

La retinosis pigmentaria (RP) recibe su nombre por la presencia característica de depósitos de pigmento en la media periferia de la retina. Puede presentarse como una única manifestación, RP no sindrómica, o puede aparecer asociada a otros cuadros clínicos concretos como en el caso de los síndromes. La prevalencia de la RP no sindrómica es de 1/4000. La retinosis pigmentaria es una enfermedad hereditaria en la que se han descrito distintos tipos de herencia: autosómica dominante (adRP), autosómica recesiva (arRP), ligada al cromosoma X (xlRP), mitocondrial, digenismo, trialelismo y casos esporádicos (sRP). Este trabajo se centra en familias españolas afectadas arRP y sRP, es decir, aquellos casos que aparecen sin antecedentes familiares y resulta imposible conocer *a priori* su patrón de herencia. La arRP representa un 34% de las genealogías españolas, siendo la forma más frecuente de retinosis pigmentaria después de las formas esporádicas, que cuentan con un 40-50% de los casos de RP no sindrómicos. La RP, al igual que el resto de las distrofias de retina (DR), presenta una gran heterogeneidad genética. Hasta el presente, se han descrito 50 genes como causa de RP, 33 de los cuales se han asociado a arRP.

Debido a las dificultades para el estudio genético de la RP a nivel técnico y económico, derivados de la heterogeneidad de la enfermedad, el objetivo principal de este trabajo ha sido la utilización de un abordaje metodológico múltiple con el fin de identificar las mutaciones y genes responsables de los casos familiares y esporádicos, de familias españolas afectadas de RP juvenil y RP típica, ya que una buena caracterización molecular proporciona a las familias afectadas una serie de ventajas: dar un adecuado consejo genético a las familias, confirmar el diagnóstico clínico, proporcionar un pronóstico de la enfermedad, e incluir a los pacientes en ensayos clínicos.

En primer lugar, se llevó a cabo el análisis de 272 familias españolas no emparentadas mediante un *microarray* de mutaciones específico de arRP, seguido del cribado de los genes candidatos. Con esta estrategia se caracterizó molecularmente al 11% de las familias estudiadas y se pudo concluir que: los casos esporádicos en su mayoría presentan una herencia autosómica recesiva, como lo demuestra la similitud en el porcentaje y tipo de genes mutados en ambos tipos de familias; que las familias RP juveniles y típicas son similares en cuanto al porcentaje de casos mutados detectados tras el uso del *microarray* de genotipado. Sin embargo, sus características genéticas son

muy diferentes en cuanto al tipo de genes mutados. Para el grupo de las RP juveniles, *RDH12* es el gen con mayor tasa de mutación, siendo *USH2A* seguido del gen *CERKL* para las familias españolas afectadas de RP típica. Mientras que para el grupo de las familias afectadas de RP juvenil no se ha identificado una mutación frecuente, para las familias afectadas de RP típica, la mutación más frecuente es p.Arg257ter en el gen *CERKL*, seguida de la mutación p.Cys759Phe en el gen *USH2A*. Todos los pacientes afectados de RP típica que tienen la mutación p.Arg257ter en el gen *CERKL* en homocigosis, han heredado la región afectada de un mismo ancestro común y presentan un fenotipo característico.

El bajo número de familias caracterizadas, a diferencia de los datos descritos para otros tipos de DR con la misma técnica en población española, se debe a la mayor heterogeneidad genética de la arRP, así como a la no inclusión de varios genes candidatos en el *microarray* de genotipado, y pone de manifiesto la necesidad del uso de otras herramientas con el fin de poder llegar a una completa caracterización molecular de las familias españolas afectadas de arRP.

En segundo lugar, se realizó un estudio de mapeo de homocigosidad en 18 familias consanguíneas, en las que no se encontraron las mutaciones causales tras el análisis previo, mediante la utilización de un *microarray* de SNPs repartidos a lo largo de todo el genoma con el fin de identificar nuevas mutaciones asociadas a RP en nuestra población. Esto nos llevó a la identificación de nuevas variantes en genes asociados a la patología, permitiendo el diagnóstico genético del 55% de las familias estudiadas. Por lo que se confirma que el mapeo de homocigosidad es un abordaje eficaz para la caracterización molecular de familias españolas consanguíneas afectadas de arRP.

Por último, se analizaron los datos oftalmológicos de las familias caracterizadas con el fin de establecer una correlación genotipo-fenotipo que nos permita proporcionar al paciente un pronóstico más exacto de la enfermedad. Para determinados genes y mutaciones, posible establecer una correlación genotipo-fenotipo. Por el contrario, para otros genes, existe una mayor variabilidad clínica. La caracterización molecular de familias españolas diagnosticadas *a priori* de arRP ha permitido modificar el diagnóstico clínico de algunas de las familias estudiadas.

Por todo lo anterior, el algoritmo propuesto para la caracterización de los casos familiares y esporádicos en población española afectada de RP juvenil y típica, consiste en la aplicación conjunta de un *microarray* de genotipado específico para arRP y cribado de los genes candidatos como primer abordaje al diagnóstico, seguido de otras estrategias, como puede ser el mapeo de homocigosidad.