

EL GEN COL2A1 IMPLICADO EN EL PROCESO DE DESPRENDIMIENTO DE RETINA

Nadia María Sánchez Popoca^{1,5}, Cynthia Ramírez Xicohténcatl^{1,5}, Karla Inés León Vargas^{1,5}, Christian Rubén Romero Velázquez^{1,5}, Alberto Ramírez Mata², Laura G. Hernández-Aragón³, Verónica Cepeda-Cornejo⁴ y Claudia Mancilla-Simbro^{1,5*}

^{1,5}Licenciatura en Biotecnología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. San Claudio S.N. Ciudad Universitaria, Col. San Manuel, 72592, Puebla, México. [0000-0003-0405-0534](tel:0000-0003-0405-0534), [0009-0003-3820-1764](tel:0009-0003-3820-1764), [0009-0001-4394-6379](tel:0009-0001-4394-6379), [0009-0006-9646-2104](tel:0009-0006-9646-2104)

²Lab. Interacción bacteria-planta - Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas. Instituto de Ciencias (ICUAP). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla México. Prolongación de la 24 sur y avenida San Claudio S/N, Colonia San Manuel, Puebla México C.P. 72570
<https://orcid.org/0000-0002-2119-2254>

³Lab de Cáncer y Comunicación Intercelular. Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 14 sur 6301 CU San Manuel, Puebla Pue. México. C.P 72570
<https://orcid.org/0000-0001-6248-0562>

⁴Lab. Cultivo de tejidos, Unidad Biotecnología Molecular y de Cultivos, EMA6, Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla 72570
<https://orcid.org/0000-0003-0217-1340>

^{1,5*}HybridLab-Fisiología y Biología Molecular de Células Excitables - Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla México, C.P. Puebla México C.P. 72570.
<https://orcid.org/0000-0003-3976-3550>

Autor para correspondencia: claudia.mancilla@correo.buap.mx

<https://doi.org/10.32399/CIBIOS-BUAP.fcb.2954-5218.2025.4.10.19>

Resumen

El desprendimiento de retina, es uno de los padecimientos que afecta a una de cada 10,000 personas al año, la forma más común es el desprendimiento regmatógeno, debido a la rotura en la retina (separación entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario subyacente). Este tipo de eventos es multifactorial y en la presente investigación se ha analizado que ciertas

mutaciones presentes en el gen COL2A1 (COL2A1: gen de humano COL2A1), pueden llegar a causar desprendimiento de retina y otros problemas del sistema visual. Para responder ello, se realizó un análisis bioinformático utilizando bases de datos de NCBI y PUBMED, identificando que la mutación CYS86STOP en el exón 2, podría estar relacionada con el desprendimiento de retina. Así mismo, se realizó un alineamiento entre el exón mutado (MUT) y el exón Wild Type (WT), además del alineamiento entre las secuencias proteicas WT y MUT con Clustal Omega. Finalmente, se emplearon los programas *AlphaFold* y *UCSF Chimera* para el modelado en 3D de las secuencias WT y MUT. De acuerdo, a los resultados de los alineamientos, se identificó que la mutación CYS86STOP, se origina en la etapa de la traducción, causando enfermedades como el Síndrome de Stickler, induciendo de manera gradual la pérdida de la visión.

Palabras clave: COL2A1, mutaciones, proteínas, modelos 3D

Introducción

El desprendimiento de retina es una condición ocular crítica que puede resultar en una pérdida significativa de visión si no se aborda de manera oportuna. Se caracteriza por la separación de la retina de la capa subyacente de tejido que la nutre, lo que podría conllevar a una desactivación de las funciones visuales. Este fenómeno es causado por una variedad de factores, incluidos traumas, degeneración retinal y predisposiciones genéticas. Entre estas predisposiciones, el síndrome de Stickler destaca, dado que está asociado a mutaciones en el gen COL2A1, el cual juega un papel crucial en la estabilidad y funcionalidad del colágeno en los tejidos oculares (Bateman & Snead, 2005). El gen COL2A1 codifica para una de las cadenas de colágeno tipo II, una proteína esencial en la estructura del cartílago y otros tejidos conectivos, incluidos los del ojo. Este colágeno es fundamental, para la integridad del vítreo y la retina, asegurando su correcta formación y función. Las mutaciones en COL2A1 pueden llevar a la producción de colágeno defectuoso, lo que afecta negativamente la estabilidad del vítreo y, por ende, puede incrementar el riesgo de desprendimiento de retina (de la Torre et al., 2013). Una mutación específica, la CYS86STOP, resulta en la producción de una proteína truncada

que compromete aún más la integridad del colágeno. Esta mutación se ha documentado en pacientes con síndrome de Stickler, quienes presentan no solo problemas articulares y características faciales distintivas, sino también una mayor predisposición a desarrollar desprendimiento de retina (Yang et al., 2015). El desprendimiento de retina se clasifica en varias categorías: regmatógeno, causado por desgarros en la retina que permiten la entrada de líquido; traccional, donde estructuras adyacentes ejercen una tracción sobre la retina; y exudativo, debido a la acumulación de líquido por procesos inflamatorios o neoplásicos (Freire et al., 2020). Los síntomas del desprendimiento pueden incluir una disminución de la agudeza visual, la percepción de moscas volantes, metamorfopsia (alteración de la percepción visual) y fotopsia (destellos de luz). Estos signos deben ser considerados de inmediato, ya que un diagnóstico temprano es fundamental para evitar complicaciones severas. La vigilancia de pacientes con antecedentes familiares de estas condiciones es crucial, ya que la detección temprana de síntomas puede ser vital para la preservación de la visión (Echeverry-Aguilar & Gaviria-Bravo, 2019).

