

LOURDES SOLOZABAL ETA AITZIBER MENDIZABAL
Ondarroako BHI

FRAN OLEA ETA AMAIA ELGEZABAL
Koroideremiak Kaltetutakoan Elkartea

JON ZARATE
Farmazia Fakultatea, UPV/EHU

ZELULAK ERE POSTA-BULEGOAK DAUZKA BARRUAN: KOROIDEREMIA

2014. urteko urtarrilean hasi ginen, Olentzerori agindu genion bezala, Koroideremiak Kaltetutakoan Elkartekoak CHM, 1 motako Rab Escort Proteina (REP1), Rab27a, RabGTPasa edo prenilazioa zer diren jende gehiagok jakin dezan ahaleginetan. Koroideremia 50.000 biztanletik batek pairatzen duen gaixotasun genetikoa da. Koroideremian, Rep1 proteinaren genea, CHM deritzona, kaltetuta dago mutazio baten ondorioz. Hori dela eta, gaixoek ez dute Rep1 proteina funtzionalik sintetizatzen. CHM genea X kromosoma sexualean dagoenez eta izaera azpirakorra duenez, koroideremia gehienbat gizonezkoek pairatzen dute, nahiz eta emakume banaka batzuei ere erasaten dien. CHM mutatia dutenen begietan sumatzen dira kalte nagusiak, erretinan bertan eta, izenak berak esaten duen bezala, koroidean. Nabaria izaten da begiaren sakoneko irudiak erakusten duen erretinako ehunen endekapena. Koroideremian, koroidea eta erretina begi-globoaren ingurutik hasi eta fobearuntz endekatzen dira, eta noranzko berean sortzen da itsutasuna, kanpotik barrura, tunel-efektuaren patroiarri jarraituz. Aldi berean gaixoek argiarekiko sentikortasuna galtzen dute, eta iluntasun apur bat dagoenean ikusteko arazoak izaten dituzte, gaueko itsutasuna deritzo horri.



IRUDIA: KAIET BENGOETXEA; PALINDROMOA: WWW.ZERORAJASOA.COM

Rab Geranilgeranil transferasa (RGGTasa) entzima bat da, beste edozein entzima bezalakoa, izaera proteikoa duena, gune aktiboa, eta abar. Zer da, orduan, artikulua hontan aipatzeko besteko garrantzia ematen dion hori?

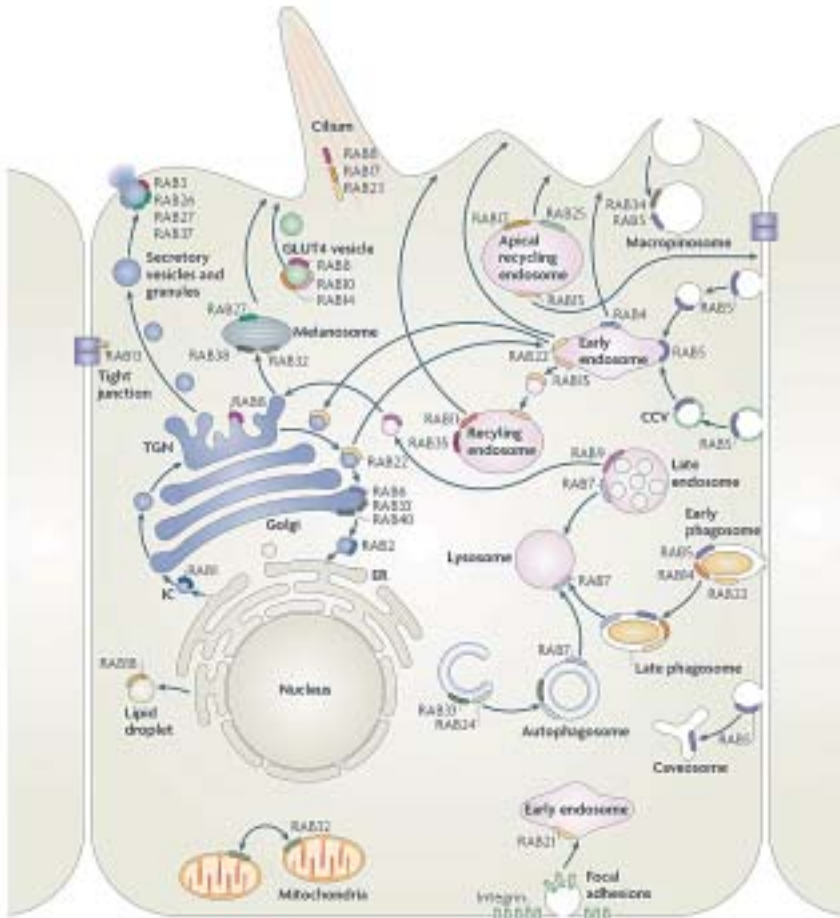
Zelularen barrura begiratzen badugu, hainbat molekula ikusten ditugu handik hona noraezean bezala. Batzuk zitoeskele-

