el cual puede ser ligado a X, autosómico recesivo o autosómico dominante. <sup>(8, 15, 20)</sup> El fondo de ojo puede ser normal o anormal, pero en todos los casos el electroretinograma de campo completo (FF-ERG) es crítico para la tipificación del fenotipo y el diagnóstico preciso. <sup>(20)</sup>

### 2.1.1 Electroretinografía

La FF-ERG es una técnica no invasiva que detecta cuando se utilizan electrodos corneales las respuestas eléctricas generadas dentro de la retina al aplicarse estímulos luminosos. Las recomendaciones actuales incluyen el registro de 5 respuestas básicas al aplicarse estímulo luminoso con un estimulador Ganzfeld requerido para iluminar uniformemente la retina con una pupila midriática. <sup>(20)</sup> Se registran tres respuestas básicas luego de un mínimo de 20 minutos de adaptación a la oscuridad (DA) y se registran dos respuestas luego de 10 minutos de adaptación a la luz (LA) a una luminosidad de fondo de 30 cd.m<sup>2</sup>. El ERG registrado con estímulo de luz tenue se registra con una intensidad luminosa de 0.01 cd.m<sup>2</sup>, lo cual está por debajo del límite del sistema de conos (DA 0.01 ERG). Este ERG está dominado por una onda b con polaridad positiva generada a nivel de las células bipolares despolarizantes de bastones (células bipolares ON de bastones). <sup>(12, 18, 20)</sup> Un estímulo mucho más luminoso (3 cd.s.m<sup>2</sup>) es utilizado para provocar el ERG estándar (DA 3.0 ERG). El DA 3.0 ERG muestra una onda a negativa generada en los fotorreceptores, seguida por una onda b positiva más grande, originada en la capa nuclear interna. <sup>(18, 20)</sup> Existe una contribución del sistema de conos al adaptarse a la oscuridad en las ondas a y b del sistema de conos en estado escotópico, el cual se reduce proporcionalmente a los estímulos luminosos. Adicionalmente la Sociedad Internacional para la Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV) recomienda un ERG adaptado a la oscuridad en respuesta a estímulos de 10 o 30 cd.s.m<sup>2</sup> (DA10.0 ERG o DA30.0 ERG) para demostrar mejor la onda a y proveer una mejor medida de la función general de los fotorreceptores. <sup>(1, 20)</sup> La pendiente de la onda a se ha asociado con la cinética de la fototransducción de los bastones, pudiéndose realizar una aproximación usando DA10.0 o 30.0 ERG. Los potenciales oscilatorios (potenciales oscilatorios DA 3.0) en el brazo ascendente de la onda b son en parte generados por las células amacrinas, y se visualizan mejor al aplicar una luz brillante (DA 10.0 o DA 30.0). <sup>(1, 20)</sup> La adaptación a la luz satura el sistema de bastones, permitiendo el registro específico del sistema de conos. Los ERG fotópicos son registrados bajo condiciones de adaptación de la luz a una intensidad de 3 cd.s.m<sup>2</sup> (LA 3.0 ERG) a 2 frecuencias temporales de 30 Hz y 2 Hz. El ERG LA 3.0 30 Hz es una respuesta estacionaria originada predominantemente de la retina interna desde el sistema de conos L y M, siendo los conos S

menos sensibles a frecuencias temporales altas. El ERG LA 3.0 es una respuesta a un único estímulo de luz con una onda a negativa seguida por una onda b positiva. Los orígenes celulares de estos componentes son diferentes de aquellos que se registran bajo condiciones escotópicas: la onda a fotópica es generada por hiperpolarización de los conos luego de estimulación lumínica, con una contribución adicional post fotorreceptores de las células bipolares OFF (células bipolares hiperpolarizantes o HBCs). La onda b fotópica es generada por células bipolares despolarizantes (DBC) o HBCs a través de un mecanismo de “pull-push”. (20) El ERG escotópico con luz roja permite la evaluación de la función del sistema de conos y bastones en adaptación a la oscuridad, y puede ayudar a la interpretación de otros ERG, particularmente cuando hay disfunción predominante de conos o de bastones. Estímulos de longitud de onda corta pueden usarse para aislar mejor el sistema de conos S, o estímulos de larga duración (ej. 200 ms) para distinguir mejor las respuestas de las vías ON y OFF de los conos y células bipolares. (20) La onda d también ha sido estudiada, y se ha demostrado que su fase inicial se origina de las células bipolares OFF y conos que contribuyen a las fases más tardías, mientras que la amplitud y la forma son modulados por las células bipolares ON. (18)

## **2.2 Características clínicas de la CSNB con fondo de ojo normal**

Los pacientes con CSNB asociados con fondo normal pueden subdividirse en los subtipos de Riggs y Schubert-Bornschein, basados en los hallazgos del FF-ERG. (10, 20)

### **2.2.1 CSNB tipo Riggs (CSNB con disfunción de fotorreceptores)**

Los hallazgos del ERG en este raro tipo de CSNB se caracterizan por disminución de la amplitud de la onda a en respuesta a un estímulo luminoso en condiciones de adaptación a la oscuridad, consistente con la disfunción de los bastones, y una posible reducción del índice b/a dando una onda electronegativa. (10, 12, 16, 20) El ERG fotópico está normal consistente con una función preservada de los conos. (12, 16, 20) La onda electronegativa posiblemente representa la contribución del sistema de conos adaptado a la oscuridad al recibir el destello de luz del ERG, expuesto en la ausencia de función de bastones. El ERG escotópico con destello rojo puede ser útil en la CSNB tipo Riggs, revelando una función preservada de conos adaptada a la oscuridad y función de los bastones ausente con una forma de onda que puede tener un tiempo pico corto, similar a la que se obtiene al usar destello de luz blanca brillante. La CSNB de tipo Riggs se ha reportado en casos

autosómicos dominantes y autosómicos recesivos relacionados con defectos genéticos en la cascada de fototransducción de los bastones y tienen un fenotipo relativamente leve, incluyendo ceguera nocturna, pero sin miopía alta, sin nistagmos y con agudeza visual fotópica normal.<sup>(12, 20)</sup> Debido a esto, esta forma de CSNB suele ser pasada por alto.<sup>(20)</sup> La CSNB de tipo Riggs se ha asociado con variantes genéticas en GNAT1, PDE6B, RHO y SCL24A1.<sup>(10, 16)</sup>

### 2.2.2 CSNB tipo Schubert-Bornschein (CSNB con disfunción de células bipolares)

Los hallazgos en este tipo de CSNB se manifiestan en el ERG escotópico como una onda a normal pero la onda b severamente disminuida, dando una forma de onda electronegativa.<sup>(10, 12, 20)</sup> Este fenotipo de ERG refleja el mecanismo patogénico subyacente, consistente con la disfunción que ocurre después de la fototransducción y que afecta la transmisión de señales entre los fotorreceptores y las células bipolares.<sup>(10, 20)</sup> A diferencia de la CSNB de tipo “Riggs” la cual tiene una respuesta del ERG fotópico normal, el tipo Schubert-Bornschein presenta hallazgos anormales en el ERG fotópico.<sup>(12)</sup> Se ha reportado patrón de herencia tanto autosómico recesivo como ligado a X.<sup>(12, 20)</sup> El “Schubert-Bornschein” o ERG negativo es la forma más común de anomalía del ERG asociada con CSNB. Miyake y colaboradores propusieron en 1986 una clasificación que divide el subgrupo de Schubert-Bornschein en forma completa e incompleta, respectivamente caracterizada por disfunción de las vías bipolares ON u OFF o ambas.<sup>(12, 20)</sup>

#### 2.2.2.1 Forma Completa de Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria (cCSNB o CSNB1) (CSNB con disfunción de células bipolares ON).