El diagnóstico se realiza a través de un examen oftalmológico completo, que puede incluir técnicas como la ecografía para evaluar la condición de la retina (Bhandari et al., 2014). La debilidad estructural del vítreo, consecuencia de un colágeno defectuoso, puede facilitar la tracción y el desprendimiento (Foulds, 2012). La identificación de mutaciones en el gen COL2A1 no solo permite un diagnóstico más efectivo en individuos en riesgo de complicaciones potencialmente ciegas desde una edad temprana, sino que también proporciona una base sólida para la consejería genética. Esto resulta esencial dado que el fenotipo de Stickler presenta una gran variabilidad, dirigiendo el monitoreo clínico hacia los miembros de la familia que heredan el gen de la enfermedad (Donoso et al., 2002). En este sentido, el síndrome de Stickler, conocido como una degeneración vitreoretiniana hereditaria progresiva, se caracteriza por hallazgos oculares posteriores que incluyen pigmentación perivascular, atrofia coriorretiniana, degeneración vítrea, rupturas retinianas y desprendimiento. Este síndrome es una de las alteraciones del tejido conectivo más comunes, con una frecuencia reportada de 1

en 10,000 (Donoso et al., 2002). Un hallazgo relevante en la investigación del síndrome de Stickler es la relación entre la mutación en el gen COL2A1 y el fenotipo clínico observado en los pacientes. La identificación de la mutación CYS86STOP, que resulta en la producción de una proteína truncada, permite a los investigadores y clínicos distinguir entre diferentes subtipos de la enfermedad, proporcionando una oportunidad para una intervención temprana que podría prevenir complicaciones severas, como el desprendimiento de retina, que es el resultado más común y preocupante en estos pacientes (Donoso et al., 2002). A medida que avanzamos en la comprensión de la genética detrás del síndrome de Stickler, se vuelve evidente que la investigación continua es fundamental. Los avances en la biología molecular del colágeno pueden ayudar a resolver algunas de las confusiones existentes en la clasificación y manejo de las degeneraciones vitreoretinianas hereditarias. En este contexto, la identificación de la mutación en el gen COL2A1, como la CYS86STOP, se convierte en una herramienta vital para la salud ocular y la calidad de vida de los pacientes en riesgo. Por lo cual, ciertas mutaciones, presentes en el gen COL2A1, pueden llegar a causar desprendimiento de retina y otros problemas del sistema visual. Para ello, se evaluará el porcentaje de homología y similitud de las secuencias del gen COL2A1 WT (control y con mutaciones) con la mutación presentada en CYS86STOP, así mismo, realizar un modelado 3D de estas dos secuencias en su forma de proteína para conocer a más profundidad su estructura 3D.

Metodología

Secuencias utilizadas

La secuencia utilizada del gen COL2A1 fue obtenida de la base de datos NCBI, para la cual se utilizó la secuencia con número de acceso [L10347.1](#), de él se obtuvo la secuencia del exón 2 que posteriormente sería modificado con la mutación. Así mismo, se obtuvo la secuencia proteica de la misma base de datos, utilizando la proteína con número de registro [AAC41772.1](#).

Modificación de la secuencia del exón con la mutación

El exón 2 (WT) tiene un tamaño de 206 nu-

cleótidos, este fue modificado tomando como guía al artículo presentado por Donoso et al. (2002), en donde se cambió la citocina del codón 86 que formaba cisteína (UGC) por una adenina, formando así un codón de paro (UGA) y por consiguiente obteniendo el exón mutado (MUT). Este procedimiento se realizó por *in silico*.

Modificación de la secuencia proteica con la mutación

Este paso fue realizado utilizando como guía el exón 1 WT y el exón 2 WT, del cual se pasaron los codones a aminoácidos uno por uno hasta llegar al codón de paró que formó la mutación, a partir de ahí solo se complementó la secuencia con el resto de la secuencia de la proteína WT, pues esta no había sufrido ninguna otra mutación.

Alineación múltiple de secuencias

Ambos exones, el WT y el MUT fueron sometidos al programa bioinformático de *Clustal Omega Multiple Sequence Alignment (MSA)* para realizar la alineación de ambos exones. Fue necesario pasar la secuencia del gen (ADN) de los exones a transcritos (ARN), por lo que se utilizó la página web *Biomodel*, una vez teniendo los exones, se procedió a meter ambas secuencias en Clustal Omega.

Para la alineación múltiple de las secuencias proteicas, se utilizó de igual manera Clustal Omega, y se ingresó la secuencia de la proteína MUT con la secuencia de la proteína WT. Este paso fue necesario antes de realizar el modelado, pues con él se confirmó la posición de la mutación y permitió observar cómo esta afecta la secuencia y, por lo tanto, la estructura final de la proteína.

Modelado 3D de ambas proteínas

Finalmente se realizó el modelado 3D de ambas proteínas en el programa *AlphaFold* y *UCSF Chimera*

Modelo Normal

La secuencia de la proteína COL2A1 sin mutaciones fue ingresada en el servidor de *AlphaFold* para obtener un modelo tridimensional completo de la proteína. AlphaFold utiliza inteligencia artificial para predecir la estructura de proteínas con alta precisión, basándose en la secuencia de aminoácidos proporcionada.

Modelo Mutado

Se introdujo la secuencia mutada de COL2A1 (con el codón de parada prematuro) en *AlphaFold* para generar el modelo de la proteína truncada. Debido a la mutación, el modelo resultante mostró una estructura incompleta, que permite visualizar las implicaciones estructurales de la mutación.