toari lotuta doaz; besteak, postako gutunak izango balira bezala, mintzez inguratutako xixkuetan garraiatzen dira, beren bidea aurkitzen duten arte. Xixkuen bidezko garraio mota hori, zelula eukariotoaren konpartimentu desberdinen artean egiten da, hala nola Golgi aparatua, sare endoplasmati-koaren, bakuoloen, melanozitoen eta kanpoko mintzaren artean.

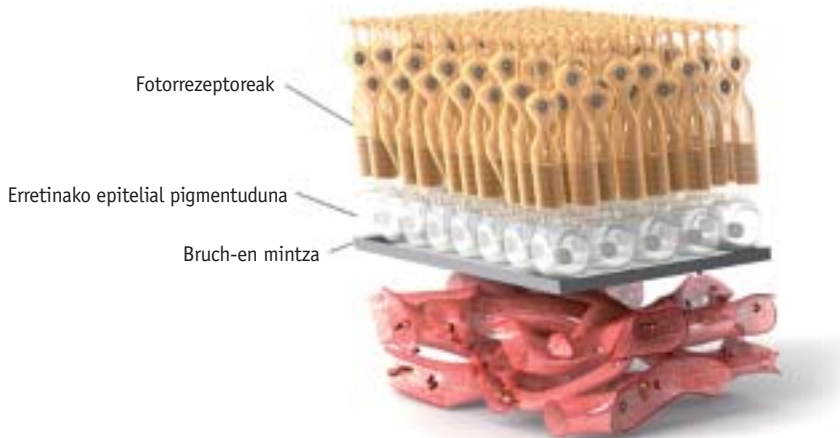
Baina nola dakite xixkuok nora joan behar duten? Zeinek jartzen die helbidea eta zigilua gutun-azalei? Bada, horretarako, **Rab proteinak (Rab GTPasak)** ditugu, kate polipeptidiko bakarreko proteina txikiak. Rab proteinek markatutako helbidea aktiboa izatea GTP(on)-GDP(off) egoeraren menpe dago. 60 Rab desberdin baino gehiago daude, bakoitza zenbaki batez identifikatzen da, eta zelularen hizkuntzan bakoitzak helbide desberdin bat adierazten du. Rab 27a-k, adibidez, melanozitoak markatzen ditu. Beraz, zelularen konpartimentuen artean egiten den garraiorako besikula bat eratzten denean, Rab proteina bat lotu behar zaio nora garraiatua izan behar duen jakiteko. Rab proteina hidrofoboa denez, besikularen mintzaren alde hidrofoboari ainguratzen zaio. Hor egiten du bere lana RGGTasa entzimak, gutun-azalei helbide zuzena itsasten die, bakoitza dagokion lekura joan dadin eta dagokion funtzioa zuzen bete dezan. Beste era batera esanda, RGGTasa entzima proteinen prenilazioan da espezialista, eta RabGTPasak prenilatzen ditu. Prenilazioa edo geranilgeranilazioa deritzo geranilgeranil taldea proteinei lotzeari, hau da, alde karboxilo terminaleko zisteina aminoazidoari. 20 karbonoko isoprenoide horrek, RGGTasa-k, berez disolbagarria den Rab proteinen izaera aldatzen du. Rab proteina hidrofiloari isats hidrofobo bi lotzen dizkio, mintzaren geruza bikoitzaren barnealdean ainguratu dadin.

RGGTasa-ri Rep1(Rab escort protein 1) proteina txaperoiak lagunduko dio gutun-azalei helbide zuzena itsasten. Rep1 txaperoiak Rab proteina bildu eta moldatuko du, RGGTasa entzimak bere lana egin eta Rab proteina mintzean itsatsita geratu arte. Rep2 txaperoia ere badaukagu; horrek Rep1-en lan berdintua egiten du, baina, entzimarekiko afinitate txikiagoa duenez, ez da gai Rep1-en lan berdina egiteko. Nolanahi ere, behar-beharrezkoak ditugu Rep proteinak; izan ere, halakorik ez badago edo haietan kalteak jasanez gero, Rab proteinak eta besikulak pilatu egiten dira zitosoan. Ondorioz, exozitosiaren menpe dauden zenbait funtzio bete barik geratzen dira.