Esta forma se caracteriza por anomalías específicas del FF-ERG en relación con las células bipolares ON.<sup>(12, 20)</sup> Bajo condiciones escotópicas, no hay un ERG detectable ante un destello tenue, y hay un ERG electronegativo escotópico de destello brillante (DA 3.0 o DA 10.0 ERG) con una onda a normal y una onda b severamente disminuida.<sup>(8, 10, 19, 20)</sup>

Bajo condiciones fotópicas, el ERG LA 3.0 de 30 Hz, aunque a menudo es de amplitud normal, puede tener un curso aplanado y puede mostrar un ligero cambio de tiempo.<sup>(12, 20)</sup> La respuesta fotópica de un solo destello (LA 3.0 ERG) frecuentemente tiene una amplitud de onda a normal, pero con una depresión ampliada; la forma de onda tiene una onda b bruscamente ascendente sin potenciales oscilatorios y una relación b/a levemente disminuida.<sup>(12, 18, 20)</sup> Estas características del ERG están acordes con la pérdida de la función de la vía ON, con preservación de la vía OFF. Esto se confirma con un estímulo de larga duración el cual revela una respuesta electronegativa ON pero

una respuesta OFF normal. <sup>(10, 18, 20)</sup> La onda B del ERG de los conos S se encuentra marcadamente anormal, consistente con los conos S conectando únicamente con las células bipolares ON. <sup>(20)</sup>

La cCSNB puede heredarse ligada a X debido a mutaciones en el NYX o como un trastorno autosómico recesivo con mutaciones a nivel del GRM6, TRPM1, GPR179 o LRIT3, y todas las proteínas codificadas como productos genéticos se localizan a nivel de las puntas dendríticas de las células bipolares ON. <sup>(8, 10, 18, 20)</sup>

Los pacientes con cCSNB típicamente presentan historia de ceguera nocturna congénita, disminución de agudeza visual con una media de 0.30 logMAR (20/40), miopía moderada a alta con una media de -7.4D y nistagmo que tiende a disminuir con el tiempo. El nistagmo tiende a describirse disconjugado y pendular, con una amplitud baja y una frecuencia más alta que el nistagmo idiopático. No existe distinción del nistagmo entre los dos tipos de Schubert-Bornschein de CSNB. <sup>(20)</sup> El estrabismo también se reporta frecuentemente y debe manejarse para evitar la ambliopía. La visión a color y los campos visuales suelen estar conservados. <sup>(20)</sup> El fondo de ojo suele estar normal, a excepción de los cambios miópicos dependiendo del grado de miopía, como maculopatía miópica, disco óptico oblicuo o inclinado o palidez de este. <sup>(20)</sup>

Godara y colaboradores reportaron 3 pacientes con mutación en GRM6, los cuales mostraron a nivel de la Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral (SD-OCT) cambios a nivel de la retina interna, incluyendo las células ganglionares, con preservación de la retina externa. Sin embargo, no existen otros reportes de hallazgos en la SD-OCT en cCSNB. <sup>(20)</sup> La CSNB completa usualmente solo afecta la función visual sin ninguna otra afección sistémica asociada, independientemente del defecto genético subyacente. <sup>(20)</sup>

### 2.2.2.2 Forma incompleta de Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria (icCSNB o CSNB2) (CSNB con disfunción de células bipolares ON y OFF)

Esta forma se caracteriza por anomalías específicas del FF-ERG en relación con las células bipolares ON y OFF. (12, 20) El ERG escotópico con destello de luz tenue está presente en esta forma de CSNB (de ahí el término incompleto) pero de una amplitud subnormal; hay una onda a normal en el ERG escotópico con destello brillante, lo que confirma una fototransducción normal de los bastones, pero una onda b reducida dando una forma de onda electronegativa. (20) Las respuestas fotópicas están mucho más afectadas que en la forma completa: el ERG LA 30 Hz se encuentra marcadamente subnormal y con retraso, y la mayoría presentando un pico bífido distintivo. El ERG de conos con un único destello también está subnormal de forma importante con una relación b/a profundamente reducida, de modo que la onda a y la onda b suelen estar de tamaño similar. (12, 20) Los estímulos de larga duración muestran anomalías en ambas respuestas ON y OFF. (10, 20)

La CSNB incompleta debe distinguirse de distrofias de conos en las cuales las respuestas escotópicas suelen estar relativamente preservadas, no presentan clásicamente un ERG ante un destello brillante electronegativo, y por lo general tienen distintas formas de onda en el ERG fotópico. (20)

La CSNB incompleta, por lo general, se hereda como un rasgo ligado a X con mutaciones en CACNA1F, aunque recientemente se han reportado casos raros autosómicos recesivos con mutaciones en CABP4 y posiblemente CACNA2D4. (8, 10, 20) Los genes involucrados en la icCSNB codifican para proteínas localizadas en las terminales pre sinápticas, llevando a disfunción de ambas vías ON y OFF. (10)

El fenotipo de la icCSNB es más heterogéneo que la cCSNB, particularmente cuando se asocia a mutaciones en CACNA1F y los pacientes pueden presentar pocos o ningún trastorno de la visión nocturna. (20) La sensibilidad a la luz es más común en icCSNB reportada hasta en un 53% de los casos versus un 21% en cCSNB. (20) Los pacientes con icCSNB presentan un grado variable de defectos refractivos desde miopía hasta hipermetropía, reportados hasta en un 22% de los casos, con una media de defecto refractivo de -4.8D. (20) La mayoría de los pocos casos asociados con mutaciones de CABP4 exhiben hipermetropía alta mientras que los relacionados a mutaciones CACNA1F se asocian a defectos refractivos más variables. (20) Los pacientes con icCSNB muestran distintos grados de nistagmo y estrabismo, los cuales requieren un manejo apropiado al igual que en cCSNB. (20) La agudeza visual en icCSNB es más baja que en cCSNB, con una media de 0.52 logMAR (20/60). (20) Los campos visuales son normales pero la visión a color puede mostrar

defectos variables, a diferencia de la cCSNB. Así, los pacientes con icCSNB pueden presentar síntomas diurnos más severos que aquellos con cCSNB, de acuerdo con el compromiso de los sistemas bipolares ON y OFF de los conos. <sup>(10, 20)</sup>

El fondo de ojo suele ser normal a excepción de los cambios miópicos. Sin embargo, existen reportes de cambios a nivel de la arquitectura de la retina y adelgazamiento de esta. <sup>(20)</sup> Las mujeres portadoras de la mutación CACNA1F son usualmente asintomáticas, aunque estudios recientes han descrito algunas anomalías funcionales.

