



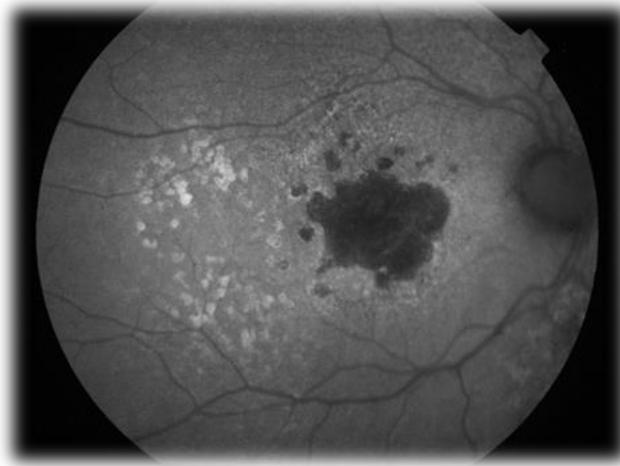
Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina



Dpto. Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia

Instituto Universitario de Oftalmología Aplicada (IOBA)

Grado en Medicina. Memoria del Trabajo de Fin de Grado. Revisión Bibliográfica



FISOPATOLOGÍA DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

Presentado por:

Julián García García

Tutorizado por:

Dra. Rosa Coco Martin

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
Palabras Clave	3
LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS	5
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
1.-Disfunción de la proteostasis por descontrol del estrés oxidativo	6
2.-Respuesta antioxidante inadecuada.....	7
3.-Déficit de la autofagia	8
4.-La disregulación de la matriz extracelular y genes de riesgo relacionados.....	10
5.-El papel de la coriocapilar.....	11
6.-La inflamación crónica.....	12
6.a. -El papel de las drusas como centros inflamatorios.....	12
6.b. -Los macrófagos reclutados y la microglía.....	13
6.c. -El papel del complemento y SNPs de riesgo relacionados.....	14
7.-La epigenética.....	17
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXOS.....	27

RESUMEN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad retiniana compleja, multifactorial y progresiva que afecta a millones de personas en el mundo, habiéndose convertido la causa principal de discapacidad visual en los países desarrollados. La etiopatogenia de la enfermedad no es del todo conocida, si bien ya entendemos buena parte de los procesos que llevan a la disfunción y degeneración del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Así, el descontrol celular del estrés oxidativo, la alteración de la proteostasis y la disfunción mitocondrial forman un bucle interno retroalimentado que hace fracasar al EPR y posibilita el acúmulo de proteínas anómalas mal plegadas que conformarán las drusas. La inadecuada respuesta antioxidante, el déficit en los mecanismos de autofagia y la disregulación de la matriz extracelular (ECM) ayudan a que los depósitos de material anómalo de las drusas vayan aumentando con el tiempo. Estas drusas actuarán luego como centros y disparadores de una inflamación crónica del espacio subretiniano en la que también se encuentran implicados la microglía y los macrófagos reclutados, así como en el sistema del complemento. La degeneración de la coriocapilar es otro elemento clásico reconocido en la patofisiología de la DMAE. El componente genético de la enfermedad se materializa en el reconocimiento de los polimorfismos de riesgo o protectores descritos de algunos genes que del complemento y la ECM, y que se reconocen como esenciales para la progresión a formas avanzadas de DMAE. Por último, la epigenética es la encargada de modular el sentido de la progresión hacia la DMAE avanzada, determinando en base a las condiciones locales de inflamación la formación de neovasos en las formas exudativas o la pérdida celular extensa en las formas no exudativas.

Palabras clave: degeneración macular asociada a la edad, fisiopatología, estrés oxidativo, complemento, epigenética.

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

A2E: N-retinilidene-N-retiniletanolamina.

APOE: apolipoproteína E.

ARMS2: age-related maculopathy susceptibility 2.

ARN: ácido ribonucleico.

ATP: adenosín trifosfato.

atRAL: all trans-retinal.

BLT1: receptor 1 de leucotrienos.

C3: complement factor 3.

CFB: complement factor B.

CFH: el factor de complemento H / complement factor H.

CFI: factor del complemento I / complement factor I.

DISC: complejo de señalización de muerte celular inducida.

DMAE: degeneración macular asociada a la edad.

ECM: matriz extracelular.	OCT: tomografía óptica de coherencia.
EFEMP1: EGF Containing Fibulin Extracellular Matrix Protein 1.	p62/SQSTM1: proteína 62/sequestosoma 1. ROS: especies reactivas de oxígeno.
EGF: Endotelial Growth Factor.	PARP-1: poli-ADP-ribosa polimerasa-1.
EPR: epitelio pigmentario de la retina.	PCR: proteína C reactiva.
FasL: ligando de Fas.	PGC-1: proteína 1 coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas.
GSTMU1: isoforma mu1 de la glutatión S-transferasa.	PTX3: pentraxina 3.
GSTMU5: isoforma mu5 de la glutatión S-transferasa.	PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados.
HNE: 4-hidroxiynonenal.	RdCVF: factor de viabilidad para conos derivado de bastones.
HTRA1: high-temperature requirement protein A1.	SCL16A8: transportador mitocondrial de citrato-16-A8.
IL-1 β : interleucina 1-1 β .	SNPs: single nucleotide polymorphisms.
IL-6: interleucina 6.	TGF- β : factor de crecimiento y tumoración- β .
LC3: microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3.	TIMPs: inhibidores tisulares de las metaloproteinasas.
mi-RNAs: microRNAs.	TLR4: toll-like receptor 4.
MMPs: metaloproteinasas de la matriz.	TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .
NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.	TRAF6: factor 6 asociado al receptor TNF.
NLPR3: NOD-like receptor Pyrin domain containing.	TSP1: trombospondina-1.
NRF-2/ARE: factor nuclear derivado del eritroide 2/elemento de respuesta antioxidante.	UPS: ubiquitin-proteosoma.
NOS: NADPH oxidasa.	VEGF: factor de crecimiento endotelial-vascular.

