

El día 8 de Octubre de 2003, dentro del 79 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, al Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de Euskadi presentó el Symposium: “Antioxidantes y Ácidos Grasos (DHA) en Retinosis Pigmentaria: Diagnóstico y Tratamiento Precoz”. A continuación incluimos un resumen de la ponencia:

### **DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA**

El estudio del ERG permitiría el diagnóstico precoz de nuevos casos y la posibilidad de estudiar familias e individuos aislados desde los estadios iniciales cuando la ceguera nocturna es el único síntoma o incluso antes de presentar síntomas, ya que el ERG puede detectar anomalías en la fototransducción (electroquímicas) antes de presentar alteraciones de la función visual (ceguera nocturna).

La realización del ERG a familias afectadas de Retinosis Pigmentaria podría, al menos, permitir **un diagnóstico precoz en la mitad de todos los afectados de RP** y permitiría evaluar el efecto de tratamientos, como el DHA, antioxidantes y neurotróficos, antes del comienzo de la degeneración de los fotorreceptores.

**La importancia del diagnóstico precoz es capital, ya que, de esta manera, podremos conseguir el retraso, e incluso la no aparición, de los síntomas clínicos.**

### **TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA: ANTIOXIDANTES Y AC. DOCOSAHEXAENOICO (DHA)**

El ácido docosahexaenoico (DHA) es el único ácido graso  $\Omega_3$  con aplicación clínica, y es el producto final de toda la serie. Sus precursores no son eficaces en su síntesis, sin embargo, a partir de él se pueden formar precursores. Es el ácido graso  $\Omega_3$  más largo, insaturado y con mayor relevancia clínica (particularmente en oftalmología).

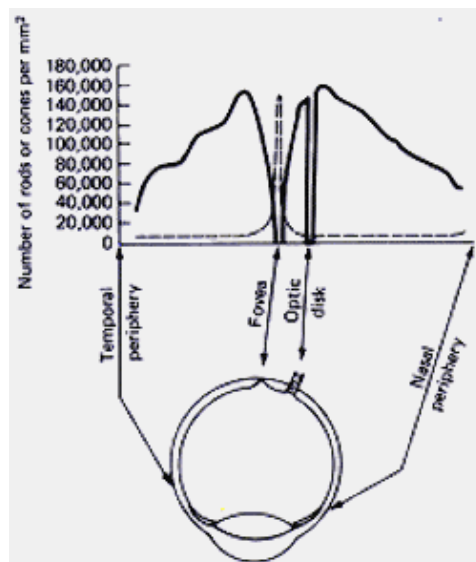
La mayor concentración de DHA en todo el organismo está en la retina, particularmente en los fotorreceptores y en sus segmentos externos (80-90% de los ácidos grasos). Está altamente conservado y su reciclaje debe ser rápido para la función de conos y bastones. Existe una relación directa entre la dieta materna e infantil con el nivel de DHA en la retina. El DHA es crítico y es un nutriente esencial en el desarrollo neural y retina en los últimos tres meses de embarazo y el 1er año de vida (OMS).

El DHA y AA son probablemente el factor más determinante de la evolución y adaptación del hombre y de los mamíferos. El DHA es el ácido graso crítico en el nacimiento del hombre como especie (*H. sapiens*). En los mamíferos existe una relación entre:

- Condición climatológica
- Cadena Trófica
- Composición de PUFA en las membranas
- Desarrollo SNC y Sistema Cardiovascular: Inteligencia y Función Visual

### **Apoptosis embrionaria:**

La distribución irregular de los fotorreceptores en la retina y en la depresión foveal al final del desarrollo embriológico depende de la concentración del DHA. Esta depresión foveal determinará la función visual central y agudeza visual.



La concentración del DHA determina la velocidad de la conducción nerviosa, umbral y amplitud en el ERG de los conos y bastones; y la relación con el número de fotones absorbidos por la rodopsina. La eliminación del DHA en la lactancia e infancia produce deterioro de la función de los fotorreceptores y distrofia en modelos animales.