### **2.3 Características clínicas de la CSNB con fondo de ojo anormal**

Este subgrupo incluye dos trastornos autosómicos recesivos; fundus albipunctatus y enfermedad de Oguchi. <sup>(20)</sup>

#### **2.3.1 Fundus Albipunctatus**

El fundus albipunctatus (FA) es un trastorno de herencia recesiva, típicamente caracterizado por ceguera nocturna, retraso en la adaptación a la oscuridad y anomalías distintivas en el fondo de ojo asociadas con mutaciones en RDH5. <sup>(20)</sup> La agudeza visual, la visión a color y los campos visuales son usualmente normales. El fondo de ojo usualmente revela pequeños puntos blancos en el polo posterior y en la periferia media, los cuales respetan la región macular. Estos hallazgos pueden cambiar con el tiempo desde “flecks” en la infancia hasta puntos finos con la edad, los cuales pueden desaparecer o incrementar a través de los años. <sup>(20)</sup> No hay palidez del nervio óptico, no hay atenuación de vasos sanguíneos ni tampoco hay migración pigmentaria de espículas óseas en la periferia.

La angiografía con fluoresceína (AGF) muestra anomalías de forma variable. Puede presentar de forma aislada puntos hiperautofluorescentes en pacientes jóvenes, en algunos casos asociados a disminución focal de autofluorescencia. Adicionalmente se ha reportado un anillo autofluorescente parafoveal concéntrico similar a la maculopatía en ojo de buey. <sup>(20)</sup>

En la SD-OCT, los puntos blancos aparecen como lesiones focales desde el complejo EPR/membrana de Bruch hasta la membrana limitante interna, con disminución en el grosor de la capa nuclear externa la cual corresponde a los núcleos de los fotorreceptores. <sup>(20)</sup>

Los cambios del ERG en los pacientes con FA reflejan la fisiopatología subyacente. El gen RDH5 codifica para el retinol deshidrogenasa, encargado de convertir el 11-cis-retinol en 11-cis-retinal en el EPR, por ende, está involucrado en el reciclaje de la rodopsina. Se sabe que una característica de

este trastorno es el retraso en la regeneración de rodopsina y que los pacientes se encuentran “blanqueados” la mayoría del tiempo, pero también en la mayoría de ellos los niveles de rodopsina se normalizan posteriormente a una adaptación a la oscuridad extensa. <sup>(20)</sup> El diagnóstico no puede hacerse únicamente mediante un ERG estándar ISCEV, ya que es necesario demostrar la recuperación después de una DA prolongada. Los ERG escotópicos estándar ISCEV realizados luego de 20 minutos de adaptación a la oscuridad, revelan anomalías que reflejan la alteración de la regeneración de la rodopsina y puede ser similar a aquellos asociados a CSNB tipo Riggs dominadas por la función de conos. <sup>(20)</sup> La respuesta a un destello de luz tenue bajo condiciones escotópicas es indetectable o muestra una reducción moderada a severa; la respuesta escotópica a un destello brillante muestra una onda a reducida con una relación b/a baja o una forma electronegativa. <sup>(20)</sup> En la mayoría de los pacientes, a diferencia de la CSNB tipo Riggs, la adaptación prolongada a la oscuridad típicamente resulta en una recuperación significativa o completa de las amplitudes del ERG mediadas por bastones, aunque puede haber variabilidad fenotípica. <sup>(20)</sup> Los ERG fotópicos se encuentran levemente anormales en la mitad de los casos y a menudo muestran un retraso en el ERG tipo flicker. En algunos casos el FA puede progresar hacia atrofia macular y distrofia de conos. <sup>(20)</sup> No existe una correlación directa entre la progresión de la degeneración de los conos y el defecto genético subyacente. <sup>(20)</sup>

### 2.3.2 Enfermedad de Oguchi

La enfermedad de Oguchi (OD) es un trastorno autosómico recesivo raro el cual se caracteriza por un fondo de ojo de aspecto peculiar conocido con el fenómeno de Mizuo-Nakamura, el cual consiste en un fondo decolorado de forma difusa o en parchones, con un aspecto dorado-amarillo el cual desaparece posteriormente con la adaptación prolongada a la oscuridad. <sup>(8, 20)</sup> Se han reportado mutaciones genéticas en SAG y GRK1, ambas codificando para la producción de proteínas involucradas en el proceso de desactivación de la cascada de fototransducción. <sup>(8, 20)</sup> Los pacientes con OD clásicamente presentan ceguera nocturna congénita, pero tienen agudeza visual, visión a color y campos visuales normales. <sup>(20)</sup> La curva de adaptación a la oscuridad de los conos suele ser normal, pero existe un retraso en la adaptación a la oscuridad de los bastones la cual eventualmente se recupera por completo. <sup>(20)</sup> Luego de 20 minutos de DA, el FF ERG revela anomalías que se asemejan a la CSNB de tipo Riggs o al fundus albipunctatus, caracterizado por una disfunción severa de fotorreceptores selectiva a bastones. <sup>(20)</sup> Hay una onda b escotópica

indetectable ante un destello tenue y puede haber una respuesta escotópica electronegativa ante un destello brillante, pero con una reducción significativa de la onda a, lo que refleja una disfunción de los fotorreceptores de los bastones. Sin embargo, luego de una adaptación prolongada a la oscuridad, la sensibilidad de los bastones se recupera y por ende la respuesta del ERG a un único destello muestra ondas a y b normales. <sup>(8, 20)</sup> La respuesta del ERG a un único destello brillante subsecuente se encuentra atenuada de forma marcada (a diferencia del fundus albipunctatus) y es similar a la que se registra después de 20 minutos de DA. <sup>(20)</sup> La desensibilización anormal de los bastones debido a un destello brillante repetido es debida a la activación continua de la cascada de fototransducción por parte de las moléculas de rodopsina. Esto continúa hasta que se recicla todo el cromóforo, requiriendo un periodo más prolongado de DA. <sup>(20)</sup> Los registros fotópicos por lo general revelan respuestas normales tanto para las respuestas ON como las OFF. <sup>(20)</sup> Aunque la OD se considera un trastorno estacionario, existen algunos reportes que sugieren que podría progresar a una degeneración de fotorreceptores. <sup>(8, 20)</sup>