Aurrerago aipatu bezala, Rep eta Rab proteinen mekanismoaren gabeziak eragindako ondorioak larriak dira koroideremian, adibidez, itsutasuna. Hala ere, itsutasuna zergatik garatzen den hobeki ulertzeko, hobeto azaldu behar da mekanismo molekularra. Rep1 behar-beharrezkoa da koroideko zeluletan Rab27a proteina prenilatzeko. Koroideremia duten gaixoen begietako zelulen zitoplasman Rab27a prenilatu gabe dagoenez, melanozitoak markatzailerik gabe geratzen dira. Gabezia horrek arazo nagusi bi eragiten ditu. Alde



60 Rab proteina baino gehiago daude, eta zelula barneko hamaika prozesutan parte hartzen dute. IRUDIA: H. STENMARK/OSLOKO UNIBERTSITATE OSPITALEA.



IRUDIA: ADINARI LOTURIKO MAKULAREN ENDAKAPENAREN ZIENTZIA/WWW.SCIENCEOFAMD.ORG



batetik, ez da gertatzen koroidearen mantentze-funtziorako behar-beharrezkoa den hondakinen exozitosia, eta zelulak hil egiten dira toxikotasun-maila altua dela eta. Bestetik, modu egokian eraturako melanozitoek ezin dutenez melanina jariatu, erretina babes optikorik gabe geratzen da, eta endekatu egiten da. Erretinako zelula fotoerzeptoreek diskoetako mintza etengabe berrizatu behar izaten dute exozitosi bidez. Mintza berrizatzeari ezinbestekoa da argi-kinada nerbio-bul-kada bihurtzen duten errodopsina molekular funtzional mantentzeko. Hain zuzen ere, errodopsina molekulen funtzionaltasun falta da koroideremia duten pertsonak itsutzearren arrazoi nagusia.

Azkenaldian, koroideremia sendatzeko saiakera batzuk egin dira. Joan den urtarrilean, terapia genikoarekin lehenengo saiakera klinikoak egin ziren Erresuma Batuan, Oxfordeko Unibertsitatean. Robert E McLaren doktoreak 6 gaixori CHM genea transfektatu zien, birusekin eginiko terapia genikoaren bidez. Koroideremiaren erretinopatia sendatzeko terapia hori eraginkorra eta segurua gertatuko balitz, erretinaren endekapena jasaten duten beste gaixo batzuei itxaropena ekarriko lieke.

Terapia genikoan itxaropen handia dugun arren, ezin ditugu baztertu beste estrategia terapeutiko batzuk. Horren harira, aipamen berezia merezi dute 2013ko Medikuntzako Nobel saria jaso zuten ikertzaileek. James Rotham, Randy Schekman eta Thomas Südhof ikertzaileek garraio zelularri buruz egindako ikerketengatik saritu zituzten. Nobel saridun horiek Rep1 eta RabGTPasa proteinak ikertu zituzten. Proteina horien ikerketan sakontzeak areagotu egingo luke entzima, hormona, neurotransmisore eta abarren garraioaren eta jariaketaren gaineko jakintza, eta atek zabalduko lieke koroideremiarentzako estrategia terapeutiko berriei. Koroideremia sendatuko duen medikamentua aurkitu bitartean, itsu gelditzen ari diren gaixo horientzat epe laburragoan erabilgarriak izango lirartekeen terapien aukeraz ere pentsatu beharko genuke. Adibidez, erretinako zelulen endekapena gelditzeko gaitasuna erakutsi duten molekularak iker daitezke. Hala ere, artikulua honetan proposatzen diren estrategia hauen guztien eraginkortasuna frogatzeko, ezinbestekoa da koroideremia iker-

tzeko eredu baliagarriak garatzea, eta, ahal bada, animaliarik ez erabiltzearen, in vitro ereduak izan daitezela. Era berean, behar-beharrezkoa da oinarriko ikerketan dihardutenak klinikoekin bat egitea eta gai-xoen onurarako elkarlanean aritzea.