Visualización y Comparación en Chimera

Los modelos 3D de ambas versiones de COL2A1 (normal y mutada) fueron importados a *UCSF Chimera* para su análisis visual. *Chimera* permite una visualización detallada de las diferencias estructurales entre ambas proteínas.

En *Chimera*, el modelo normal se coloreó en café y el modelo mutado en azul para facilitar su diferenciación. Se observaron las regiones afectadas por la mutación y cómo la falta de ciertos dominios estructurales en la proteína truncada impacta en su capacidad de interactuar con otras proteínas en la matriz extracelular.

Resultados

Secuencia del Gen COL2A1 (n° de Registro: L10347).

Se indica la secuencia nucleotídica del gen COL2A1 (n° de Registro: L10347), cuya nomenclatura se actualiza continuamente, también se puede identificar como: ANFH, AOM, COL11A3, SEDC, STL1. Así mismo, es ubicua (*Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominidae; Homo*). Presenta 57 exones, su localización cromosómica es 12q13.11 (4960 a 5170 kDa), de acuerdo al transcrito, dado que cuenta con aproximadamente 12 de NCBI (National Center for Biotechnology Information).

>NC_060936.1:c47967944-47934691 COL2A1 [organism=Homo sapiens] [GeneID=1280] [chromosome=12]

ATTTGTTGAATACATGGAAAAATCAATGATGTTTTAGGAAAATAATTTTTAAGTTCTATATGTCCAGGTGGCCCCAGCCTACATTC TTCAGCATTTGAATTCTGTCAAGTTGACTGCAACCTCTCTTTTTCTCTCTGGCTCC CACCCCCTCCTTCCCTTGGCTCTCTGC-

TTCTCCCTCCCCACCCTTGGTGCAGAGGAGGCTGGCAGCTGTGTGCAGGATGGGCAGAGGTATAATGATAAGGATGTGTGGAAGCCGGAGCCCTGCCGGATCTGTGTCTGTGACACTGGGACTGTCTCTGCGACGACATAATCTGTGAAGACGTGAAAGACTGCCTCAGCCCTGAGATCCCCTTCGGAGAGTGCTGCCCATCTGCCAACTGACCTCGCCACTGCCAGTGGTTGTAATTTATTTATTTCTCTGTTCAACATAATAAATTACTTGCAAGCACTGCAAACACGCTCCCATAGATGCTGGTCTGTCTGCAAGCAGAGGGGCTAGTTATCCATGGGACCTGGTAGCTGGGGTAGAAAGGAAAGGCCACTTCTCACTTGCAGGTTGAAACTGAGTGAA CGAGCCTGAGACACTAGAGGGGTCCTTCTTTGCCCAACATCTCCAAAAACATTTGCTTCCAAGACACATGAAGGACAGATGTGATTC TACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA ATCCTCTCTGAAATCATCTCTGCAAATTAC TAGAGCCACTATG

Nota: En amarillo se indica el exón 2 del gen COL2A1, mientras que en rosado se indica el codón que presentará la mutación.

Secuencia del exón 2 nativo (Wild Type)

>WT

AGGAGGCUGGCAGCUGUGUGCAGGAUGGGCAGAGGUAUAUAUGAUAAGGAUGUGUGGAAGCCGGAGCCCUGCCGGAUCUGUGUCUGUGACACUGGGACUGUCCUCUGCGACGACAUAAUCUGUGAAGACGUGAAAGACUGCUCAGCCCUGAGAUCUUUCGGAGAGUGCUGCCCAUCUGCCCAACUGACCUCGCCACU

Nota: En rosa indica el codón que presentará la mutación.

Secuencia del exón mutado (Mut)

>MUT

AGGAGGCUGGCAGCUGUGUGCAGGAUGGGCAGAGGUAUAUAUGAUAAGGAUGUGUGGAAGCCGGAGCCCUGCCGGAUCUGUGUCUGUGACACUGGGACUGUCCUCUGCGACGACAUAAUCUGUGAAGACGUGAAAGACUGCUCAGCCCUGAGAUCUUUCGGAGAGUGCUGACCCCAUCUGCCCAACUGACCUCGCCACU

Nota: En azul se indica el nucleótido que presentará intercambio de una C a una A.

Secuencia de aminoácidos de la proteína COL2A1

>AAC41772.1 alpha-1 type II collagen [Homo sapiens]

MIRLGAPQSLVLLTLLVAAVLRCQGQDV-
QEAGSCVQDQGQRYNDKDVWKPEPCRIC-
VCDTGTVLCDDIICEDVKDCLSPEIPFGEC-
CPICPTDLATASGQPGPKGQKGEPEGDIKDI-
VGPKGPPGPPGQPAGEQGGPRGDRGDKGEK-
GAPGPRGRDGEPTGPNPGPPGPPGPPG-
PPGLGGNFAAQMAGGFDEKAGGAQLGVM-
QGPMGPMGPRGPPGAPAGPQGFQGNP-
GEPGEPGVSGPMGPRGPPGPPGKPGDDGEA-
GKPKGAGERGPPGPPGARGFPPTGGLPG-
VKGHRGYPGLDGAKGEAGAPGVKGESGS-
PGENGSPGPMGPRGLPGERGRTGPAGAA-
GARGNDGQPGPAGPPGPVGPAGGPGFPGA-
PGAKGEAGPTGARGPEGAQGRGEPGTPGS-
PGPAGASGNPGTDGIPGAKGSAGAPGIAGA-
PGFPGRGPPGPPGQATGPLGPKGQTGEPGIA-
GFKGEQGPKEGPPGAPQGAPGAGEEGKR-
GARGEPGGVGPPIGPPGERGAPGNRGFPQD-
GLAGPKGAPGERGPSGLAGPKGANGDPGRP-
GEPGLPGAR