### **3. Genes y mutaciones**

#### **3.1 Estrategias de identificación de genes**

La CSNB es un grupo de trastornos retinianos heterogéneos tanto clínicamente como genéticamente, causados por mutaciones en 17 genes identificados hasta el momento. <sup>(15, 20)</sup> Estos genes mutados se han identificado mediante diferentes métodos como el análisis de ligamiento clásico con combinación de genes candidatos y enfoques de clonación posicional, mapeo de autocigosidad, enfoques de genes candidatos puros y secuenciación de exoma completo (WES). <sup>(16, 20)</sup> Los enfoques de ligamiento clásicos han identificado cuatro defectos genéticos subyacentes a la CSNB: PDE6B, CACNA1F, NYX y SLC24A1. Una limitación de este método es que requiere examinar familias numerosas. <sup>(20)</sup> Un análisis de ligamiento utilizando polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción y marcadores microsatélites en 69 personas (40 afectadas) identificó en la región mapeada una mutación en PDE6B como la causa de la CSNB autosómica dominante. <sup>(20)</sup> De manera similar, se han utilizado muchas familias para descifrar las causas genéticas de la CSNB ligada al cromosoma X, utilizando mapeo fino y discriminación clínica, basándose en electrofisiología, dos locus distintos, CSNB2 y CSNB2 fueron identificados. <sup>(20)</sup> Posteriormente se clonaron dos genes candidatos que estaban presentes en la región vinculada, y se logró confirmar la causa genética de CSNB2 (CACNA1F) y CSNB1 (NYX). <sup>(20)</sup>

Los genes candidatos sugeridos por estudios funcionales o modelos animales han llevado a identificar 11 genes subyacentes a este trastorno: RHO, GNAT1, SAG, GRK1, RLBP1, RDH5 y RPE65, los cuales tienen un rol importante en la cascada de fototransducción de los bastones o en reciclaje del retinoide del EPR. <sup>(20)</sup> Recientemente por medio de WES se lograron identificar dos genes subyacentes a la cCSNB, el gen GPR179 y LRIT3. <sup>(20)</sup>

### **3.2 Modo de herencia y mutaciones en CSNB**

Hasta la fecha actual se han identificado más de 360 mutaciones diferentes en los 17 genes conocidos asociados a la CSNB. <sup>(16, 20)</sup> En una publicación de Zeitz et al, en la cual se investigaron más de 300 casos indexados, la mayoría tenían un ERG tipo Schubert-Bornschein, con patrones de herencia ligados al cromosoma X o autosómico recesivo con fenotipos CSNB completos o incompletos, y con una apariencia del fondo de ojo normal. <sup>(20)</sup> Se realizó una recopilación de datos donde se asociaron 70 diferentes mutaciones con defectos genéticos que afectan la cascada de la fototransducción y conllevan a la CSNB de tipo Riggs (RHO = 4, GNAT1 = 3, PDE6B = 2, SLC24A1 = 1), o a la CSNB afectando el reciclaje del retinoide con anomalías en el fondo de ojo como en la OD (SAG = 6 y GRK1 = 9) y a FA (RDH5 = 40, RLBP1 = 3 y RPE65 = 2). <sup>(20)</sup> De forma similar se han identificado 294 mutaciones distintas en los defectos genéticos que afectan la señalización desde los fotorreceptores hacia las células bipolares, de las cuales 133 ocurrieron en casos con icCSNB (CACNA1F = 126, CABP4 = 5 y CACNA2D4 = 2) y 161 casos con cCSNB (NYX = 69, GRM6 = 22, TRPM1 = 51, GPR179 = 14 y LRIT3 = 5). <sup>(20)</sup> Al tomar en cuenta las mutaciones fundadoras y las recurrentes, se describieron más de 670 alelos afectados los cuales establecieron la siguiente prevalencia para CSNB: RHO ≥ GNAT1 > PDE6B ≥ SLC24A1 en las que presentan ERG tipo Riggs, RDH5 > SAG > GRK1 > RLBP1 > RPE65 en casos con anomalías en el fondo, CACNA1F > CABP4 > CACNA2D4 en casos con icCSNB y NYX > TRPM1 > GRM6 > GPR179 > LRIT3 en casos con cCSNB. <sup>(12, 20)</sup> El espectro de mutaciones comprende para la mayoría de los defectos genéticos implicados en CSNB, mutaciones de truncamiento, mutación con cambio de sentido “missense” y mutaciones en el sitio de corte y empalme “splicing”. <sup>(20)</sup> Sin embargo, hay que recalcar que la CSNB autosómica dominante se limita principalmente a mutaciones de cambio de sentido “missense”. De manera similar los pacientes con cCSNB con mutaciones NYX albergan principalmente mutaciones “missense”. <sup>(20)</sup>

Estimaciones recientes sugieren que aproximadamente 20% de los pacientes con CSNB tienen una base genética desconocida para la enfermedad. <sup>(8)</sup>

### 3.3 Diagnóstico molecular

Las pruebas moleculares en los pacientes con CSNB son importantes para realizar el asesoramiento genético de las familias afectadas y para diferenciarlas con respecto a las distrofias retinianas progresivas que presentan características fenotípicas similares. <sup>(20)</sup> Por ejemplo, la ceguera nocturna es el síntoma de presentación más común de la retinitis pigmentosa, la cual es una distrofia progresiva de conos y bastones, y puede manifestarse inicialmente con una apariencia del fondo de ojo normal o casi normal. <sup>(20)</sup> La confirmación molecular del diagnóstico de CSNB facilita el asesoramiento y manejo, excluye la posibilidad de una progresión significativa y es esencial para identificar candidatos susceptibles de posibles intervenciones terapéuticas futuras. <sup>(20)</sup> Aunque la CSNB es un grupo heterogéneo de trastornos, un examen clínico detallado es un paso útil hacia la secuenciación genética específica para identificar mutaciones causantes de enfermedad. Es posible establecer una correlación precisa entre fenotipo/genotipo principalmente cuando hay casos con anomalías del fondo de ojo como en la OD y FA. <sup>(20)</sup> Los pacientes con CSNB autosómica recesiva y que presentan un fenotipo sugestivo de la OD deben ser tamizados para mutaciones en GRK1 y SAG, mientras que los pacientes con FA, el tamizaje se debe dirigir hacia RDH5. <sup>(20)</sup> Hasta la fecha, la mayoría de las mutaciones que conllevan al fenotipo de Schubert-Bornschein se han identificado en CACNA1F y NYX, aunque la mayoría de los casos de CSNB recopilados recientemente revelan una herencia ligada al cromosoma X. <sup>(20)</sup> Un enfoque eficiente sería el detectar CACNA1F o NYX en pacientes masculinos dependiendo del fenotipo, independientemente de si hay evidencia de herencia ligada a X. Las mujeres y pacientes masculinos excluidos con icCSNB podrían ser tamizados para CABP4 y CACNA2D4, especialmente si presentan alta hipermetropía y fotofobia, y otros casos de cCSNB examinados para detectar defectos en TRPM1, GRM6, GPR179 y LRIT3. <sup>(20)</sup> Para los casos con fenotipo de Schubert-Bornschein con la ausencia de datos clínicos precisos, se ha sugerido el siguiente enfoque de tamizaje: NYX > CACNA1F > TRPM1 > GRM6 > GPR179 > CABP4 > LRIT3 > CACNA2D4. <sup>(20)</sup> Los casos que terminan siendo excluidos podrían investigarse mediante WES o por medio de secuenciación del genoma completo (WGS) para identificar nuevos defectos genéticos subyacentes a la CSNB. <sup>(20)</sup> Cuando se ha establecido un patrón de herencia autosómica dominante o autosómica recesiva, se deben tamizar los defectos genéticos más prevalentes: RHO > GNAT1 > PDE6B > y GNAT1 ≥ SLC24A1 respectivamente. <sup>(20)</sup> La secuenciación (método de terminación de cadena) se considera el “gold standard” para la secuenciación genética específica con el fin de identificar la mutación causante de la enfermedad. <sup>(20)</sup>

