



La cistinuria es una aminoaciduria debida a un transporte defectuoso de cistina y de aminoácidos dibásicos. La ausencia de reabsorción de cistina en el túbulo proximal renal produce un exceso de cistina en orina que provoca la formación de cálculos renales muy difíciles de eliminar por litotricia. Solamente existe una terapia preventiva basada en una alta ingesta de líquidos, alcalinización de la orina y tratamiento con agentes quelantes<sup>1,2</sup>.

Los cristales de cistina precipitan con forma de prismas hexagonales perfectos y transparentes a un pH entre 6 y 7,5 (Figura 2 a, b y c).

El defecto congénito se encuentra en un transportador localizado en las células del túbulo recto proximal renal (segmento S3) y en los enterocitos intestinales. Éste pertenece a una familia de transportadores conocidos como HAT (*Heteromeric Aminoacid Transporter*).

El HAT implicado en la cistinuria se conoce como b0,+ y está formado por dos proteínas: una cadena pesada o rBAT codificada por el gen *SLC3A1* (SLC de *solute carrier*; cromosoma 2, locus 2p16.3-21), y una cadena ligera denominada b0,+AT codificada por el gen *SLC7A9* (cromosoma 19, locus 19q12-13) (Figura 1). Estas proteínas se unen entre sí formando un heterodímero que intercambia cistina y aminoácidos dibásicos extracelulares por aminoácidos neutros intracelulares con una estequiometría 1:1. Se han identificado hasta ahora un total de 133 mutaciones diferentes en el gen de la cadena pesada y 95 en el de la cadena ligera<sup>2</sup>.

Desde hace tiempo se ha propuesto un transportador de cistina y aminoácidos dibásicos que sería la segunda pareja de rBAT en el segmento S3. Los defectos en este hipotético transportador también serían causa de cistinuria y podrían explicar los casos de pacientes en los que no se han encontrado mutaciones conocidas.

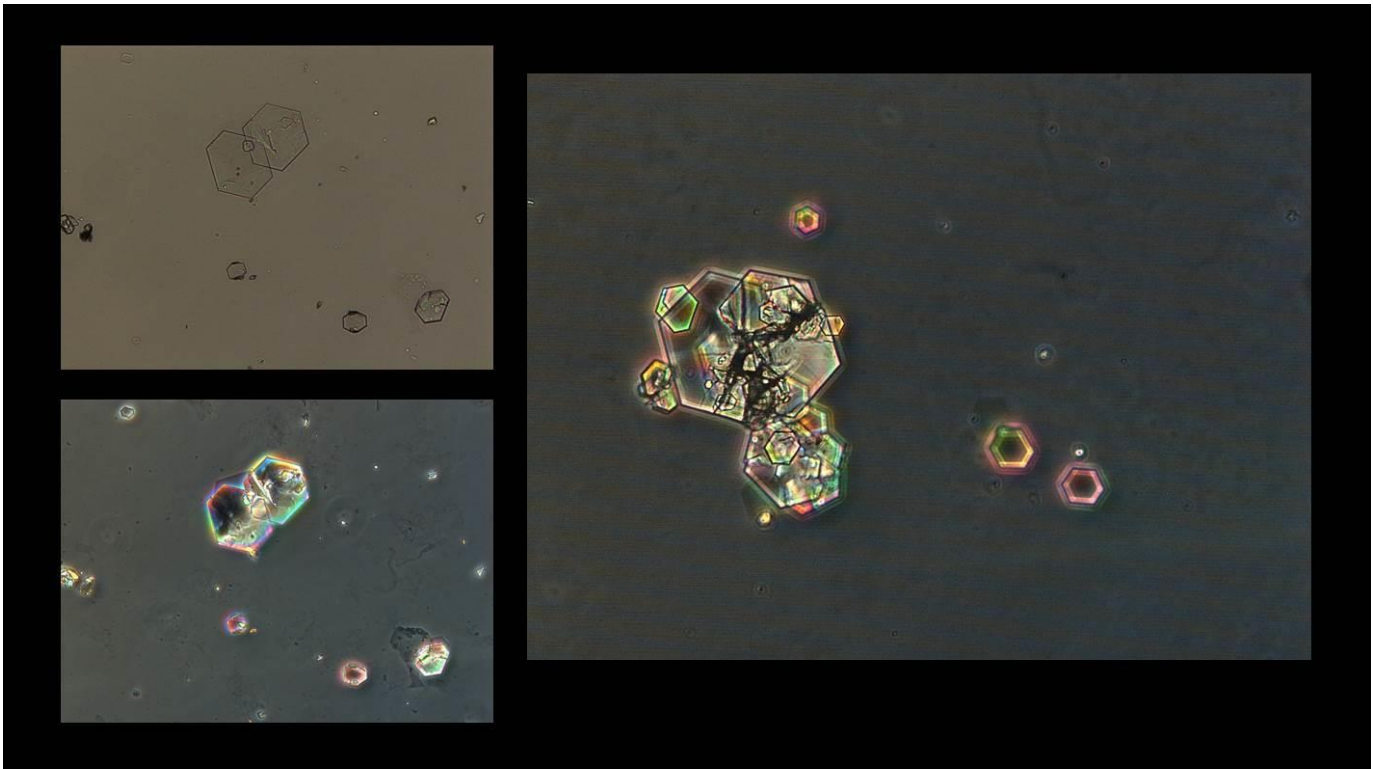
Cystinuria is an aminoaciduria caused by the defective transport of cystine and dibasic amino acids. The absence of cystine reabsorption in the proximal renal tubule produces an excess of cystine in the urine that causes the formation of kidney stones very difficult to remove by lithotripsy. There is only preventive therapy based on high fluid intake, alkalization of the urine and treatment with chelating agents<sup>1,2</sup>.