GLTGRPGDAGPQGVKVPSPGAPGEDGR-
PGPPGPPGARGQPGVMGFPGPKGANGEP-
GKAGEKGLPGAPGLRGLPGKDGETGAAGPP-
GPAGPAGERGEQGAPGPSGFQGLPGPPGPP-
GEGGKPGDQGVPEAGAPGLVGPRGERG-
FPGERGSQAQGLQGPRGLPGTPTDGP-
KASGPAGPPGAQGGPGLQGMPGERGAAGIA-
GPKGDRGDVGEKGEAGPKDGGRRGLTGPI-
GPPGPAGANGEKGEVGPAGSAGARGA-
PGERGETGPPGPAGFAGPPGADGQPGAK-
GEQGEAGQKGDAGAPGPQGPSGAPGPQ-
GPTGVTGPKGARGAQGPPGATGFPGAAGR-
VPPGNSGNPGPPGPPGPPSGKDGPKGARGDS-
GPPGRAGEPGLQGPAGPPGEKGEPEGDDGPS-
GAEGPPGPQGLAGQRGIVGLPGQRGERG-
FPGLPGPSGEPGKQGAPGASGDRGPPGPV-
GPPGLTGPAEPGREGSPGADGPPGRDGA-
GVKGRGETGAVGAPGAPGPPGSPGAPGPT-
GKQGDREAGAQGPMGPSGPAGARGIQ-
GPQGRGDKGEAGEPGERGLKGHRGFTGL-
QGLPGPPGPSGDQASGPAGPSGPRGPP-
GPVGPSKDGANGIPGPIGPPGPRGRSGET-
GPAGPPGNPGPPGPPGPPGIDMSAFAGL-
GPREKGPDPQLQYMRADQAAGGLRQHDAE-
VDATLKSLNNQIESIRSPEGSRKNPARTCRD-
LKLCHPEWKSGDYWIDPNQGCTLDAMKV-
FCNMETGETCVYPNPANVPKKNWWSSKS-
KEKKHIWFGETINGGFHFSYGDDNLAPN-
TANVQMTFLRLLSTEGSQNITYHCKNSIAYL-
DEAAGNLKCALLIQGSNDVEIRAEGNSRF-
TYTALKDGCTKHTGKWGKTVIEYRSQKTSRL-

PIIDIAPMDIGGPEQEFGVDIGPVCFL

Nota: En amarillo se muestra el aminoácido que sufrirá la mutación.

4.5 Secuencia de aminoácidos de la proteína COL2A1 con la mutación

>AAC41772.1 alpha-1 type II collagen_MUT [Homo sapiens]

MIRLGAPQSLVLLTLLVAAVLRCQGQDV-
QEAGSCVQDQGQRYNDKDVWKPEPCRICV-
DTGTVLCDDIICEDVKDCLSPEIPFGECSTO-
PPICPTDLATASGQPGPKGQKGEPEGDIKDI-
VGPKGPPGPPGQPAGEQGGPRGDRGDKGEK-
GAPGPRGRDGEPTGPNPGPPGPPGPPG-
PPGLGGNFAAQMAGGFDEKAGGAQLGVM-
QGPMGPMGPRGPPGAPAGPQGFQGNP-
GEPGEPGVSGPMGPRGPPGPPGKPGDDGEA-
GKPKGAGERGPPGPPGARGFPPTGGLPG-
VKGHRGYPGLDGAKGEAGAPGVKGESGS-
PGENGSPGPMGPRGLPGERGRTGPAGAA-
GARGNDGQPGPAGPPGPVGPAGGPGFPGA-
GAPGAKGEAGPTGARGPEGAQGRGEPG-
TPGSPGAGASGNPGTDGIPGAKGSAGAP-
GIAGAPGFPGRGPPGPPGQATGPLGPKGQT-
GEPGIAGFKGEQGPKEGPPGAPQGAPGPA-
GEEGKRGARGEPGGVGPPIGPPGERGAPGN-
RGFPQDGLAGPKGAPGERGPSGLAGPK-
GANGDPGRPGEPLPGARGLTGRPGDAGP-
QGVKVPSPGAPGEDGRPGPPGPPGARGQP-
GVMGFPGPKGANGEPGKAGEKGLPGAPGL-
RGLPGKDGETGAAGPPGPAGPAGERGEQ-
GAPGPSGFQGLPGPPGPPGEGGKPGDQ-
GVPEAGAPGLVGPRGERGFPGERGSQAQ-
GLQGPRGLPGTPTDGPKGASGPAGPPGA-
QGPPGLQGMPGERGAAGIAGPKGDRGDV-
GEKGEAGAPGKDGGRRGLTGPIGPPGPAGAN-
GEKGEVGPAGSAGARGAPGERGETGPP-
GPAGFAGPPGADGQPGAKGEQGEAGQK-
DAGAPGPQGPSGAPGPQGPPTGVTGPKGAR-
GAQGPPGATGFPGAAGRVPVPPGNSGNPG-
PPGPPGPSKDGPKGARGDSGPPGRAGEP-
GLQGPAGPPGEKGEPEGDDGPSGAEGPPGPQ-
GLAGQRGIVGLPGQRGERGFPGLPGPSGEP-
GKQGAPGASGDRGPPGPVGPPLTGPAEP-
GREGSPGADGPPGRDGAAGVKGRGETGA-
VGAPGAPGPPGSPGAPGPTGKQGDREAGA-
QGPMGPSGPAGARGIQGPQGRGDKGEA-
GEPGERGLKGHRGFTGLQGLPGPPGPSGDQ-
GASGPAGPSGPRGPPGPVGPSKDGANGIP-
GPIGPPGPRGRSGETGPAGPPGNPGPPGPP-
PPGIDMSAFAGLGPREKGPDPQLQYMRAD-
QAAGGLRQHDAEVDATLKSLNNQIESIRS-
PEGSRKNPARTCRDLKLCHPEWKSGDYWI-
DPNQGCTLDAMKVFCNMETGETCVYPNPAN-
VPKKNWWSSKSKEKKHIWFGETINGGFH-

```
FSYGDDNLPANTANVQMTFLRLLSTEGSQ-
NITYHCKNSIAYLDEAAGNLKKALLIQGSND-
VEIRAEGNSRFTYTALKDGCTKHTGKWGK-
TVIEYRSQKTSRLPIIDIAPMDIGGPEQEFV-
DIGPVCFL
```