Egoera horren aurrean amore eman beharrean, Koroideremiak Kaltetutakoen Elkarteak sortzea erabaki genuen 2012ko otsailean. Elkarteak sortu zenetik, estatu mailan, koroideremia duten 17 familiarekin harremanetan jarri gara eta 61 bazkide ditugu. Gainera, ikertzaileak etengabe borrokan ari gara terapia genikoan oinarritutako tratamendu bat garatu ahal izateko behar den dirua biltzeko, gure seme-alaba eta elkarteko kideek ikusmena galdu aurretik. Bide horretatik, Ondarroako BHIarekin eta UPV/EHU-ko NanoBioCel ikerketa-taldearekin elkarlanean, koroideremiari buruzko lehenengo ikerketa-jardunaldiak antolatu ditugu, zeinak irailaren 16an eta 17an izango baitira Arabako Campuseko Farmazia Fakultatean. Zientzia-jardunaldi horietan, sei ikuspegitik landuko da koroideremia: klinika, fisiopatologia eta karakterizazio genetiko-molekularra, terapia neuroabeslea, terapia genikoa, terapia zelularra, in vitro eta in vivo ereduak eta saiakuntza klinikoak. ●

BIBLIOGRAFIA

- MACLAREN, R.E.; GROPE, M.; BARNARD, A.R.; COTTRIAL, C.L.; TOLMACHOVA, T.; SEYMOUR, L.; CLARK, K.R.; DURING, M.J.; CREMERS, F.P.; BLACK, G.C.; LOTERY, A.J.; DOWNES, S.M.; WEBSTER, A.R.; SEABRA, M.C.: "Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial". *Lancet*, 2014 Mar 29;383(9923):1129-37.
- TOLMACHOVA, T.; WAVRE-SHAPTON, S.T.; BARNARD, A.R.; MACLAREN, R.E.; FUTTER, C.E.; SEABRA, M.C.: "Retinal pigment epithelium defects accelerate photoreceptor degeneration in cell type-specific knockout mouse models of choroideremia". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Oct; 51(10):4913-20.
- WAVRE-SHAPTON, S.T.; TOLMACHOVA, T.; LOPES DA SILVA, M.; FUTTER, C.E.;



SEABRA, M.C.: "Conditional ablation of the choroideremia gene causes age-related changes in mouse retinal pigment epithelium". *PLoS One*. 2013; 8(2):e57769. doi: 10.1371/journal.pone.0057769. Epub 2013 Feb 27. Erratum in: *PLoS One*. 2013;8(5).

KÖHNKE, M.; DELON, C.; HASTIE, M.L.; NGUYEN, U.T.; WU, Y.W.; WALDMANN, H.; GOODY, R.S.; GORMAN, J.J.; ALEXANDROV, K.: "Rab GTPase prenylation hierarchy and its potential role in choroideremia disease". *PLoS One*. 2013 Dec 16;8(12):e81758.

JACOBSON, S.G.; CIDECIYAN, A.V.; SUMAROKA, A.; ALEMAN, T.S.; SCHWARTZ, S.B.; WINDSOR, E.A.; ROMAN, A.J.; STONE, E.M.; MACDONALD, I.M.: "Remodeling of the human retina in choroideremia: rab escort protein 1 (REP-1) mutations". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Sep;47(9):4113-20.

GUO, Z.; WU, Y.W.; DAS, D.; DELON, C.; CRAMER, J.; YU, S.; THUNS, S.; LUPILOVA, N.; WALDMANN, H.; BRUNVELD, L.; GOODY, R.S.; ALEXANDROV, K.; BLANKENFELDT, W.: "Structures of RabGGTase-substrate/product complexes provide insights into the evolution of protein prenylation". *EMBO J*. 2008 Sep 17; 27(18):2444-56.

STRUNNIKOVA, N.V.; BARB, J.; SERGEEV, Y.V.; THIAGARAJASUBRAMANIAN, A.; SILVIN, C.; MUNSON, P.J.; MACDONALD, I.M.: "Loss-of-function mutations in Rab escort protein 1 (REP-1) affect intracellular transport in fibroblasts and monocytes of choroideremia patients". *PLoS One*. 2009 Dec 22;4(12):e8402.

<http://www.elmundo.es/salud/2014/01/16/52d6b575ca4741dd238b4580.html> (2014/01/16an eguneratua).

Informazio osagarria

"Koroideremia: ezagutza eta terapia" jardunaldietan izena emateko, idatzi helbide elektronikoa honetara: koroideremia.jardunaldiak@gmail.com. Webgune honetan aurkituko duzu jardunaldiei buruzko informazioa: <http://www.ehu.es/eu/web/coroideremia/home>. Elkarteari buruzkoa, berriz, hemen: <http://www.coroideremia.org/>.