#### 4. Mecanismos de la enfermedad CSNB

##### 4.1 Moléculas importantes en la cascada de la fototransducción y en el reciclaje de retinoides (RHO, GNAT1, PDE6B, SLC24A1, RPE65, RLBP1, GRK y SAG)

Varias formas de CSNB son causadas por mutaciones que afectan moléculas de la cascada de fototransducción o del reciclaje de retinoides. <sup>(20)</sup> La rodopsina (RHO) es un receptor acoplado a 7 proteínas G transmembrana, representa el pigmento sensible a la luz de los fotorreceptores de los bastones, que consiste en el 11 – cis – aldehído de la vitamina A (11 – cis – retinal) unido covalentemente a la opsina. Tras la absorción de un fotón por los bastones, el cromóforo se convierte en su isómero *all – trans* y subsecuentemente RHO se transforma en RHO activada (RHO\*). <sup>(20)</sup> La RHO activada se une a la subunidad  $\alpha$  de la proteína G transducina (GNAT1), que a su vez se une a la subunidad  $\gamma$  de la fosfodiesterasa-6 (PDE6). Debido a la unión de la subunidad de la PDE6 $\gamma$  con la forma activada de la transducina, la subunidad catalítica  $\alpha\beta$  de la PDE6 se activa. La PDE6 activada posteriormente disminuye los niveles citoplasmáticos de guanosina 3', 5'-monofosfato cíclico (cGMP); cerrando así los canales catiónicos activados por cGMP en la membrana plasmática de los bastones. <sup>(20)</sup> En la oscuridad, los iones sodio y calcio entran en los segmentos externos de los conos y bastones a través de canales abiertos por cGMP, y salen de ellos a través de canales intercambiadores de sodio/calcio – potasio (NCKXs). La salida de los iones se encuentra combinada con un gradiente de sodio hacia dentro y un gradiente de potasio hacia fuera. <sup>(20)</sup> En respuesta a la luz, los canales catiónicos activados por cGMP se cierran, resultando en una reducción de la concentración de calcio dentro de la célula fotorreceptora debido al cierre del canal con persistencia de la función de la bomba intercambiadora. <sup>(20)</sup> En los bastones, se cree que el gen SLC24A1 codifica para el NCKX del fotorreceptor. <sup>(20)</sup> Durante la recuperación de la fotorepuesta, el GNAT1 es desactivado mediante hidrólisis del GTP que se encuentra unido, permitiendo a la subunidad PDE6 $\gamma$  re inhibir rápidamente a la subunidad catalítica  $\alpha\beta$  de la PDE6. <sup>(20)</sup> La finalización de la cascada de fototransducción se produce mediante fosforilación del RHO por medio de la rodopsina quinasa (GRK1) y la subsecuente unión a la arrestina (SAG), lo que previene aún más la unión de GNAT1 por RHO. <sup>(20)</sup> La unión de SAG con el complejo RHO fosforilado permite al RHO intercambiar el *all – trans* retinal blanqueado en 11 – cis – retinal, activando así al RHO de nuevo al absorber otro fotón. Además, la 11 – cis – retinol deshidrogenasa (RDH5), la cual se expresa principalmente en el EPR, cataliza la conversión de 11 – cis – retinol a 11 – cis – retinal. <sup>(20)</sup> El RPE65 representa la isomerasa que cataliza la reacción que convierte el *all – trans* – retinol a 11 – cis – retinol. El 11 – cis – retinal (el cual es hidrofóbico) se transporta

acompañado hacia la membrana plasmática del EPR por medio de la proteína celular de unión al retinaldehído (RLBP1).<sup>(20)</sup>

El RHO representa un gen con 5 exones y codifica para una proteína con 348 aminoácidos. Los estudios in vitro de las 4 mutaciones de RHO asociadas a la CSNB (p.Gly90ASP, p.Thr94Ile, p.Ala292Glu y p.Ala295Val) revelaron que en las formas alteradas de la rodopsina faltan puentes salinos naturales, por lo tanto las proteínas mutantes entonces se mantienen en su estado activo. Consecuentemente, los fotorreceptores de los bastones son activados sin luz, lo cual resulta en una desensibilización con posterior reducción de la foto respuesta llevando a ceguera nocturna.<sup>(20)</sup>

El GNAT1 representa un gen con 9 exones y codifica para una proteína con 350 aminoácidos que contiene 4 sitios de unión para el GTP. En la CSNB cuando ocurre la mutación de tipo sustitución de p.Gly38Asp que sucede en GNAT1 se genera un defecto en la función efectora. Entonces el GNAT1 activado no logra unirse a la subunidad PDE6 $\gamma$  para activar la PDE6.<sup>(20)</sup> Así, a diferencia de la CSNB causada por la activación constitutiva de la cascada visual por mutaciones en la rodopsina, esta mutación GNAT1 produce una disminución de la señalización visual debido a la pérdida de la función efectora de la transducina.<sup>(20)</sup>

