

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

RETINA

3. Patología macular

3.1

Genética de la DMAE

Alfredo García Layana



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad compleja a nivel genético en la que parecen intervenir varios genes o variantes genéticas, así como algunas interacciones con factores ambientales, que actúan desequilibrando el sistema fotorreceptor-epitelio pigmentario retiniano-membrana de Bruch y coriocapilar. Parecen estar implicados en el desarrollo y progresión de la DMAE ciertos genes de diferentes vías, incluidos genes asociados a la regulación de los lípidos y la matriz extracelular, asociados a la reparación de DNA, a la respuesta inmune y la inflamación (1).

Estudios de mapeo genético y asociación determinaron las regiones cromosómicas 1q31 y 10q26 como las 2 regiones de mayor susceptibilidad a la DMAE. Estas regiones tienen un peso estimado en la carga global de la herencia del 71% (2). De estas regiones destacan los genes, factor H del complemento (*CFH*) y los *LOC387715* también conocido como *ARMS2* (del inglés, *Age-Related Maculopathy Susceptibility 2*) y *HTRA1*, genes que presentan en sus secuencias polimorfismos altamente asociados con la enfermedad y que relacionan al sistema inmune innato con la patogénesis de la DMAE.

GEN CFH

Entre estos polimorfismos, destaca el rs1061170, también conocido como Y402H, que fue el primero en ser altamente relacionado con la DMAE y ostenta el título de principal SNPs (*single nucleotide polymorphism*) de la DMAE. El Y402H está situado en el exón 9 (nucleótido 1227) de este gen y que conlleva el cambio Tyr402His. Este polimorfismo ha sido ampliamente estudiado y se ha determinado su asociación con las dos formas avanzadas de la enfermedad (neovascularización coroidea y atrofia geográfica) así como con las formas iniciales. Este SNP puede estar detrás del 58,9% de los casos en población occidental, y se estima que la mitad de los homocigotos para este SNP tendrán DMAE a los 85 años, frente al 22% de los no portadores. El *CFH* es un regulador del sistema del complemento e inhibe su activación por la vía alternativa, regulando también la vía común por medio de su unión al complejo C3b como cofactor en la proteólisis por el factor I. Esta inhibición previene la producción de C3 convertasa en la cascada de la vía alternativa, al igual que la producción de la C5 convertasa de la vía común. En este sentido, el *CFH* junto con el complejo C3b/iC3b colocalizan con las drusas, sugiriendo la importancia del sistema del complemento en la formación de las drusas. Este SNP ha sido caracterizado en diferentes poblaciones, incluida la española (3).

GENES ARMS2 Y HTRA1

En el caso del *ARMS2/HTRA1*, el principal SNP asociado con la DMAE, predominantemente con su forma húmeda, parece ser el rs10490924, también conocido como A69S, que se encuentra en el *ARMS2* (4). Otro SNP también relacionado con la DMAE es el SNP

-625G>A (rs11200638), localizado en el promotor del gen *HTRA1* y que se encuentra a tan solo 6096 pb del A69S, casi en completo desequilibrio de ligamiento. El gen *HTRA1* codifica para una serin proteasa que se expresa en retina y que se activa por el estrés oxidativo interactuando con otras proteínas para el recambio de matriz extracelular. Existe bastante controversia por estos genes *LOC387715/ARMS2* y *HTRA1*, ya que los SNPs principales de ambos se encuentran casi en total desequilibrio de ligamiento e indudablemente uno es el asociado con la DMAE y el otro es un SNPs informativo. Hay teorías que afianzan la asociación de cada uno de los genes con la enfermedad, sin embargo, parece demostrado que la proteína de *ARMS2/LOC387715* se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias y que de esta forma el SNP A69S puede ser determinante en la función de esta proteína en la obtención energética de las mitocondrias de la retina (5). Este polimorfismo también se ha asociado con un mayor riesgo de DMAE avanzada en la población española pero no con las formas precoces (3).

GENES DEL COMPLEMENTO

Existen también otros genes que regulan la actividad del complemento como son el factor B (*CFB*), el Componente 2 del complemento (*C2*), el *CFI*, donde se han confirmado varios SNPs con fuerte asociación protectora, las deleciones en los genes relacionados con el factor H (*FHR1* y *FHR3*), y una mutación en el gen *CFH* (R1210C) que parecen modificar la susceptibilidad de un individuo para desarrollar una DMAE (6,7). De esta forma se ha llegado a estimar que la homocigosidad para los alelos de riesgo de los genes del complemento más el del *LOC387715/HTRA1* conlleva un riesgo aproximado de 250 veces más de padecer DMAE que los basales (8) (fig. 1). Esta fuerte asociación de polimorfismos genéticos vinculados al sistema del complemento, han convertido a este sistema en una importante diana terapéutica en investigación para el tratamiento de la DMAE, fundamentalmente en la asociada a atrofia geográfica.