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad retiniana progresiva que afecta al área central de la retina y constituye la causa más importante de discapacidad visual en de los países desarrollados (1). Distinguimos dos estadios de la enfermedad: un estadio inicial-intermedio, asintomático, de progresión lenta, caracterizado por el acúmulo extracelular de depósitos (drusas) y alteraciones en el epitelio pigmentario de la retina (EPR); y un estadio avanzado con dos posibles formas clínicas, la DMAE “seca”, “atrófica” o “no exudativa”, de curso más lento, y la “húmeda”, “neovascular” o “exudativa”, con pérdida de agudeza visual más rápida (2).

La etiología y la fisiopatología de la enfermedad no se conocen en su totalidad pero incluyen una serie larga de elementos y procesos que interaccionan de forma compleja entre sí (3). Así, la etiología de la DMAE podría ser explicada en base a: determinadas variantes genéticas y alteraciones en la regulación de la expresión de genes (epigenéticas) con el concurso de algunos factores de riesgo como son el consumo de tabaco, la hipertensión, dieta baja en antioxidantes y la obesidad; y en la patogénesis intervendrían defectos en la autofagia, la proteólisis y la degradación

lipídica, una respuesta frente al estrés oxidativo alterada con disfunción mitocondrial, disregulación del sistema de complemento y la respuesta inflamatoria, alteraciones del sistema de metaloproteinasas de la matriz extracelular, o el envejecimiento de la microvascularización coroidea.

Hoy en día no disponemos de ninguna terapia efectiva para evitar la progresión del estadio inicial al avanzado de la enfermedad, ni tampoco para el tratamiento de la forma no exudativa de la misma (4). Sin embargo, para la forma exudativa contamos con los fármacos anti-factor de crecimiento endotelial-vascular (anti-VEFG) intravítreos que son altamente eficaces en la detención de su progresión (5). Por lo tanto, tener un mejor conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad permitirá imaginar nuevas vías de abordaje para evitar la pérdida de visión o proponer nuevos tratamientos para devolver la visión perdida.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en revisar la literatura publicada referente a la fisiopatología de la DMAE, con el fin de obtener una visión global actualizada del conocimiento que hasta la fecha tenemos de la misma. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva de aquellos trabajos de investigación que explican a través de distintas hipótesis, complementarias muchas veces entre sí, los mecanismos implicados en la aparición de esta enfermedad.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura científica utilizando las siguientes bases de datos referenciales: PubMed, Medline y Biblioteca Cochrane Plus. Las estrategias de búsqueda incluyeron los siguientes términos *Medical Subject Heading*: “Age related macular degeneration”, “AMD”, “ARMD”, “physiopathology”, “phatogenesis”, “genetics”, “epigenetics”, “autophagy”, “oxidative stress”, “inflammation”, “mitocondria”, “matrix” y “complement”.

Se incluyeron artículos publicados en inglés y español, entre 2015 y 2021. En un análisis inicial, se seleccionaron los artículos adecuados a nuestra búsqueda y posteriormente, se realizó una lectura crítica y una síntesis cualitativa de los mismos. Se realizaron, además, búsquedas manuales de referencias cruzadas de los artículos incluidos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se exponen los aspectos más importantes en la fisiopatología de la DMAE.

1.-Disfunción de la proteostasis por descontrol del estrés oxidativo

La disfunción de la proteostasis y el descontrol del estrés oxidativo del EPR explican la formación de drusas en los estadios iniciales de DMAE. Normalmente, las células del EPR realizan el procesamiento de los segmentos externos de los fotorreceptores en un proceso de heterofagia del que se derivan numerosos productos de deshecho que deben ser correctamente gestionados para lograr la homeostasis celular. Cuando esto falla se acumulan en depósitos extracelulares denominados drusas. Entre sus componentes destacan ácidos grasos insaturados oxidados y proteínas mal plegadas o dañadas que parecen estar implicados en la patogénesis de la DMAE (1). Lo que sucede es que toda proteína requiere un plegamiento correcto para ser estable y funcional, pero las especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden interferir en su plegado causando su desestructuración y haciéndolas propensas a la agregación. Por lo tanto, una elevada cantidad de ROS combinada con un sistema antioxidante deficiente desemboca en el agregado perjudicial de proteínas que conforma las drusas, a lo que se unirá una insuficiente de eliminación de las mismas (6).

Por otra parte, el acúmulo excesivo en el EPR de lipofuscina (pigmento autofluorescente consistente en lípidos y fosfolípidos peroxidados) refleja que el sistema de degradación de productos celulares está siendo ineficaz. Además, la lipofuscina puede ser citotóxica al unirse al proteosoma y a las proteasas lisosomales lo que inhibiría la degradación de proteínas oxidadas (7). Asimismo, el componente principal de la lipofuscina [el N-retinilidene-N-retiniletanolamina (A2E) producto de la interacción entre el all trans-retinal (atRAL) y etanolamina] puede inducir un incremento de la expresión de VEGF, interleucinas y otras moléculas inflamatorias en la retina, que estimularían la formación de neovasos en la DMAE exudativa. Mientras que, la fotosensibilización de A2E causa disfunción telomérica y daño del ácido desoxirribonucleico (DNA) de las células del EPR, pudiendo desencadenar su senescencia y muerte, proceso que contribuiría a la atrofia retiniana en la DMAE no exudativa (8).

Además, las células del EPR en la mácula están constantemente sujetas a altos niveles de estrés oxidativo por ser la zona de mayor exposición a la luz ultravioleta, lo que induce la digestión diurna de altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) provenientes de la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores, que también se encuentran en las drusas. La exposición a la circulación coriocapilar rica en oxígeno y la producción inducida de ROS en los gránulos de pigmento celulares también contribuyen al estrés oxidativo (9). Otras fuentes importantes de ROS son el citocromo P450, la nicotinamida adenina dinucleótico fosfato

(NADPH) oxidasa (NOS), la xantina oxidasa y la cadena de transporte electrónico mitocondrial.