El PDE6B es un gen con 22 exones que codifican para una proteína con 854 aminoácidos y contiene 2 dominios de fosfodiesterasas específicas de cGMP, adenilil ciclasa y FhIA (GAF-A y GAF-B).<sup>(20)</sup> Se han realizado estudios acerca del mecanismo patogénico que involucra la mutación de sustitución de p.His258Asn en PDE6B.<sup>(20)</sup> Esta proteína mutante aún así puede unirse directamente al cGMP, pero la unión de las subunidades  $\gamma$  e inhibidoras disminuye. Por lo tanto, la afinidad reducida de las subunidades  $\gamma$  estimula constitutivamente la PDE6 y desensibiliza los bastones, similar al mecanismo patogénico observado en los pacientes con CSNB que presentan mutaciones RHO.<sup>(20)</sup>

SLC24A1 es un gen grande con 10 exones y codifica para una proteína con 1099 aminoácidos, la cual forma un intercambiador de iones sodio y potasio, y se encuentra presente en la membrana plasmática de los segmentos externos de los bastones.<sup>(16, 20)</sup> Este intercambiador NCKX es importante porque durante condiciones de oscuridad, se abren canales mediados por GMPc y generan un influjo de cationes, incluyendo el calcio (“corriente oscura”) dentro de la célula. El SLC24A1 balancea estas corrientes de calcio intercambiando un ion de calcio contra 4 sodios y 1 potasio. La iluminación y la activación de la cascada de la fototransducción cierra los canales de GMPc, llevando a una disminución del calcio intracelular. Finalmente, esta disminución de la concentración de calcio intracelular activa una retroalimentación negativa que resulta en la

terminación de la fototransducción y subsecuentemente en la reapertura de canales de GMPc. <sup>(16)</sup> Hasta la fecha actual se ha encontrado solo una mutación homocigota SLCA24A1 (c.1613\_1614del, p.Phe538Cysfs\*23) implicada en la CSNB autosómica recesiva y se encuentra en la cuarta región transmembrana, en el primero de dos dominios de intercambio iónico. <sup>(20)</sup> Se cree que la mutación conduce a una desintegración sin sentido “nonsense” del ARNm o a un NCKX modificado carente de un dominio de unión de cationes y transportadores. La pérdida completa o inclusive parcial de SLC24A1 puede resultar en niveles de concentración anormales de calcio intracelular pudiendo interferir con la función correcta de los fotorreceptores de los bastones. <sup>(20)</sup> Dependiendo del sitio de mutación este gen podría estar implicado tanto en CSNB como en retinitis pigmentaria (RP). <sup>(20)</sup> El RDH5 contiene 5 exones, codificando para una proteína con 318 aminoácidos. Está implicado en FA y se expresa en el EPR, donde está involucrado en el reciclaje de rodopsina catalizando la conversión de 11 – cis – retinol a 11 – cis – retinal. <sup>(20)</sup>

El RLBP1 representa un gen con 9 exones y codifica para una proteína con 317 aminoácidos, el RPE65 representa un gen con 14 exones y codifica para una proteína con 533 aminoácidos. <sup>(20)</sup> Se cree que RPE65, RDH5 y RLBP1 interactúan en el ciclo del retinoide del EPR, lo cual podría explicar las similitudes fenotípicas en dichos casos. <sup>(20)</sup>

El gen GRK1 con 7 exones que codifica para 563 aminoácidos y el SAG, con 16 exones que codifica para 405 aminoácidos, los cuales se encuentran mutados en la OD codifican proteínas fotorreceptoras implicadas en la recuperación después de la fotoactivación. <sup>(20)</sup> En experimentos in vitro se logró demostrar que una delección en el exón 5 de GRK1 suprime su actividad enzimática. Se sugirió que la falta de fosforilación y unión de SAG a la forma activada de RHO conduce a una reducción de la recuperación de la forma inactivada de RHO. <sup>(20)</sup> Cada molécula RHO fotoactivada se mantiene activa hasta el momento que se pierde su unión con el all – trans – retinal fotoisomerizado. Siendo así el GRK1 y SAG necesarios para la desactivación normal del RHO. <sup>(20)</sup>

#### **4.2 Moléculas importantes para la liberación de glutamato (CACNA1F, CABP4 y CACNA2D4)**

Las mutaciones de CACNA1F, CABP4 y CACNA2D4 en la icCSNB o las distrofias de conos/conos-bastones codifican para proteínas que poseen un rol de regulación a la baja en la cascada de fototransducción, transmitiendo señales de los fotorreceptores hacia las células bipolares adyacentes. <sup>(20)</sup> El CACNA1F codifica para la subunidad  $\alpha 1$  (CACNA1F, Cav1.4) de un canal de calcio tipo L voltaje dependiente (VDCCs), el cual se localiza principalmente en los fotorreceptores de los

conos/bastones, y media la liberación de neurotransmisores bajo condiciones escotópicas. <sup>(12, 20)</sup> Esta subunidad es parte de un complejo proteico heteromultimérico que consiste en la subunidad  $\alpha 1$  la cual forma los poros que transportan el influjo de calcio a través de la membrana sináptica, y las subunidades  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\alpha 2\delta$  son moléculas auxiliares. La subunidad  $\alpha 1$  imparte la mayoría de las propiedades conductoras del canal, mientras que las subunidades auxiliares modulan las corrientes de calcio y la activación/desactivación de los canales. <sup>(20)</sup> El influjo de calcio a través de los canales Cav1.4 desencadena la liberación continua de glutamato desde la sinapsis de los fotorreceptores en la oscuridad hacia las dendritas de las células bipolares ON, las cuales expresan una alta afinidad por este neurotransmisor. <sup>(20)</sup>

El CACNA1F representa un gen grande con 48 exones que codifica para 1966 aminoácidos. La mayoría de las 126 mutaciones distintas identificadas hasta este momento corresponden a mutaciones sin sentido “nonsense”, por desfase “frameshift” o con cambio de sentido “missense”. <sup>(20)</sup> Las mutaciones se heredan de forma recesiva ligada a X y afectan las células bipolares ON y OFF. <sup>(12, 20)</sup> El mecanismo patogénico para las mutaciones sin sentido y las mutaciones de desfase consiste en que truncan la subunidad  $\alpha 1$  del canal. <sup>(20)</sup>

El CABP4 representa un gen con 6 exones que codifica para una proteína con 275 aminoácidos. Hasta la fecha se han identificado 5 enfermedades causantes de mutaciones. En análisis sanguíneos de dos pacientes portadores de mutaciones heterocigotas (c.370C>T; p.Arg124Cys and c.800\_801delAG; p.Glu267Valfs\*92) u homocigotas (c.800\_801delAG; p.Glu267Valfs\*92) se determinó que podrían conducir a una disminución de la densidad de canales. <sup>(20)</sup>

El CACNA2D4 representa un gen grande con 38 exones que codifican para una proteína de 1137 aminoácidos. La mutación sin sentido “nonsense” (c.2406C>A;p.Tyr802\*) identificada en el CACNA2D4 es la que conduce a daño. <sup>(20)</sup>