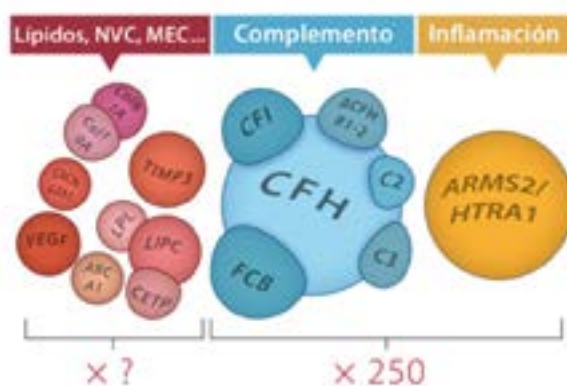


Figura 1: Existen al menos 52 variantes de genes dentro de 34 loci que se han asociado significativamente con la degeneración macular relacionada con la edad. En la tabla se muestran los principales genes y el riesgo asociado en caso de tener todos los alelos de riesgo. Cálculos obtenidos del estudio de *Maller et al* (8).

OTROS GENES RELACIONADOS CON LA DMAE

La complejidad de la DMAE ha hecho que se investiguen también otros genes y vías de señalización. Estas vías pueden parecer de menor importancia en el desarrollo de la enfermedad porque la asociación encontrada es menor que las de la vía del complemento, pero sin embargo pueden llegar a ser importantes en determinadas formas de la enfermedad o en respuesta a diferentes tratamientos (9). Un ejemplo de ello es la vía del metabolismo de los lípidos, donde se han analizado los genes *LIPC* (localizado en el cromosoma 15), *CETP* (cromosoma 16q21) y *APOE* (cromosoma 19q13) todos ellos implicados en la ruta de la High Density Lipoprotein (HDL) catalizando la hidrólisis de fosfolípidos y regulando en el intercambio de lípidos entre lipoproteínas. Varios estudios han demostrado que HDL es la principal lipoproteína en el transporte de los carotenos luteína y zeaxantina y que la falta de estos pigmentos maculares está muy asociada con la DMAE.

La homeostasis de la matriz extracelular también ha sido analizada mediante el estudio genético de muchos de los principales genes de su metabolismo. De esta forma destaca el estudio de SNPs en *TIMP3*, esta proteína es un inhibidor de metaloproteínasa (MMP) de la matriz extracelular y de VEGF (un mediador en la angiogénesis). Este mismo gen también se ha visto alterado en la distrofia de Sorsby (una forma de degeneración macular que aparece en edades más precoces) que comparte características clínicas con DMAE.

Por otro lado, genes como *COL8A1*, *RAD51B*, *COL10A*, *FRK* también se han relacionado con la DMAE húmeda, por su implicación en la supervivencia microvascular de la retina en desarrollo, mediando en la señalización VEGF α por la vía de Akt, por lo que son otros polimorfismos a tener en cuenta en el desarrollo de alguna variedad de la DMAE. En esta misma vía también se han estudiado genes implicados en el desarrollo de la angiogénesis como son *VEGFA*, *VEGFR1*, *SERPINF1* principalmente buscando su implicación en la diferente respuesta a los tratamientos Anti-VEGF.

Sin embargo, no hay que olvidar que ningún polimorfismo por sí mismo es causa directa de la patología. De hecho, un buen número de pacientes con alguno de los alelos de riesgo nunca desarrollará la enfermedad. Además, existen pacientes que no poseen los polimorfismos de riesgo que acaban padeciendo una DMAE. Esto puede ser debido a factores genéticos todavía no conocidos o al mayor peso de los factores ambientales en su caso concreto. Algunos factores de riesgo modificables como el tabaco y la dieta actúan de manera independiente de algunos de los factores genéticos como los *CFH*. Pero a la vez, es posible que interaccionen con otros factores genéticos como el *ARMS2*, aunque a este respecto hay cierta controversia entre los diferentes resultados encontrados (10).