En lo que respecta al papel de la mitocondria en el estrés oxidativo, Ferrington et al. demostraron que la respiración celular estaba disminuida en el EPR de pacientes con DMAE y la producción de adenosín trifosfato (ATP) era menor respecto a los controles. Además, la expresión de subunidades de la porción catalítica de la ATP sintasa, la subunidad VIb del complejo de la citocromo oxidasa, la *mitofilina*, la *heat shock protein-70* mitocondrial y el factor de traslación mitocondrial Tu estaba reducida, indicando disfunción mitocondrial (10,11). Esta se podría explicar por un pequeño desequilibrio puntual en la función de cadena electrónica mitocondrial que originaría un acúmulo transitorio de ROS que a su vez podrían dañar el ADN mitocondrial y los genes codificantes de la cadena electrónica, con la consiguiente síntesis defectuosa de estas proteínas y el subsecuente incremento en la producción de ROS. Esta sobreproducción de ROS a su vez generaría más daños en el ADN mitocondrial incrementando la magnitud del proceso en un círculo vicioso (12). En estas condiciones de alto estrés oxidativo, cabría esperar que la activación de la poli-ADP-ribosa polimerasa-1 (PARP-1) causase una depleción de ATP a la célula del EPR, llevándola al colapso energético y originándole la muerte (13).

2.-Respuesta antioxidante inadecuada

El EPR de pacientes con DMAE muestra una susceptibilidad incrementada al estrés oxidativo al disminuir con el envejecimiento su capacidad para neutralizar ROS por un descenso en la producción de antioxidantes (14). Así, en condiciones normales el factor nuclear derivado del eritroide 2/elemento de respuesta antioxidante (NRF-2/ARE) y la proteína 1 coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1) son dos elementos centrales en el control de los niveles de ROS en las células del EPR que bien podrían estar implicados en la patogénesis de la enfermedad ya que en el EPR, la vía del NRF-2/ARE juega un papel importante en la regulación del estrés oxidativo (15). Lo que sucede como respuesta al estrés oxidativo, es que el NRF-2 se transloca del citosol al núcleo, donde inicia la expresión de varios sistemas antioxidantes de defensa y activa genes ligados a la autofagia y la proteólisis. Por su parte, la familia de PGC-1, regula una cascada de procesos que gobiernan el control transcripcional de la biogénesis mitocondrial y la función de respiración celular, así como el sistema de defensa antioxidante mitocondrial (16). El papel de PGC-1 es, en definitiva, el control de los niveles mitocondriales de ROS, pues tal y como muestran Fehlszeghy et al., en su estudio en ratones KO para NRF-2 y PGC-1. Todas estas moléculas podrían estar implicadas en la disfunción del EPR que conduce a la DMAE,

ya que estos autores observaron que cuando pierden su función se produce un incremento del estrés oxidativo, agregación de proteínas, acúmulo de lipofuscina, daño mitocondrial e infiltrado mononuclear-fagocítico en la retina que se manifiesta en una pérdida de función de los fotorreceptores similar a la observada asociada a la edad (17).

3.-Déficit de la autofagia

Los agregados de proteínas mal plegadas y oxidadas, formados en buena parte por la exposición de las células del EPR a ROS, deben ser degradados por los sistemas de aclaramiento celular para evitar su acumulación progresiva. Cuando estos fallan, el acúmulo de estas proteínas puede tener un efecto proinflamatorio, siendo capaces de activar el inflamósoma *NOD-like receptor Pyrin domain containing* (NLRP3) y promover la angiogénesis, estando ambos agentes implicados en la progresión a formas avanzadas de DMAE como se verá más adelante. A ello hay que sumarle la posibilidad de que el mismo incremento de productos de deshecho celular, dañe los sistemas encargados de su aclaramiento, y contribuya tanto a su acúmulo como a la formación secundaria de más ROS, como en el caso de la lipofuscina mencionado anteriormente.

Así, en condiciones normales el sistema ubiquitin-proteosoma (UPS) y el sistema de degradación autofagosomal/lisosomal (autofagia) comparten la tarea de mantener la proteostasis celular, evitando la formación de depósitos (18). Ambos, coordinándose entre sí, reconocen activamente y seleccionan con ubiquitina el material a degradar y reciclar. Por lo tanto, cuando la actividad proteolítica del UPS se ve reducida, se incrementa el flujo autofágico para poder preservar la proteostasis. Pero en el EPR durante el envejecimiento se reduce la expresión de genes del UPS y con ello la actividad proteolítica del mismo, derivándose el flujo de productos al sistema de autofagia. Además, la actividad disminuida del proteosoma puede originar el acúmulo de proteínas de la cadena respiratoria dañadas, que causan disfunción mitocondrial e incremento de los niveles celulares de ROS (19). Por su parte, la proteína sequestosoma 1 (p62/SQSTM1) tiene un cometido múltiple, ya que actúa como puente transportando proteínas entre el UPS y el sistema autofagocítico celular, así como regulando la respuesta antioxidante en el EPR al estrés oxidativo (20). Esta proteína es una pieza fundamental en la activación y organización del proceso de autofagia, y la protección del EPR frente ROS al inducir la dehiscencia del complejo NFR-2-Keep 1 en la vía NRF-2/ARE, que permite la translocación nuclear de NFR-2 y su acción biológica con la expresión de sistemas de defensa antioxidante. Así, por ejemplo, el humo de cigarrillo induce la inactivación de p62/SQSTM1 del EPR, lo que incrementa la acumulación de agregados proteicos, y se observa una autofagia y una respuesta antioxidante mediada por Nrf2 disminuidas, lo que explica en parte el papel del tabaquismo en la enfermedad