Nota: El aminoácido de Cisteína (TGC) presente una mutación en el nucleótido C por una A, formando un codón de paro (TGA).

4.6 Alineación de Secuencia Múltiple (MSA) en CLUSTAL O (1.2.4) con los exones

```
WT   AGGAGGCUGGCAGCUGUGUGCAGG-
AUGGGCAGAGGUAAUAUGAUAAAGGAUGU-
GUGGAAGC 60
```

```
MUT   AGGAGGCUGGCAGCUGUGUGCA-
GGAUGGGCAGAGGUAAUAUGAUAAAGGAU-
GUGUGGAAGC 60
```

```
*****
*****
```

```
WT   CGGAGCCCUGCCGGAUCUGUGUCU-
GUGACACUGGGACUGUCCUCUGCGACGA-
CAUAAUCU 120
```

```
MUT   CGGAGCCCUGCCGGAUCUGUGUCU-
GUGACACUGGGACUGUCCUCUGCGACGA-
CAUAAUCU 120
```

```
*****
*****
```

```
WT   GUGAAGACGUGAAAGACUGCCU-
CAGCCCUGAGAUCUUUUUCGGAGAGUGCU-
GCCCAUCU 180
```

```
MUT   GUGAAGACGUGAAAGACUGCCU-
CAGCCCUGAGAUCUUUUUCGGAGAGUGCU-
GACCAUCU 180
```

```
*****
*****
```

```
WT   GCCCAACUGACCUCGCCACU 200
MUT   GCCCAACUGACCUCGCCACU 200
```

```
*****
```

Nota: En la alineación en amarillo, se indica el cambio en el nucleótido.

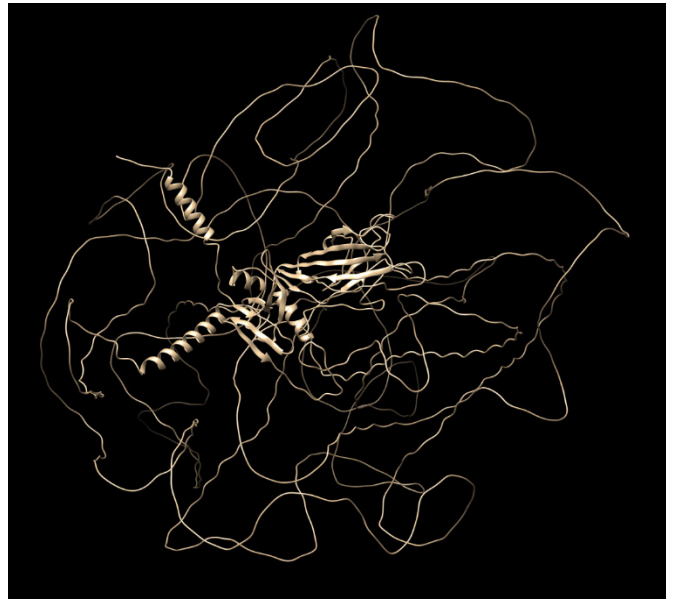
Alineación de Secuencia Múltiple (MSA) en CLUSTAL O (1.2.4) con las proteínas

```
WT   MIRLGAPQSLVLLTLLVAAVLRCQG-
QDVQEAGSCVQDGQRYNDKDVWKPEPCRI-
CVCDTG 60
```

```
MUT   MIRLGAPQSLVLLTLLVAAVLRCQG-
QDVQEAGSCVQDGQRYNDKDVWKPEPCRI-
CVCDTG 60
```

```
*****
*****
WT   TVLCDDIICEDVKDCLSPEIPFGECC--PI-
CPTDLATASGQPGPKGQKGEPGDIKDIVGP
118
MUT   TVLCDDIICEDVKDCLSPEIPFGECCU-
GA 120
*****
```