Por último, hay que señalar que existen varios test genéticos disponibles comercialmente para estratificar a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo, así como para predecir la respuesta a los suplementos nutricionales. Sin embargo, en la actualidad, el grueso de los estudios realizados sugiere que las pruebas genéticas son más útiles como

herramienta de investigación que para el manejo clínico de los pacientes (11). Por ello, en la práctica clínica no están aconsejados las pruebas genéticas masivas como método de cribado para la detección de la población de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller JW. Age-related macular degeneration revisited--piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol.* 2013; 155(1):1-35.e13. doi:10.1016/j.ajo.2012.10.018.
2. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(3): 321-327. doi:10.1001/archophth.123.3.321
3. Recalde S, Fernandez-Robredo P, Altarriba M, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Garcia-Layana A. Age-related macular degeneration genetics. *Ophthalmology.* 2008; 115(5): 916-916.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2007.12.012
4. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, Weber BH. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet.* 2005; 14(21): 3227-3236. doi:10.1093/hmg/ddi353.
5. Kanda A, Chen W, Othman M, Branham KE, Brooks M, Khanna R, He S, Lyons R, Abecasis GR, Swaroop A. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(41): 16227-16232. doi:10.1073/pnas.0703933104.
6. Recalde S, Tortajada A, Subias M, Anter J, Blasco M, Maranta R, Coco R, Pinto S, Noris M, García-Layana A, Rodríguez de Córdoba S. Molecular Basis of Factor H R1210C Association with Ocular and Renal Diseases. 2016: 1305-1311. doi:10.1681/ASN.2015050580.
7. Caire J, Recalde S, Velazquez-Villoria A, Garcia-Garcia L, Reiter N, Anter J, Fernández-Robredo P, Alfredo García-Layana; Spanish Multicenter Group on AMD. Growth of Geographic Atrophy on Fundus Autofluorescence and Polymorphisms of CFH , CFB , C3 , FHR1 - 3 , and ARMS2 in Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(5):528. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.8175.
8. Maller J, George S, Purcell S, Fagerness J, Altshuler D, Daly MJ, Seddon JM. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2006; 38(9): 1055-1059. doi:10.1038/ng1873.
9. DeAngelis MM, Owen LA, Morrison MA, Morgan DJ, Li M, Shakoor A, Vitale A, Iyengar S, Stambolian D, Kim IK, Farrer LA. Genetics of age-related macular degeneration (AMD). *Hum Mol Genet.* 2017 Aug 1; 26(R1): R45-R50. doi: 10.1093/hmg/ddx228.
10. Layana AG, Zarranz-Ventura J, Robredo PF, Recalde S, De Córdoba SR. Genética y DMAE: del laboratorio a la consulta. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2011; 86(4): 101-102. doi:10.1016/j.oftal.2011.03.005.
11. Schwartz SG, Hampton BM, Kovach JL, Brantley MA Jr. Genetics and age-related macular degeneration: a practical review for the clinician. *Clin Ophthalmol.* 2016 jul 4; 10: 1229-35. doi: 10.2147/OPHT. S109723.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. Sobre la predisposición genética de la DMAE

- a) Están relacionadas fundamentalmente con mutaciones somáticas.
- b) Están descritos polimorfismos genéticos protectores.
- c) Los test genéticos están aconsejados como método de cribado masivo.
- d) Algunos factores de riesgo modificables como el tabaco y la dieta actúan de manera independiente de algunos de los factores genéticos.
- e) Algunos factores ambientales interaccionan con otros factores genético aumentando el riesgo.

2. Respecto al Factor H de sistema del Complemento (CFH)

- a) El polimorfismo del CFH rs1061170, también conocido como Y402H, fue el primero en ser altamente relacionado con la DMAE.
- b) El rs1061170 del CFH (Y402H), es el principal SNPs de riesgo de la DMAE.
- c) El rs1061170 del CFH (Y402H) se ha asociado solo con las formas avanzadas de la DMAE.
- d) El 90% los homocigotos de riesgo para el rs1061170 del CFH (Y402H), tendrán DMAE a los 85 años.
- e) El CFH es un regulador del sistema del complemento e inhibe su activación por la vía alternativa.

3. Respecto a los polimorfismos de riesgo de la DMAE

- a) El principal SNP del ARMS2 está asociado predominantemente con la DMAE en su forma seca.
- b) Los SNPs principales de los genes LOC387715/ARMS2 y HTRA1 se encuentran casi en total desequilibrio de ligamiento.
- c) La proteína de ARMS2/LOC387715 se encuentra en la membrana de las mitocondrias y puede ser determinante en la obtención energética de la retina.
- d) La homocigosidad para los alelos de riesgo de los genes del complemento más el del LOC387715/HTRA1 conlleva un riesgo aproximado de 25 veces más de padecer DMAE que los controles.
- e) Ningún polimorfismo por sí mismo es causa directa de la patología.