(21). En el paso final del proceso de autofagia, un lisosoma se fusiona con el autofagosoma dando lugar al autolisosoma, en el que se degrada su contenido incluyendo la ubiquitina, p62/SQSTM1 y *microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3* (LC3), por lo que estas se consideran biomarcadores de agregación de proteínas y de actividad autofágica (22). Partiendo de este hecho, Golestaneh et al. demostraron que en las células del EPR en pacientes con DMAE los niveles de LC1 y p62/SQSTM1 no disminuían al ser sometidas a inanición-ayuno si se comparaban con sujetos normales, de lo que infieren que el flujo autofágico se encuentra reducido en la DMAE (23). Además, se ha observado que p62/SQSTM1 se acumula en el área macular de pacientes con DMAE y un gran número de drusas, apoyando la hipótesis de que el defecto la implicación de la autofagia en la aparición de la enfermedad (24). Por su parte, la proteína p62 decide el destino de la célula ya que puede estar implicada en la vía de supervivencia celular al activar la vía del factor 6 asociado al receptor TNF (TRAF6)-NF-Kb y por otro lado, puede activar la caspasa-8 mediante su poliubiquitinización y la del el complejo de señalización de muerte celular inducida (DISC), causando la muerte celular (25). De todo lo anteriormente referido se desprende que la autofagia es un proceso disfuncional en pacientes con DMAE y podría ser el elemento clave a la hora de entender por qué se produce la disfunción de las células del EPR y la formación de drusas que lleva a la aparición de los estadios iniciales de DMAE. De hecho, la supervivencia y la muerte celular programada están íntimamente ligadas al proceso de autofagia y, aunque no se conoce el mecanismo específico de muerte celular en el EPR en la DMAE (piroptosis, necroptosis o apoptosis), esta podría explicarse por un fallo en la regulación de este proceso celular.

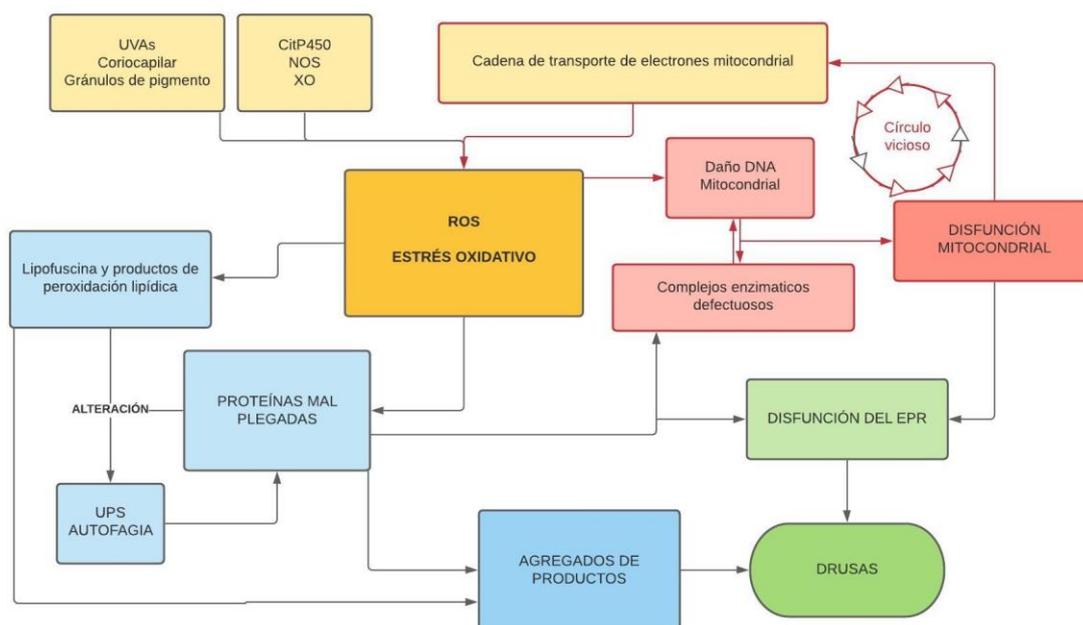


Figura 1. Niveles elevados de ROS, el acúmulo de agregados de productos de desecho y el fracaso mitocondrial, son los inductores primeros de la disfunción del EPR que llevan a la aparición de drusas en la DMAE inicial.

4.-La disregulación de la matriz extracelular y genes de riesgo relacionados

La alteración en la regulación de la matriz Extracelular (ECM) a nivel de la membrana de Burch por modificación en el equilibrio entre las MMPs y los TIMPs, también va a jugar un importante papel en la formación y crecimiento de las drusas, y por ende en la patogenia de la DMAE (26). El complejo MMP/TIMP es esencial en la regulación del recambio de la ECM en condiciones normales, sin embargo su expresión puede verse modificada en el proceso de envejecimiento y otros estados patológicos, que alteran la relación entre sus componentes y pueden originar grandes cambios en la ECM, como son su engrosamiento y la formación de depósitos (27). Los agentes que producen este desequilibrio entre MMPs y TIMPs no son del todo conocidos, pues las complejas interacciones entre todos sus componentes y las intrincadas y numerosas vías implicadas dificultan encontrar un primer efector como responsable de la pérdida de equilibrio del complejo regulador de la ECM. El estrés oxidativo, la activación de C3 del sistema de complemento, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y el polimorfismo en el gen HTRA1 parecen haber sido relacionadas con modificaciones en la expresión o actividad de algunas MMPs y TIMPs, y la degradación de elementos de la membrana de Bruch que podrían explicar el la aparición de depósitos en la DMAE (27). De hecho, uno de los *loci* que explican en gran parte la heredabilidad en la DMAE es el *age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) / high-temperature requirement protein A1 (HTRA1)*, y si bien el papel de ARMS2 se desconoce, sabemos que HTRA1 es una serin-proteasa secretada por el EPR implicada en la regulación estrecha de la ECM cuyos niveles se encuentran elevados en pacientes con DMAE. Entre los sustratos de HTRA1 se encuentra el *Endothelial Growth Factor (EGF) Containing Fibulin Extracellular Matrix Protein 1 (EFEMP1)*, compuesto por fibrilina y microfibrillas fundamentales en el mantenimiento de la estructura de la membrana de Bruch y activadoras del factor de crecimiento y tumoración- β (TGF- β) en la angiogénesis, y de la trombospondina-1 (TSP1), un potente inhibidor de la angiogénesis (28). Esto sugiere que esta proteína y la membrana de Bruch podrían jugar un papel central en la aparición de neovasos en la DMAE exudativa. Además, apuntando a esta misma hipótesis, encontramos diez variantes en *single nucleotide polymorphisms (SNPs)* localizadas en siete genes de la ECM (COL15A1, COL8A1, MMP9, PCOLCE, MMP19, CTB1-CTB2 y ITGA7) que se asociaron únicamente a estadios avanzados de DMAE, sugiriendo que las vías de remodelado extracelular de la matriz del EPR juegan un papel central en el desarrollo de las formas neovascular y no exudativa de la DMAE (29). Así, del remodelado y degradación defectuosos de la ECM se originaría también el acúmulo de

material de desecho celular, favoreciendo con ello la formación de drusas y la subsecuente inflamación del espacio subretiniano.