En resumen, mutaciones en CACNA1F, CABP4 y CACNA2D4 pueden asociarse con pérdida o ganancia funcional con genes insuficientemente expresados, lo que puede dar como resultado una actividad alterada del canal Cav1.4. <sup>(20)</sup> Esto en conjunto altera la liberación continua de glutamato desde la sinapsis de los fotorreceptores hacia las células bipolares, dando como resultado fenotipos de distrofia de conos, conos-bastones o icCSNB. <sup>(20)</sup>

### **4.3 Moléculas importantes para la señalización inducida por glutamato desde los fotorreceptores hacia las células bipolares ON (GRM6, GPR179, NYX, TRPM1, LRIT3)**

Durante la oscuridad los fotorreceptores están liberando continuamente glutamato, el cual se une a GRM6, el receptor 6 metabotrópico acoplado a siete proteínas G transmembrana (mGluR6), que activa a la subunidad alfa de una proteína G – heterotrimérica ( $G\alpha$ ).<sup>(20)</sup> Esto lleva al cierre de un canal iónico no selectivo, TRPM1.<sup>(20)</sup> La  $G\alpha$  es inactivada por la subunidad  $\beta$  de esta proteína G,  $\beta 5$  y por un complejo activador de GTPasa (GAP).<sup>(20)</sup> Después de recibir estímulo de luz, el canal TRPM1 se abre, llevando a la despolarización de las células bipolares ON, las cuales son responsables de generar la onda b del ERG.<sup>(20)</sup> El LRIT3 y NYX son importantes para la correcta localización de TRPM1 en las puntas dendríticas de las células bipolares ON.<sup>(20)</sup>

GRM6 representa un gen con 10 exones y codifica la proteína del receptor metabotrópico de glutamato 6 con 877 aminoácidos en las células bipolares y es heredado en un patrón autosómico recesivo.<sup>(20)</sup> Hasta la fecha se han identificado 22 mutaciones de tipo sin sentido “nonsense”, por desfase “frameshift” y con cambio de sentido “missense” en GRM6.<sup>(20)</sup> Para las mutaciones “nonsense” y “frameshift” el mecanismo patológico subyacente se debe a una pérdida de la función del receptor debido a descomposición del ARNm, o a un receptor no funcional.<sup>(20)</sup>

El GPR179 representa a un gen grande con 11 exones que codifican para un receptor acoplado a una proteína G huérfana con 2367 aminoácidos.<sup>(20)</sup> Hasta la fecha se conocen 14 mutaciones distintas de “nonsense”, “missense”, “frameshift” y en el corte y empalme “splicing”.<sup>(20)</sup> Similar que para GRM6, las mutaciones “nonsense” y “frameshift” conducen a la pérdida de la función del receptor huérfano por medio de una descomposición del ARNm.<sup>(20)</sup> La pérdida de la proteína GPR179 en la membrana parece ser el mecanismo patogénico subyacente que conduce a la cCSNB.<sup>(20)</sup>

El TRPM1 representa un gen grande con 27 exones que codifica para canales de membrana conductores de iones con 1642 aminoácidos, responsables de la despolarización de las células bipolares ON ante estímulos luminosos.<sup>(12, 20)</sup> Se han descubierto 51 mutaciones distintas de tipo “nonsense”, “frameshift”, “missense”, “splicing” y microdeleciones.<sup>(20)</sup> Estudios han demostrado que dos mutaciones en el sitio de empalme, c.18-3C>T y c.1023 + 3\_6delAAGT, conducen a una producción anormal de proteínas, lo que sugiere que estos alelos mutantes TRPM1 generan una pérdida de función.<sup>(20)</sup>

El NYX representa un gen pequeño con 2 exones que codifica para la nictalopina, una proteína que contiene 11 repeticiones ricas en leucina (LRR).<sup>(20)</sup> Hasta la fecha se han encontrado 69 diferentes

tipos de mutaciones “missense”, “nonsense”, “frameshift”, inserciones “in frame”, deleciones “in frame” o microdeleciones en el NYX asociadas con la forma completa de CSNB. <sup>(20)</sup> El 75% son mutaciones “missense” que afectan los aminoácidos en el núcleo de las LRR. <sup>(20)</sup> Las LRR median en interacciones entre proteínas. Estudios in vitro recientes han mostrado que NYX y TRPM1 interactúan entre ellos, y que adicionalmente el NYX interactúa con GRM6. <sup>(20)</sup> El GRM6 y NYX son indispensables para la localización correcta de los canales TRPM1 en las sinapsis. <sup>(12, 20)</sup>

LRIT3 representa un gen pequeño con 4 exones que codifican para una repetición rica en leucina (LRR), un dominio similar a la inmunoglobulina y un dominio transmembrana que contiene el precursor de la proteína 3 con 679 aminoácidos. <sup>(20)</sup> Hasta la fecha se han descubierto 5 mutaciones “nonsense”, “frameshift” y “missense”. <sup>(20)</sup> Se ha sugerido que LRIT3 podría ser una molécula que interactúa con complejos de andamiaje intracelular para movilizar el TRPM1 a las puntas dendríticas de las células bipolares. <sup>(20)</sup>

## 5. Resumen

Uno de los primeros pasos y más importantes a realizar en la investigación genética de la CSNB es caracterizar de forma adecuada el fenotipo. <sup>(20)</sup> Un ERG de tipo “Riggs” (marcada reducción de la onda a del ERG escotópico) debe impulsar para la investigación de moléculas y nuevas mutaciones que afectan la fototransducción o el reciclaje de retinoides, mientras que un ERG de tipo “Schubert-Bornschein” (ERG escotópico con onda a normal y onda b reducida) sugiere disfunción post transducción. <sup>(15, 20)</sup>

Existen correlaciones genotípicas-fenotípicas ya establecidas, y con la secuenciación de Sanger y la secuenciación paralela se pueden ofrecer medios más eficientes para determinar un diagnóstico molecular.

De forma reciente, la aparición de técnicas de secuenciación paralela masiva ha proporcionado la detección de mutaciones de forma rápida e imparcial.

Mutaciones causantes de cCSNB pueden localizarse en las puntas de las dendritas de las células bipolares ON, codificando otras proteínas con un rol en la transmisión de señales post sinápticas. Se ha observado que las mutaciones que causan icCSNB (asociada con una onda a conservada del ERG y anomalías del ERG de conos con onda electronegativa) pueden ocurrir en los genes que juegan un rol importante en el ensamblaje de un canal de calcio funcional. La variabilidad

fenotípica causada por mutaciones genéticas que influyen las corrientes de calcio puede depender de la localización de la mutación dentro de los genes. Los canales pueden estar alterados por una reducción de la cantidad de las proteínas, por alteración de la capacidad de unión con otras proteínas formadoras de canales, o por alteración de la actividad reguladora.