Existen síndromes (Zellweger) cuya patología está asociada a un déficit de DHA y cuya intervención mejora los signos clínicos, incluida la Retinosis Pigmentaria (Dra. Martínez-H. Vall d'Hebron, 1992 y 2000).

Numerosas publicaciones han hallado deficiencias (10-25%) del DHA en Retinosis Pigmentaria, sugiriendo el DHA como un posible marcador de la enfermedad (Connor y cols., 1997)

Hay evidencias para considerar que una intervención con DHA puede retrasar la degeneración de los fotorreceptores en Retinosis Pigmentaria y ser un posible agente etiológico (Hoffman y Birch, 1995; Cela-López, 2001; Birch -ARVO, 2003).

La intervención oral con DHA es útil en el 76.5% de los afectados de Retinosis Pigmentaria en las etapas iniciales o sin gran afectación macular de la enfermedad. (Cela-López, 2001).

### **Evidencias de Alteraciones del DHA en Retinosis Pigmentaria:**

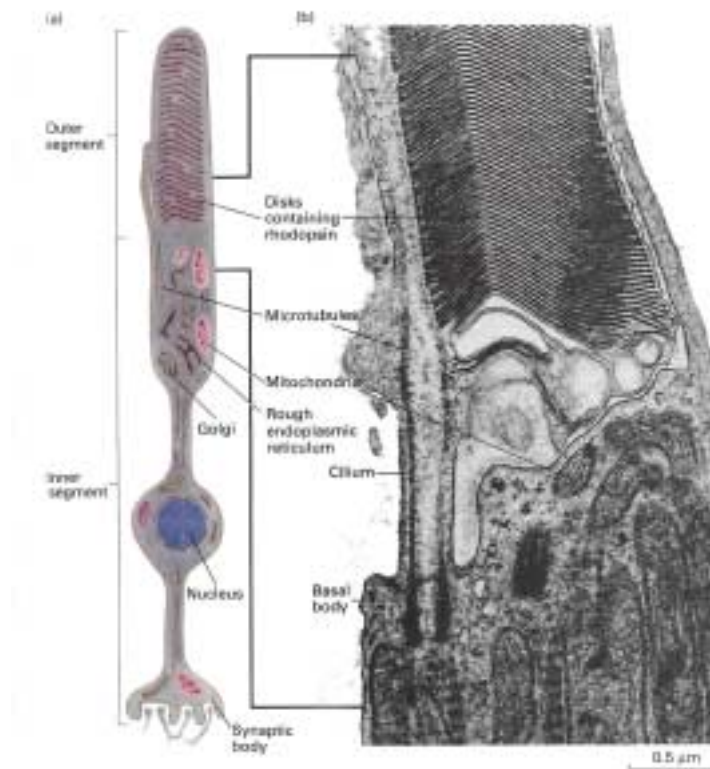
1. Estudios con supresión de DHA en la dieta en modelos animales con y sin distrofia.
2. Niveles reducidos de DHA en todas las formas hereditarias de RP.
3. Estudios con suplementación en modelos animales y humanos reducen la progresión de la RP.

Existen papeles específicos del DHA en la retina y en toda fisicoquímica:

#### **1. Estructura de los fotorreceptores y Regeneración de los discos**

El DHA controla la estabilidad de las membranas y de los segmentos externos de los fotorreceptores, la curvatura de membrana de los segmentos externos de los fotorreceptores, e interviene en las interacciones electrostáticas entre la bicapa lipídica y las proteínas de las membranas celulares.

El DHA limita la renovación de dichos segmentos. La deficiencia de DHA de un 10-25% reduce un 40% la renovación de los ROS y COS induciendo distrofia (modelo animal: Poni PRCD)



## 2. Neurotransmisión: permeabilidad del calcio en las membranas y transporte de proteínas

La permeabilidad de membrana de los segmentos externos de los bastones depende del DHA y la Taurina asociado a:

- La fosforilación de proteínas,
- Proteína de canal y la hiperpolarización,
- La regulación de la intensidad de la luz,
- Transporte transmembrana de la taurina:
  1. Inhibir el influjo del calcio en condiciones de alta concentración de calcio en ausencia de ATP;
  2. Estimular el influjo del calcio en bajas concentraciones de calcio en presencia de ATP.