5.-El papel de la coriocalilar

La degeneración de la coriocalilar y del EPR son procesos paralelos y están presentes en todos los estadios de DMAE. La retina es un órgano con una alta demanda energética y un alto consumo de oxígeno. Para suplir esta demanda es necesario el aporte suficiente de riego sanguíneo por la coroides y que conos, bastones y células del EPR actúen como simbiosis: el EPR aportando glucosa desde la circulación coroidea a los fotorreceptores, los bastones ayudando a los conos con la secreción de factor de viabilidad para conos derivado de bastones (RdCVF), y ambos produciendo lactato para nutrir al EPR (30). Cualquier fallo en este sofisticado ecosistema metabólico, conlleva graves consecuencias funcionales y estructurales en los segmentos externos de los fotorreceptores. La involución de la coriocalilar, la inflamación crónica de bajo grado no resuelta que altera el metabolismo retiniano y la disfunción del EPR como causa de la ineficiente renovación de los segmentos externos de los fotorreceptores, son puntos clave que están implicados en la patogénesis de la DMAE (31). Estos tres elementos, el EPR, los fotorreceptores y la coriocalilar están estrechamente conectados y son interdependientes ya que la degeneración de uno lleva a la involución de los otros dos. Aunque desconocemos la secuencia exacta de afectación de estos elementos (32), sabemos que en todas las formas de la DMAE se produce una involución de la coriocalilar, asociada degeneración de la retina externa, que compromete el flujo de oxígeno y nutrientes en la retina. En la DMAE, los cambios hemodinámicos locales que se producen en la coriocalilar, causan hipoxia y alteran el transporte de nutrientes y productos de desecho por el EPR (33). Algunos de los cambios vasculares ya observados en estadios iniciales de la enfermedad son la disminución en la densidad vascular de la coriocalilar, el incremento en la pérdida de células endoteliales, alteración de la polaridad celular en el endotelio con fenestraciones anormales y diafragmas alterados, y relleno vascular coroideo prolongado (34). Así, como consecuencia del déficit de perfusión y del transporte ineficaz secundarios a la regresión de la vascularización coroidea, se enlentece el desalojo de productos extracelulares, pudiendo favorecer la aparición y crecimiento de drusas. En este sentido, se ha visto que la densidad vascular de la coriocalilar se relaciona inversamente con la densidad de drusas, sugiriendo que una microcirculación coroidea adecuada podría prevenir la formación de estas. Además, un estudio reciente empleando tomografía óptica de coherencia (OCT)-angiografía mostró que el déficit de flujo en la coriocalilar predice la formación y crecimiento de las drusas, habiéndose identificado como factor un de riesgo

para desarrollar formas avanzadas de DMAE junto a la presencia de drusas grandes e intermedias (35). Por su parte, en la DMAE neovascular, el hito más destacado que acontece en la coroides es la formación de neovasos que invaden la retina y que curiosamente crecen desde regiones en las que la perfusión es especialmente precaria, estimulados por los VEGFs producidos por el EPR como respuesta a un aporte sanguíneo insuficiente y la subsecuente hipoxia (35,36). Mientras que, en la forma avanzada de DMAE no exudativa, la regresión de la coriocapilar es muy importante, quedando así muy adelgazada en zonas denominadas de atrofia geográfica.

Entre las causas que podrían desencadenar la degeneración de la vascularización coroidea, hay que señalar al envejecimiento en sí mismo de la coroides, como primer responsable, y luego a los factores de riesgo cardiovascular que frecuentemente se encuentran asociados a la DMAE. Los mecanismos que originan envejecimiento vascular coroideo incluyen los mismos que mencionamos en el punto anterior para el EPR (el estrés oxidativo, inflamación, proteostasis deficiente, disfunción mitocondrial/daño DNA y senescencia celular), y recalcan la implicación de estos como primeros implicados en la aparición de la DMAE (37). Además, se ha observado que, asociados al tabaco, diabetes, hipertensión y obesidad, aparecen cambios en la coroides muy similares a los que se observan en la DMAE, sugiriendo que estos factores de riesgo influyen en los mecanismos de envejecimiento mencionados antes.

6.-La inflamación crónica

6.a.-El papel de las drusas como centros inflamatorios

Las drusas son los centros inflamatorios necesarios para la progresión a estadios avanzados de DMAE. La inflamación es un elemento que claramente está presente en la fisiopatología de la DMAE, involucra a numerosos actores y explica gran parte de los sucesos que acontecen en la enfermedad. La formación de depósitos extracelulares, la activación del inflamósoma, el recambio ineficiente de la ECM y el apiñamiento de células inflamatorias en el espacio subretiniano son procesos que podrían explicar la muerte celular extensa y aparición de neovasos de la DMAE avanzada. Así, los cambios degenerativos en el EPR (la alteración en los sistemas de proteostasis, el incremento del estrés oxidativo y la atenuación de los mecanismos de protección frente al mismo mencionados anteriormente) favorecen el acúmulo de moléculas en las drusas que son capaces de inducir inflamación en el espacio subretiniano (4). Lípidos, lipoproteínas, organelas, lipofuscina, amiloide- β , apolipoproteína E (APOE), albúmina, inhibidores tisulares de la metaloproteinasas (TIMPs), metaloproteinasas de la matriz (MMPs), gránulos de melanina, componentes del complemento (C3, C5, factor H),

inmunoglobulinas, proteína C reactiva (PCR), vitronectina, fibrinógeno y pentraxinas son algunos de los componentes de estos depósitos extracelulares (4,27). Las drusas actúan como verdaderos centros inflamatorios al estar compuestos por sustancias capaces de atraer células inflamatorias y de activar el inflamosoma. De manera más concreta, la presencia de lipofuscina, amiloide β , A2E, 4-hydroxiynonenal (HNE), productos finales de la peroxidación lipídica y agregados de proteínas intracelulares de los que ya se ha hablado, son señales capaces de activar la vía del inflamosoma NLRP3 en el EPR (38). La activación del inflamosoma NLRP3 además de estimular la producción de citocinas como IL 1- β y consolidar el proceso inflamatorio en el espacio subretiniano, es capaz inducir la muerte celular programada mediada por caspasas o piroptosis, proceso que de darse de manera extensa podría ser responsable de la atrofia geográfica en la DMAE no exudativa.