Cystine crystals precipitate as perfect and transparent hexagonal prisms at a pH between 6 and 7.5 (Figure 2 a, b and c).

The congenital defect is found in a transporter located in the cells of the proximal renal proximal tubule (segment S3) and intestinal enterocytes. It belongs to a family of transporters known as HAT (*Heteromeric Aminoacid Transporter*).

The HAT involved in cystinuria is known as b0,+ and is formed by two proteins: a heavy chain, rBAT, encoded by the *SLC3A1* gene (SLC of solute carrier; chromosome 2, locus 2p16.3-21), and a light chain called b0,+ AT encoded by the *SLC7A9* gene (chromosome 19, locus 19q12-13) (Figure 1). These proteins bind to each other to form a heterodimer exchanging cystine and extracellular dibasic amino acids by neutral intracellular amino acids with a 1:1 stoichiometry. A total of 133 different mutations have been identified so far in the heavy chain gene and 95 in the light chain gene<sup>2</sup>.

A cystine and dibasic amino acid transporter has long been proposed as the second pair of rBAT in the S3 segment. The defects in this hypothetical transporter would also cause cystinuria and could explain the cases of patients in whom no known mutations have been found.



**Figura 1: a)** Cristales de cistina al microscopio óptico; **b)** Cristales De cistina vistos con luz polarizada; **c)** Cristales de cistina con luz polarizada.

**Figure 1: a)** Cystine crystals under an optical microscope; **b)** Cystine crystals seen with polarized light; **c)** Cystine crystals with polarized light.

Un grupo, compuesto por españoles y japoneses, ha demostrado por coimmunoprecipitación y espectrometría de masas la existencia de ese nuevo transportador pareja de rBAT, la proteína de membrana AGT1 codificada por el gen *SLC7A13*.

AGT1 se localiza en la membrana apical del segmento S3, donde forma un heterodímero con rBAT, aunque su estructura molecular no se ha determinado todavía. El complejo está implicado en la reabsorción de cistina en el segmento S3 del túbulo proximal.

Este estudio podría cambiar la clasificación actual del Consorcio Internacional de Cistinuria (ICC) que correlaciona el fenotipo-genotipo, ya que

A research group, composed of Spaniards and Japanese, has demonstrated by co-immunoprecipitation and mass spectrometry the existence of this new transporter pair of rBAT, the AGT1 membrane protein encoded by the *SLC7A13* gene.

AGT1 is located on the apical membrane of segment S3, where it forms a heterodimer with rBAT, although its molecular structure has not yet been determined. The complex is involved in cystine reabsorption in the S3 segment of the proximal tubule.

This study could change the current classification of the International Cystinuria Consortium (ICC) that correlates phenotype-genotype,

solamente tiene en cuenta las mutaciones presentes en los genes *SLC3A1* y *SLC7A9*<sup>2</sup>.

El descubrimiento de este nuevo transportador hará posible la identificación de nuevos pacientes. Además el hallazgo de *SLC7A13* puede suponer también una diana para la búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos.

since it only takes into account the mutations present in the *SLC3A1* and *SLC7A9* genes<sup>2</sup>.

The discovery of this new transporter will make possible the diagnosis of new patients. In addition to this, the discovery of *SLC7A13* may also make it a target for the search for new pharmacological treatments.

### Bibliografía/References:

1. Cistinuria: diagnóstico y aproximación terapéutica. An. Sist. Sanit. Navar. 2011, Vol. 34, Nº 3.
2. Ibarra C. Enfermedades hereditarias relacionadas con defectos genéticos del transporte tubular renal. Arch.Latin.Nefr.Ped. 2002; 2(3).
3. Nagamori S, Wiryasermkul P, Guarch ME, Okuyama H, Nakagomi S, Tadagaki K et al. Ohgaki R1, Nunes V5, Palacín M6, Kanai Y7. Novel cystine transporter in renal proximal tubule identified as a missing partner of cystinuria-related plasma membrane protein rBAT/SLC3A1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jan 19;113(3):775-80.