## 3. Fototransducción

El índice de saturación de sus ácidos grasos y el déficit de DHA modifica la amplitud del ERG en bastones y conos

El DHA condiciona la movilización de proteínas vitales y de la rodopsina en la fototransducción:

- La activación de la rodopsina a partir de un fotón (luz) causa un movimiento lateral y rotacional en las membranas de los ROS.
- El DHA se asocia específicamente a los segmentos  $\alpha$ -hélice de la rodopsina
- El DHA condiciona la fosforilación de proteínas: regeneración de la rodopsina y activación de la proteína de canalEl DHA también limita:
- Actividad óptica en los estados iniciales de la fototransducción
- Actividad de la *nucleótido ciclasa* y ribosilación de proteínas G



#### **4. Inhibidor de la apoptosis e importante factor de supervivencia**

El DHA inhibe el AMPc (inductor de apoptosis producido por la exposición continua de luz).

El DHA reduce la concentración del calcio necesario para la activación de las endonucleasas.

El incremento de DHA en células “in vitro” evita la muerte celular de los fotorreceptores (Rotstein y cols. 1996, 1997).

#### **5. El DHA reduce la lipoperoxidación y el daño producido por la luz**

El DHA es el ácido graso más viscoso pero fluido de todos ya que es el más poliinsaturado.

Es el más sensible a la oxidación por su cantidad elevada de enlaces insaturados y su concentración tan elevada.

La retina es donde se hallan los coiniciadores más potentes de la oxidación: el oxígeno y la luz. Necesita el sistema antioxidante más eficaz, particular y único en el todo el organismo.

### **Antioxidantes más relevantes en la RP, Stargardt y degeneración macular**

- a) Antocianidinas
- b) Carotenoides y retinoides: Luteína, Zeaxantina, ... Ác. Retinoico
- c) Ac.  $\alpha$ -Lipoico, Vitamina E, CoQ-10 (liposolubles)
- d) Glutathion reducido
- e) Vitamina C (Hidrosoluble)
- f) Taurina
- g) Endógenos: Melanina
- h) SOD (Cinc), Gpx (Selenio), vitaminas B y L-cisteína (síntesis de glutathion)

#### **a) Antocianinas**

- Son los antioxidantes más completos de la retina
- Fotoprotector: son los pigmentos que mejor captan fotones de la franja espectral azul
- Son los más potentes inhibidores de radicales libres oxigenados y productos de la lipoperoxidación.
- Regeneran la rodopsina
- Regeneran la Vitamina C y el glutathion oxidado Son los únicos que neutralizan el radical y la cascada de oxidación sin necesidad de otras moléculas

## **b) Carotenos y Retinoides en la Regeneración de la Rodopsina**

La no regeneración de la rodopsina produce una acumulación del retinoide que induce la síntesis de lipofucsina responsable de la degeneración y muerte macular en la enfermedad de Stargardt, degeneración macular asociada a la edad y retinosis pigmentaria.

Los carotenos (Luteína, Zeaxantina,...) son los más importantes fotoprotectores fisiológicos

Los carotenos son potentes antioxidantes de radicales de oxígeno (Luteína, Zeaxantina, Astaxantina, beta-caroteno)

## **c) Glutation Reducido, Vitamina C y Ác. Lipoico**

- El Glutation es más eficaz que la vitamina E en la retina en acción directa con la Vitamina C para la protección de la Lipoperoxidación
- Vitamina B: estimula la síntesis hepática de L-cisteína precursor limitante del glutathion y de la glutathion reductasa
- El selenio, es necesario para la síntesis de glutathion peroxidasa
- El Ác. Lipoico es un potente protector de la lipoperoxidación del DHA

## **d) Taurina**

El DHA y la taurina están altamente concentrados en la retina y sus funciones están íntimamente ligadas:

- Permeabilidad iónica y acumulación de agua en las membranas de los ROS reducen los productos de la oxidación en dichas membranas
- Proteína Transportadora de Calcio
- Fosforilación
- Calcioantagonista
- Fagocitosis del EPR