Por otro lado, el gran número de proteínas plasmáticas involucradas en la inflamación que contienen las drusas, podrían apuntar a la inflamación sistémica como posible origen de la DMAE (4). Buen ejemplo de ello es la pentraxina 3 (PTX3) que forma parte del sistema inmune innato ejerciendo un papel en el control de inflamación en respuesta a estímulos como la IL-1 β , el TNF- α o altos niveles de ROS, y cuyos niveles plasmáticos se encuentran elevados en pacientes que presentan DMAE neovascular (39). Así, Hwang et al. demostraron que la PTX3 inducida por estrés oxidativo, está implicada en la expresión de algunos genes asociados a la DMAE como el del factor del complemento I (CFI), el factor de complemento H (CFH), la APOE y toll-like receptor 4 (TLR4), y con ello con la muerte prematura de las células del EPR (40). En favor de este posible origen sistémico de la enfermedad están los elevados niveles plasmáticos de componentes del complemento y algunas citocinas inflamatorias como interleucina 6 (IL-6) y TNF- α que se han observado en pacientes con DMAE (41,42).

6.b.-Los macrófagos reclutados y la microglía

Por su parte, la microglía retiniana y los macrófagos reclutados por el material presente en las drusas tienen la función de mantener la homeostasis y llevar a cabo el aclaramiento de productos de deshecho del espacio subretiniano cuando el EPR se ve incapaz de hacerlo por sí mismo (43). El envejecimiento también induce cambios funcionales en estas células, entre los que figuran fagocitosis ineficaz, producción de citocinas disminuida, expresión reducida de elemento de respuesta a patógenos (PRR) y señalización deficiente, que acaban haciendo de su presencia un problema en la retina. De la disfunción de estos leucocitos también se puede derivar la activación de algunas MMPs, quienes estimulan la escisión del ligando de Fas (FasL) de la superficies celulares, limitando la apoptosis de las células inflamatorias que invaden la retina,

contribuyendo a mantener la inflamación en el espacio subretiniano (44). A su vez, FasL soluble es capaz de reclutar a más macrófagos que acaban acumulándose en el espacio subretiniano, perpetuando así la inflamación. Los macrófagos inflamatorios son también una fuente importante de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , implicada en la degeneración de conos y bastones (45) y en neovascularización coroidea (46), o el TNF- α , que inhibe genes del ciclo visual en el EPR (47). Un mediador de gran importancia en la retina inflamada que puede ser producido por macrófagos, por células del EPR y células gliales, es el leucotireno B4. Este, al unirse al receptor 1 de leucotrienos (BLT1) en la superficie de los macrófagos M2 reclutados, los activa y estimula la producción y secreción de VEGFs por estos, ocasionando aparición de neovasos en la coroides (48).

6.c.-El papel del complemento y SNPs de riesgo relacionados

La activación del complemento y su disregulación juegan un papel fundamental en los estadios avanzados de DMAE. El complemento es uno de los mecanismos de defensa del organismo frente a patógenos que con su activación por cualquiera de sus vías (clásica, de las lectinas, alternativa o intrínseca) causa una respuesta inflamatoria en los tejidos. Todas las vías convergen en el corte de C3 por la convertasa C3 para formar C3a y C3b, seguido de la activación de C5 para acabar formando el complejo de ataque a membrana, C5b6-9, que causa la lisis celular (49). Toda esta cascada está controlada por una serie de factores reguladores que evitan la inflamación persistente en los tejidos y cuya alteración podría estar implicado en el desarrollo de las formas avanzadas de DMAE.

Así, el inicio de la cascada del complemento desencadenada en un ambiente retiniano de drusas, inflamación y altos niveles de estrés oxidativo desembocaría en la activación del complejo de ataque a membrana sobre el EPR daría cuenta de la muerte celular extensa que observamos en la forma no exudativa de DMAE. A la acción de este complejo hay que añadirle el efecto del inflamósoma, ya que algunos componentes del complemento pueden promover su activación por sí solos (50). Por su parte, los fotorreceptores, que son células mucho más susceptibles al ataque del complemento por presentar menor cantidad de reguladores en su membrana, podrían verse dañados al no contar con la barrera inmunológica que supone el EPR. La inhibición de la actividad lítica podría estar reducida por altos niveles de estrés oxidativo que en el EPR que causasen pérdida de función de los reguladores del complemento de su superficie celular (50). De este modo, la expresión CD46 y CD59, que son inhibidores del complejo de ataque del complemento en la membrana de las células del EPR, puede verse reducida por lipoproteínas oxidadas y otros productos de desecho presentes en la membrana las drusas de pacientes con DMAE (51). A la activación en un primer

momento de la vía alternativa del complemento se le podría unir la vía clásica por la liberación de neoantígenos que sigue a la destrucción del EPR, su reconocimiento por el sistema inmune y la producción de anticuerpos (52). Además, a la acción citolítica propia del complejo de ataque a membrana del complemento hay que añadirle la actuación de anafilotoxinas como C3a, C4a y C5a que actúan como factores quimiotácticos y podrían ser las responsables del infiltrado mononuclear de la retina. Otros componentes como las opsoninas C3b y C4b podrían marcar células del EPR y fotorreceptores, e inducir su fagocitosis (50).