Nota: Se indica que la alineación de ambas

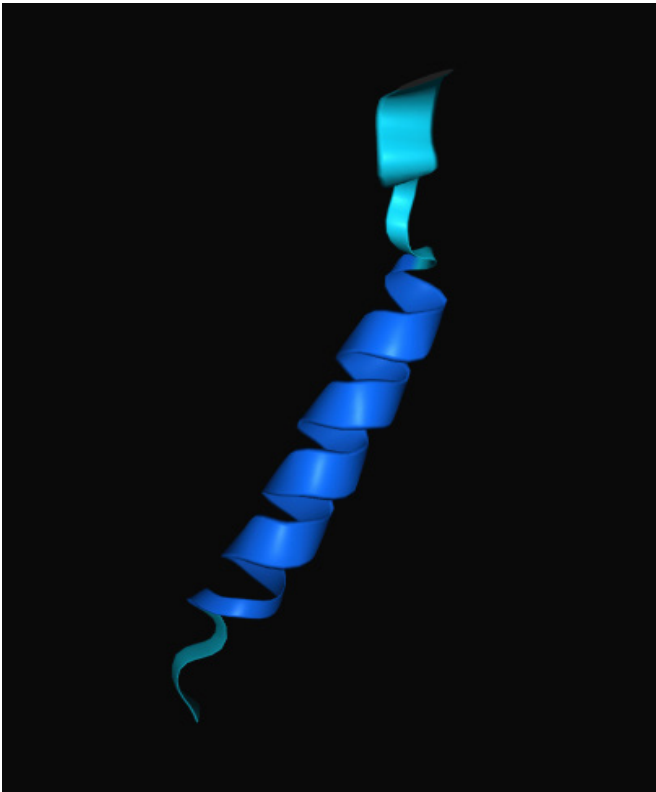


proteínas presenta un hueco, indicado en rojo, donde se marca el codón de paro.

Modelado 3D de ambas proteínas

Figura 1. Predicción estructural de la proteína COL2A1 humana generada por *AlphaFold* y visualizada en UCSF *Chimera* (*AlphaFold* Protein Structure Database, 2023).

En el gen COL2A1, la mutación puntual denominada CYS86STOP introduce un codón de terminación prematuro. Ello, indica que la traducción del transcrito de COL2A1 se detiene antes de que la secuencia completa de aminoácidos se sintetice, resultando en una



versión truncada de la proteína. Esta terminación prematura evita que se forme una proteína de colágeno tipo II funcional, esencial para la integridad de los tejidos conectivos en el ojo, especialmente en el vítreo (Figura 2).

Figura 2. Predicción estructural de la proteína mutada COL2A1 humana generada por *AlphaFold* y visualizada en *UCSF Chimera* (*AlphaFold* Protein Structure Database, 2023).

En el modelo 3D de la proteína Wild Type, se observa la estructura completa con sus respectivas hélices y bucles, necesarios para una función óptima en la matriz extracelular del ojo. La proteína mutada, sin embargo, muestra una estructura incompleta. Esto refleja cómo la traducción prematura produce una proteína truncada que no puede plegarse correctamente, lo que limita su capacidad para interactuar con otras moléculas y formar estructuras de soporte.

La síntesis de una proteína truncada, podría inducir que el colágeno en el vítreo sea inestable y estructuralmente débil, aumentando el riesgo de tracción vítrea y, eventualmente, el desprendimiento de la retina. Este defecto estructural también podría ser responsable de las manifestaciones clínicas del síndrome de Stickler, como la degeneración

vitreooretiniana progresiva, predisponiendo a los pacientes a rupturas retinianas y otros problemas oculares severos.

Discusión

El gen COL2A1, tiene un papel crucial en la estabilidad y funcionalidad del colágeno en los tejidos oculares (Bateman et al., 2005). Ya, que este codifica en una de las cadenas de colágeno tipo II, siendo esencial en la estructura del sistema visual. Donde, la presencia de una mutación en este gen lleva a la producción de colágeno defectuoso, provocando un incremento en el riesgo de desprendimiento de la retina.

En la presente investigación, se identificó y analizó del gen hCOL2A1, cuya localización es en el cromosoma 12, donde se resaltó con amarillo el exón 2 (4.1) y con rosa el codón que sufrió la mutación (4.2). Esta mutación se da por el intercambio de una Citocina a una Adenina, provocando un codón de paro (TGC), apreciándose un hueco en la alineación de ambas proteínas (4.7).

En cuanto a los modelos en 3D de la proteína Wild type y la mutada (Fig. 1 y 2), en la Wild type se identificó, una estructura completa con sus hélices y bucles, las cuales, son necesarias para una correcta función en la matriz intracelular del ojo. Mientras que la proteína mutada, presenta una estructura incompleta, ello, se debe a la traducción prematura de la proteína truncada que no puede plegarse correctamente, afectando su capacidad para interactuar con otras moléculas. Al tener esta proteína truncada provoca una inestabilidad y, debilidad en el vítreo, dando como resultado el desprendimiento de la retina.

Posibles tratamientos

La degeneración de los fotorreceptores es una de las principales causas de pérdida de visión que ocurre después del desprendimiento de la retina. Identificar las causas subyacentes de la muerte de las células fotorreceptoras es fundamental para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para prevenir su pérdida (Staff. et al., 2015). El desprendimiento de retina y la degeneración posterior de la retina pueden provocar un deterioro visual progresivo debido a la muerte de las células fotorreceptoras (Staff. et al., 2015). Dado que los fotorreceptores son células que no se di-

viden, su pérdida produce un deterioro visual irreversible incluso después de una cirugía de reimplantación de retina exitosa (Staff. et al., 2015).

En otros trastornos de la retina, incluida la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética, el desprendimiento de fotorreceptores de retina persiste crónicamente y la pérdida de visión progresa en muchos pacientes (Mantopoulos et al., 2011). Los estudios en humanos y en modelos animales experimentales han demostrado que después del desprendimiento de retina, los fotorreceptores comienzan a degenerarse y mueren con el tiempo (Mantopoulos et al., 2011). Por lo tanto, los agentes terapéuticos dirigidos a la muerte de los fotorreceptores pueden mejorar el tratamiento de los trastornos de la retina asociados con el desprendimiento de retina (Mantopoulos et al., 2011).