## **e) Coenzima Q10**

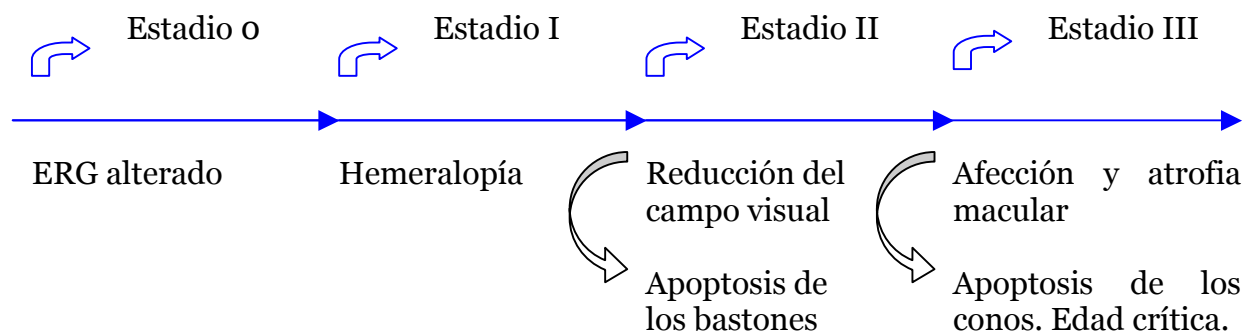
Acción metabólica:

- Aumenta la eficacia energética (ATP, NADH) necesaria y reduce el oxígeno libre y radicales libres.
- Evita el daño por reperfusión producido por los vasodilatadores.
- Aumenta la formación de factores de supervivencia

### **Propiedades de los Antioxidantes en la Retinosis Pigmentaria**

- Inhiben la lipoperoxidación y oxidación del DHA
- Son vasoprotectores y vasomotoras (endotelio). Aumentan la resistencia capilar, y evitan la neovascularización (antocianidinas)
- Reducen la isquemia y normalizan la homeostasis: mejorando la actividad entre antioxidantes (Taurina)
- Regeneración de la Rodopsina (antocianidinas y glucósidos del mirtilo, ác. retinoico)
- Bioenergética: Respiración mitocondrial y síntesis de ATP
- Reducción del daño producido por la luz (azul y UV) y la síntesis de Lipofucsina
- En particular, en la Retinosis Pigmentaria, los antioxidantes compensan la pérdida melanina, potente antioxidante inhibidor de la lipofucsina

### **Modelo teórico de la evolución de la RP**





- Estadio 0: Alteración escotópica en el ERG. No se observan alteraciones oftalmológicas.
- Estadio I: Alteración de la función de los bastones (comienzo de la hemeralopía) sin alteración del campo visual.
- Estadio II: Inicio de la degeneración de los bastones (comienzo de la reducción del campo visual). La mayoría de los afectados son diagnosticados en este estadio.
- Estadio III: Inicio de la degeneración de los conos (comienzo de la atrofia macular). Disminución progresiva de la AV: Edad crítica.

La duración de los estadios 0 y I no ha sido estudiada, aunque pudiera presentar importancia en el comportamiento clínico y en la evolución de la enfermedad. La diferencia fenotípica entre individuos pudiera hacer variar la duración de estos estadios entre los distintos tipos de RP. El estadio II es muy regular en comparación con la duración de la enfermedad en los diferentes fenotipos estudiados y el estadio III parece depender de la edad de inicio de la enfermedad, aunque en raras situaciones no se llegan a desarrollar afectación macular ni pérdida de la AV después de muchos años de enfermedad.

**Tratamiento de la RPLa mitad de los afectados de RP pueden ser diagnosticados en situación preclínica mediante diagnóstico electrofisiológico de los descendientes de los afectados. El uso de DHA con antioxidantes en estos afectados puede retrasar la enfermedad significativamente.**

- **En los casos con enfermedad avanzada pero con menor afección macular el uso de DHA y antioxidantes también puede ser beneficioso para retrasar y hasta evitar la degeneración macular.**