De hecho, el primer gen en ser asociado a la DMAE, del que más información se tiene y que explica buena parte de la heredabilidad de la enfermedad, es el *complement factor H* (CFH), cuya función principal es la inhibición de las vías alternativa y clásica del complemento y de modo indirecto la de las lectinas(49). En su variante Y402H, la mejor conocida y típica en la población caucásica, un residuo de tirosina es modificado por uno de histidina en la posición 402 alterando la función de esta proteína (50). Mientras, en la variante I62V, más típica en la población asiática, el cambio es de un residuo de isoleucina por uno de valina en la posición 62 (4). Estas modificaciones confieren una afinidad disminuida de CFH a sus numerosos ligandos que impide la regulación negativa de la convertasa C3 y por tanto limitar la inflamación y destrucción celular derivadas de este (45). Además, la PCR es otro de los ligandos de CFH, lo que confiere una menor protección frente elevaciones de la PCR en pacientes homocigotos para la variante Y402H (4). Esta variante también reduce marcadamente la capacidad del CFH de unir malonilaldehído (MDA), producto de la peroxidación lipídica capaz de inducir inflamación y daño en las células del EPR, indicando un nexo entre el estrés oxidativo y la activación del complemento (53,54). Otra variante interesante es la variante C-terminal del CFH R1210C, que induce un déficit parcial de CFH y aumenta el riesgo del individuo a desarrollar DMAE, síndrome hemolítico urémico y glomerulopatía C3 (55).

También se han detectado variantes en otros genes del complemento como *complement factor I* (CFI), *complement factor 3* (C3) y *complement factor B* (CFB) asociados a la DMAE que además de implicar a la vía alternativa implican a la vía clásica del complemento. Así, variantes raras en el CFI que cursan con niveles plasmáticos bajos de CFI y por tanto con una actividad inhibitoria de la vía alternativa reducida, por ser este junto con CFH un regulador importante de la misma, han sido asociadas a un riesgo incrementado de DMAE (56). Por otro lado, en el EPR la presencia de variantes en los genes de CFB y C3 que cursen con expresión incrementada de CFB y C3a han sido asociados con secreción de VEGF que además de promover la formación de neovasos coroideos, puede atraer leucocitos y activar la cascada del complemento,

siendo mutaciones que causan la pérdida de estos factores protectoras frente al desarrollo de DMAE (5). Por su parte, el hecho de que la activación del complemento pueda estimular la secreción de factores angiogénicos, ha llevado a plantear la hipótesis de que algunos de los compuestos fosfolipídicos que componen las drusas pueda actuar como neoepítomos y desencadenar la formación de autoanticuerpos que activen la vía clásica del complemento, y con ello la secreción incrementada de VEGF y la formación de neovasos coroideos en la DMAE neovascular (52).

Por último, encontramos alteraciones en los genes de otros reguladores del complemento que pueden tanto incrementar el riesgo de desarrollar DMAE como disminuirlo. Así, en la pérdida homocigótica de los alelos del gen de CFHR3 se incrementa la unión de CFH a C3b lo que resulta en la reducción la actividad del complemento y un menor riesgo de desarrollar DMAE por ser CFH un regulador más potente que CFHR3 limitando la inflamación (42). Algo similar sucede con el regulador CFHR1, gen que aparece muchas veces sobreexpresado en pacientes con DMAE y que compite con CFH, siendo la pérdida de función del gen un factor protector independiente en la DMAE (57).

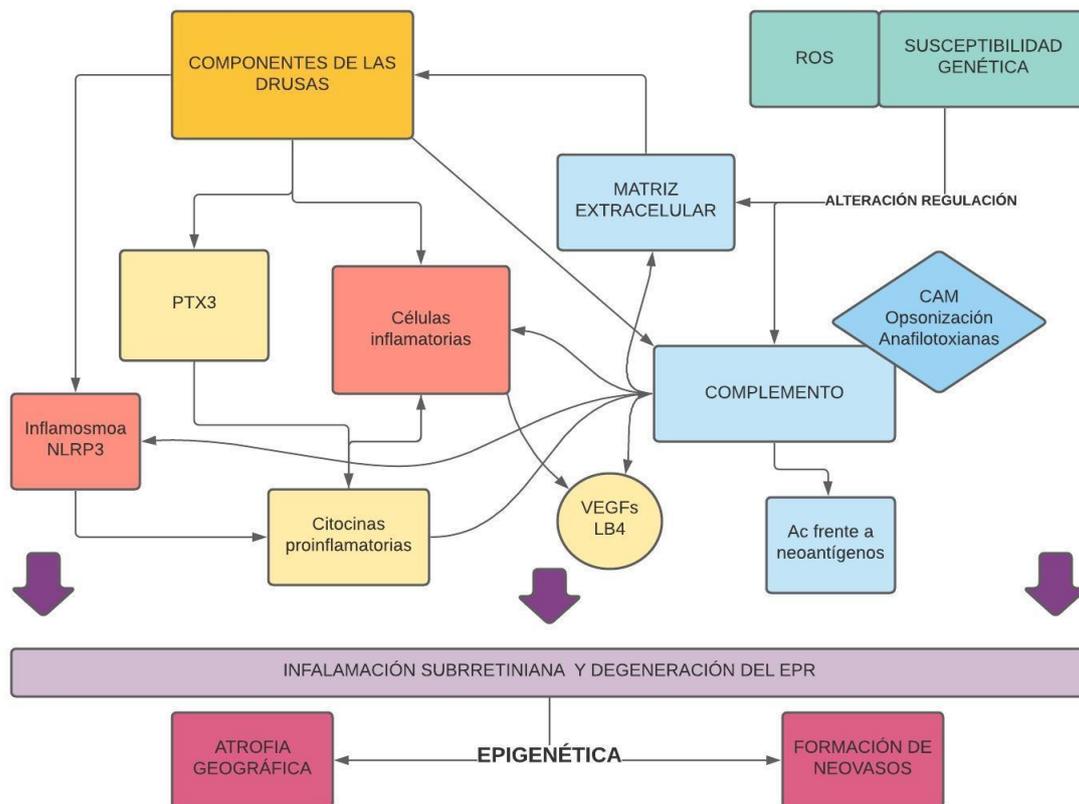


Figura 2. La inflamación es el elemento central que hace progresar a la DMAE hacia sus estadios avanzados. Son muchos los actores que intervienen en el proceso, y de la modulación epigenética dependen la aparición de neovasos y la muerte celular extensa.