Tratamientos para la prevención de daños a los fotorreceptores después del Desprendimiento de Retina (DR)

Inhibición de la proteína GADD153

La apoptosis de fotorreceptores es crucial en la pérdida de la visión por DR, esto es mediado por el estrés del retículo endoplasmático (RE). Para investigar el impacto de la proteína GADD153, el autor Zhu et al. (2013) creó un DR en ratas Wistar mediante la inyección subretinal de ácido hialurónico y aplicando un lentivirus que inhibe GADD153 usando shRNA. Las ratas se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos: grupo de control normal, grupo RD, grupo de ARNi de GADD153 y grupo de vehículo. Los resultados fueron evaluados mediante RT-PCR y Western blotting, además de observar la distribución de GADD153 en las células de la retina y analizar la apoptosis con la técnica TUNEL (Zhu et al., 2013).

Los niveles de ARNm y proteína de GADD153 fueron significativamente más bajos en el grupo tratado con RNAi en comparación con el grupo de control, lo que redujo la apoptosis de los fotorreceptores. Esto sugiere que GADD153 es una molécula clave en la vía de estrés del ER que induce la apoptosis de las células fotorreceptoras tras el RD (Zhu et al., 2013).

La inhibición de GADD153 podría proteger las células fotorreceptoras del daño inducido por RD, lo que plantea una posible estrategia

terapéutica para proteger la visión en pacientes con desprendimiento de retina.

Inhibición de la vía Fas

La muerte de las células fotorreceptoras es el mecanismo principal que causa la pérdida de visión tras un desprendimiento de retina. El epitelio pigmentario de la retina (EPR) proporciona el soporte metabólico y nutricional crucial para estos fotorreceptores (Besirli et al., 2010).

Existen dos vías principales de muerte celular que juegan un papel crítico en la activación de la apoptosis en las células fotorreceptoras: la vía de muerte extrínseca mediada por Fas y la vía de muerte intrínseca mitocondrial (Besirli et al., 2010). En el contexto del desprendimiento de retina, se ha observado que la inhibición de la vía de Fas puede proteger a los fotorreceptores de la apoptosis. Esta vía se activa cuando el ligando Fas (FasL) se une a su receptor Fas, iniciando un proceso que conduce a la muerte celular.

Un péptido conocido como Met12 bloquea esta interacción y previene la activación de caspasas, lo que resulta en una mayor supervivencia de los fotorreceptores. Este hallazgo sugiere que Met12 podría ofrecer una terapia prometedora para proteger la retina y reducir la pérdida de visión tras el desprendimiento (Besirli et al., 2010).

El estudio realizado por Besirli et al. (2010) demostró que la utilización de este pequeño péptido inhibidor del receptor de muerte Fas no solo bloquea la activación de la caspasa, sino que también aumenta la supervivencia de los fotorreceptores tras la separación de la retina del epitelio pigmentario. Inicialmente, Met12 se probó en un modelo in vitro de fotorreceptores de cono, donde se confirmó que previene la activación dependiente de Fas de la caspasa 8. Además, se amplió este estudio para demostrar que Met12 redujo significativamente la señalización de Fas y la apoptosis de los fotorreceptores en un modelo in vivo de desprendimiento de retina en ratas macho (Besirli et al., 2010).

Ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA)

Se ha demostrado que el TUDCA muestra efectos citoprotectores en una variedad de sistemas experimentales que incluyen varios modelos de enfermedades neurodegenerativas, así como contra el daño retiniano induci-

do por la luz o el estrés oxidativo en ratones y un modelo de ratón de retinosis pigmentosa (Mantopoulos et al., 2011). Además, este agente tiene efectos neuroprotectores, asociados con la inhibición de la apoptosis y la disminución del estrés oxidativo, lo que muestra potencial como un nuevo fármaco terapéutico neuroprotector en enfermedades oculares caracterizadas por la pérdida de células fotorreceptoras debido al desprendimiento de retina (Mantopoulos et al., 2011).

En un estudio, Mantopoulos et al. (2011) demostraron que la administración sistémica del ácido biliar hidrofílico TUDCA tiene efectos neuroprotectores de los fotorreceptores en un modelo experimental de desprendimiento de retina y de acuerdo con diversos estudios, donde se ha demostrado que TUDCA media sus efectos citoprotectores parcialmente a través de la inhibición de la apoptosis mediada por caspasa. El efecto neuroprotector del tratamiento con TUDCA en su modelo de desprendimiento de retina experimental se correlacionó con la inhibición de las caspasas 2, 3 y 9 y una disminución de las células TUNEL positivas (Mantopoulos et al., 2011).

Por lo tanto, se sugiere que el TUDCA ayude a las células fotorreceptoras en condiciones de DR, posiblemente a través de un efecto directo sobre estas células, más que en la respuesta inflamatoria (Mantopoulos et al., 2011). Esto se debe a que el TUDCA mantiene la neuroprotección aun con limitada biodisponibilidad en la retina tras la separación del epitelio pigmentario retiniano (EPR), que son vitales para los nutrientes de los fotorreceptores. Debido a su potencial neuroprotector podría ser empleado como tratamiento en pacientes con condiciones que afectan la retina, como el desprendimiento de retina y la degeneración macular, ayudando a prevenir la pérdida de visión. El desprendimiento de retina, es un proceso paulatino, por ende, podría prevenirse. Por lo cual, es esencial, contar con espacios lúdicos, que inviten a la población a revisiones periódicas de acuerdo, a las indicaciones de su médico familiar o especialista (Oftamólogo), así mismo, debe haber espacios lúdicos, que permitan la recreación y descanso del sistema visual, ello, dará pauta a identificar si existe algún tipo de malestar ocular (Mancilla Simbro et al., 2024; Cadena Vázquez et al 2024)..