## **6. Perspectivas a futuro**

El fenotipo y genotipo precisos establecen el diagnóstico de la CSNB y ayudan al asesoramiento genético y al tratamiento de este. Dicha información será fundamental para desarrollar intervenciones. <sup>(20)</sup>

Se puede visualizar la terapia génica a futuro ayudando a restaurar la función visual en pacientes con pérdida prevista por específicas mutaciones proteicas. <sup>(20)</sup> Existen varios enfoques de terapias génicas para las enfermedades hereditarias de la retina, utilizando vectores virales Adeno-asociados, aumento génico mediado por Lentivirus o edición de genes. <sup>(12)</sup>

Actualmente los ensayos de terapia génica (ejemplo, RPE65 en LCA, ABCA4 en la enfermedad de Stargardt, MYO7A en Usher tipo 1 o CHM en coroidoremia) se centran en la expresión de los fotorreceptores. La mayoría de las terapias génicas con CSNB requerirán dirigirse a las células bipolares, lo cual es técnicamente desafiante. <sup>(20)</sup> La CSNB podría representarse como un candidato atractivo para la terapia génica dada su naturaleza “estacionaria” y la preservación de la integridad estructural retiniana, pero actualmente los estudios son limitados. <sup>(10)</sup>

## Bibliografías

- 1) American Academy of Ophthalmology. (2019). *Basic and Clinical Science Course, Section 12: Retina and Vitreous*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology.
- 2) Bez Batti Angulski, A., Hosny, N., Cohen, H., Martin, A. A., Hahn, D., Bauer, J., & Metzger, J. M. (2023). Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. *Front Physiol*, 14, 1183101. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1183101>
- 3) Bergmann, C. (2018). Genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease and its differential diagnoses. *Frontiers in pediatrics*, pp. 5, 221.
- 4) Calafell, F., & Larmuseau, M. H. (2017). The Y chromosome, as the most popular marker in genetic genealogy benefits interdisciplinary research. *Human genetics*, 136, 559-573.
- 5) De Silva, S. R., Arno, G., Robson, A. G., Fakin, A., Pontikos, N., Mohamed, M. D., Bird, A. C., Moore, A. T., Michaelides, M., & Webster, A. R. (2021). The X-linked retinopathies: physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features, and novel therapies. *Progress in retinal and eye research*, p. 82, 100898.
- 6) Farinha, C. M., & Callebaut, I. (2022). Molecular mechanisms of cystic Fibrosis - how mutations lead to misfunction and guide therapy. *Biosci Rep*, 42(7). <https://doi.org/10.1042/bsr20212006>
- 7) Fire, M., Chesney, T., & Elovici, Y. (2014). Quantitative Analysis of Genealogy Using Digitised Family Trees. *arXiv preprint arXiv:1408.5571*.
- 8) Godara, P., Cooper, R. F., Sergouniotis, P. I., Diederichs, M. A., Streb, M. R., Genead, M. A., & Carroll, J. (2012). Assessing retinal structure in complete congenital stationary night blindness and Oguchi disease. *American Journal of Ophthalmology*, 154(6), 987–1001.e1.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.06.003>
- 9) Inusa, B. P. D., Hsu, L. L., Kohli, N., Patel, A., Ominu-Evbota, K., Anie, K. A., & Atoyebi, W. (2019). Sickle Cell Disease-Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. *Int J Neonatal Screen*, 5(2), 20. <https://doi.org/10.3390/ijns5020020>
- 10) Katta, M., de Guimaraes, T. A. C., Fujinami-Yokokawa, Y., Fujinami, K., Georgiou, M., Mahroo, O. A., Webster, A. R., & Michaelides, M. (2024). Congenital stationary night blindness: Structure, function and genotype-phenotype correlations in a cohort of 122 patients. *Ophthalmology Retina*. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2024.03.017>

- 11) Kaplanis, J., Gordon, A., Shor, T., Weissbrod, O., Geiger, D., Wahl, M., Gershovits, M., Markus, B., Sheikh, M., & Gymrek, M. (2018). Quantitative analysis of population-scale family trees with millions of relatives. *Science*, *360*(6385), 171-175.
- 12) Kim, A. H., Liu, P. K., Chang, Y. H., Kang, E. Y. C., Wang, H. H., Chen, N., Tseng, Y. J., Seo, G. H., Lee, H., Liu, L., Chao, A. N., Chen, K. J., Hwang, Y. S., Wu, W. C., Lai, C. C., Tsang, S. H., Hsiao, M. C., & Wang, N. K. (2022). Congenital stationary night blindness: Clinical and genetic features. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(23), 14965. <https://doi.org/10.3390/ijms232314965>
- 13) Malmi, E., Rasa, M., & Gionis, A. (2017). AncestryAI: A tool for exploring computationally inferred family trees. Proceedings of the 26th International Conference on World Wide Web Companion
- 14) Mathieson, I., & Scally, A. (2020). What is ancestry? *PLoS genetics*, *16*(3), e1008624.
- 15) Miraldi Utz, V., Pfeifer, W., Longmuir, S. Q., Olson, R. J., Wang, K., & Drack, A. V. (2018). Presentation of TRPM1-associated congenital stationary night blindness in children. *JAMA Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.0193>
- 16) Neuillé, M., Malaichamy, S., Vadalà, M., Michiels, C., Condroyer, C., Sachidanandam, R., Srilekha, S., Arokiasamy, T., Letexier, M., Démontant, V., Sahel, J.-A., Sen, P., Audo, I., Soumitra, N., & Zeitz, C. (2016). Next-generation sequencing confirms the implication of SLC24A1 in autosomal-recessive congenital stationary night blindness. *Clinical Genetics*, *89*(6), 690-699. <https://doi.org/10.1111/cge.12746>
- 17) Scanga, H. L., Liasis, A., Pihlblad, M. S., & Nischal, K. K. (2021). NYX-related congenital stationary night blindness in two siblings due to probable maternal germline mosaicism. *Ophthalmic Genetics*, *42*(5), 588-592. <https://doi.org/10.1080/13816810.2021.1941129>
- 18) Wallace, D. C. (2007). Why do we still have a maternally inherited mitochondrial DNA? Insights from evolutionary medicine. *Annu. Rev. Biochem.*, pp. 76, 781–821.
- 19) Katta, M., de Guimaraes, T. A. C., Fujinami-Yokokawa, Y., Fujinami, K., Georgiou, M., Mahroo, O. A., Webster, A. R., & Michaelides, M. (2024). Congenital stationary night blindness: Structure, function and genotype-phenotype correlations in a cohort of 122 patients. *Ophthalmology Retina*. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2024.03.017>
- 20) Zeitz, C., Robson, A. G., & Audo, I. (2015). Congenital stationary night blindness: An analysis and update of genotype–phenotype correlations and pathogenic mechanisms. *Progress in Retinal and Eye Research*, *45*, 58-110. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.09.001>