Conclusión

El análisis bioinformático del gen hCOL2A1, del producto final: la proteína y su variante mutada CYS86STOP (alineación de secuencias y el modelado 3D), así como la generación de los modelos estructurales, generados en *AlphaFold* y visualizados en *Chimera*, permitieron observar las diferencias significativas entre la proteína normal y la truncada debido a la mutación (CYS86STOP). La estructura incompleta resultante de la mutación CYS86STOP destaca, cómo este cambio afecta la estabilidad del colágeno tipo II, fundamental para la integridad del vítreo y la retina.

Estos hallazgos sugieren que la mutación CYS86STOP en el gen COL2A1 podría contribuir al riesgo de desprendimiento de retina, especialmente en el contexto del síndrome de Stickler. Aunque este estudio proporciona una base visual y estructural de las implicaciones de esta mutación, se necesitan estudios adicionales para comprender completamente su papel en la fisiopatología del síndrome y explorar posibles enfoques terapéuticos.

Agradecimientos: La investigación fue realizada en el ^{HybridLab} Fisiología y Biología Molecular de Células Excitables - Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla México, C.P. Puebla México C.P. 72570 <https://orcid.org/0000-0003-3976-3550>. <https://jardinsensorialinclusivo.blogspot.com/2024/10/jardin-sensorial-inclusion-y-bienestar.html> <https://fisioybiolmolcelulasexcitables.blogspot.com/2024/04/fisiologia-y-biologia-molecular-celulas.html>

Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado, Padrón de Grupos de Investigación Interdisciplinaria: 25073 Bioinformática Inclusiva: discapacidad visual. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés con respecto a la autoría y/o publicación de este artículo.

Contribución de los autores:

NMSP investigación, escritura y análisis; CRX; LGHA, investigación, escritura y análisis; KILV

investigación y análisis; CRRM investigación y análisis; ARM investigación, análisis, discusión; VCC análisis, investigación, CMS estudio, análisis, escritura, discusión y conclusión.

Bibliografía

Staff. (2015, 5 agosto). A New Approach to Preserving Photoreceptors After RD. Review Of Ophthalmology. <https://www.reviewofophthalmology.com/article/a-new-approach-to-preserving-photoreceptors-after-rd>

Mantopoulos, D., Murakami, Y., Comander, J., Thanos, A., Roh, M., Miller, J. W., & Vavvas, D. G. (2011). Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) Protects Photoreceptors from Cell Death after Experimental Retinal Detachment. *PLoS ONE*, 6(9), e24245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024245>

Zhu, H., Qian, J., Wang, W., Yan, Q., Xu, Y., Jiang, Y., Zhang, L., Lu, F., Hu, W., Zhang, X., Wang, F., & Sun, X. (2013). RNA Interference of GADD153 Protects Photoreceptors from Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis after Retinal Detachment. *PLoS ONE*, 8(3), e59339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059339>

Besirli, C. G., Chinskey, N. D., Zheng, Q. D., & Zacks, D. N. (2010). Inhibition of Retinal Detachment-Induced Apoptosis in Photoreceptors by a Small Peptide Inhibitor of the Fas Receptor. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(4), 2177. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4439>

Bateman, J. F., & Snead, M. P. (2005). The role of collagen in the pathology of the eye: A review of the implications of COL2A1 mutations. *Ophthalmic Genetics*, 26(1), 1-9. <https://doi.org/10.1080/13816810590908493>

de la Torre, R., et al. (2013). Retinal detachment in Stickler syndrome: A review of the literature. *Retina*, 33(8), 1586-1592. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182851f39>

Yang, D., et al. (2015). Characterization of mutations in COL2A1 associated with Stickler syndrome. *Human Genetics*, 134(2), 215-224. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1510-3>

Freire, M. E., et al. (2020). Classification and management of retinal detachment. *Ophthalmology Research Journal*, 12(3), 180-189.

Echeverry-Aguilar, L., & Gaviria-Bravo, M. (2019). Epidemiología y pronóstico del desprendimiento de retina en población pediátrica. *Revista Médica de Chile*, 147(2), 236-241. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000200236>

Bhandari, V., et al. (2014). Genetic basis of retinal detachment: Insights from familial cases. *The British Journal of Ophthalmology*, 98(5), 648-652. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304228>

Foulds, W. S. (2012). The anatomy of the retina and the pathophysiology of retinal detachment. *Eye*, 26(2), 237-245. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.227>

Donoso, L. A., et al. (2002). Identification of a stop codon mutation in exon 2 of the collagen COL2A1 gene in a large Stickler syndrome family. *American Journal of Ophthalmology*, 134(5), 720-727. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01638-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01638-0)

Mancilla Simbro, C., Fernando Contreras Bautista, C., Ramírez Mata, A., Edmundo López Aguilar, L., Arturo Ríos Cano, S., Magaly Santiago Hernández, L., & Guadalupe Hernández Aragón, L. (2024). Creación de encuestas para el diseño de un jardín sensorial: un enfoque etnobotánico y bioinformático en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. *Körperkultur Science*, 2(4), 37-40. <https://forms.gle/THCmw8YA5L6K3G2F7>

Cadena Vázquez F.P., Olea Amezcua M.A, Ramírez Mata A, Reyes Carmona S.R, Santiago Hernández L.M, Ríos Cano S.R., Parra Suárez J.L.A., Claudia Mancilla-Simbro C. (2024) Investigación y justificación del diseño de la identidad visual para el proyecto: "Jardín sensorial: Inclusión y bienestar para todos de la mano de la BUAP". CIBIOS- BUAP, Año 3, No. 9: 18-24. [CIBIOS 9 artículo 2.pdf](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304228)