7.-La epigenética

La epigenética modula la progresión entre los distintos estadios y formas de DMAE y el descubrimiento de su implicación ha ayudado a entender parte de la heredabilidad de la DMAE, además de que explicaría en parte la progresión que se produce entre sus distintos estadios y la presentación en sus distintas formas. (58). Así, se ha observado que pacientes que presentan variantes genéticas de riesgo desarrollan DMAE solo cuando están sujetos a determinados factores medioambientales, lo que implicaría que para la activación de estos genes es necesario que se produzca una alteración en la regulación epigenética mediada por estos agentes externos (59). Los factores de riesgo ambientales (tabaco, hipertensión, obesidad, dieta baja en antioxidantes) y genéticos (CFH, ARMS2/HTRA1), así como los factores asociados a la raza y edad, condicionarían una susceptibilidad individual que conduciría a daño oxidativo e inflamación originando el paso de los estadios iniciales-intermedios de DMAE a las formas avanzadas neovascular y atrófica de la enfermedad (60). Los mecanismos epigenéticos cuya participación ha sido observada en la DMAE incluyen metilación de ADN, modificación de histonas, remodelado de cromatina e inhibición de genes por ácidos ribonucleico (ARNs) no codificantes.

Escenificando muy bien cómo una modificación epigenética puede causar la progresión de un estadio inicial a otro avanzado de DMAE, se observó que en pacientes con DMAE neovascular el locus del gen ARMS2/HTRA1 se encontraba hipometilado y los niveles de la proteína incrementados (61). De modo similar, encontramos que en pacientes con DMAE comparándose con controles de su misma edad tuvieron niveles de ARN mensajero de las isoformas mu1 y mu5 de la glutatión S-transferasa (GSTMU1 y GSTMU5) en el EPR y la coroides, lo que sugería que se habría producido una represión epigenética por hipermetilación de los genes GSTMU1 y 5, limitando la capacidad antioxidante de sus células de combatir elevaciones en los niveles de ROS característica de los estadios iniciales-intermedios de DMAE (62). También en pacientes con DMAE, se encontraron unos niveles de metilación disminuidos en el gen del receptor de la interleucina 17 (IL17) y por lo tanto una expresión incrementada de este receptor que media transducción de la actividad inflamatoria de la IL17 (63).

Además de la metilación, otro mecanismo epigenético importante en la DMAE es la regulación en la relación heterocromatina-eucromatina que media la acetilación-desacetilación de histonas. A este respecto, Wang et al. observaron ya en estadios iniciales de DMAE una disminución global en la accesibilidad a la cromatina de las células del EPR, muy similar a la que se origina en células madre pluripotenciales expuestas a humo de cigarrillo, y asociaron a la sobreexpresión de la histona deacetilasa

11 la disminución global en el acceso a la cromatina, desencadenando la senescencia y muerte celular de la DMAE no exudativa (64). Así mismo, tanto la hipermetilación de ADN como la acetilación de histonas son procesos asociados al envejecimiento que condicionan una expresión reducida de apolipoproteína J. La acción de esta inhibe el complejo de ataque a membrana del complemento y tiene capacidad antiangiogénica, con lo que su deficiencia podría favorecer la expansión del proceso inflamatorio en la retina y en último término ocasionar la progresión hacia una DMAE exudativa (65).

Por último, Shen et al. observaron que la expresión de tres Micro(mi-)RNAs se encontraba disminuida en retinas que habían sufrido isquemia. De ellos el mi-RNA-150, cuya presencia reduce los niveles de VEGF y con ello la neovascularización, podría tener una implicación directa en la DMAE neovascular (58). Además, se ha demostrado que la sobreexpresión de miRNAs normalmente presentes en abundancia en el cerebro y la retina, como son los miRNAs-9, miRNA-125b, miRNA146a y el mi RNA-155, ocasiona deficiencia del CFH, lo que podría explicar la degeneración inflamatoria que se produce en enfermedades como la DMAE y el Alzheimer (66). También en relación con elementos transponibles se encuentra la enzima procesadora de mi-RNAs 1 (DICER1) que puede ser inhibida por transcritos Alu. Tanto la deficiencia de la primera como el exceso de los segundos en el EPR que se observan en la DMAE pueden activar el inflamoma NLRP3, iniciando la cascada de sucesos que llevan a muerte celular extensa y subsecuentemente a la atrofia característica en la DMAE no exudativa.

DISCUSIÓN

La acción de los ROS sobre los distintos sistemas enzimáticos y proteostáticos de la célula del EPR y la mitocondria podría ser la desencadenante de la disfunción del EPR y la aparición de drusas en los estadios iniciales de DMAE. La duda que queda aquí es ¿qué hace que una célula que lleva combatiendo el estrés oxidativo toda una vida acabe viéndose superada por este? Por un lado, podríamos plantear que el acúmulo de ROS sería causa del envejecimiento y mal funcionamiento de los sistemas de defensa antioxidante celulares, como pueden ser el NRF-2/ARE y PGC-1, por mera senescencia y disfunción celular global. Por otro lado, la exposición mantenida durante toda una vida a distintos estresores (UVAs, dietas pobres en antioxidantes...) podría alterar paulatinamente los sistemas de homeostasis y la cadena electrónica mitocondrial produciendo el acúmulo de estrés oxidativo en un círculo vicioso. En tercer lugar, podría ser que la alteración que condicionase una respuesta disminuida al estrés oxidativo se centrara en primer lugar en los sistemas de regulación de genes (epigenéticos)

implicados en la respuesta antioxidante y esto desembocase secundariamente en el acumulo de ROS, como se ejemplificaba con el caso de la hipermetilación de los genes GSTMU1 y 5 antes mencionado.

Las drusas por su parte son auténticos centros de inflamación con capacidad de activar una respuesta inmune potencialmente dañina y de hacer progresar la DMAE hacia sus estadios avanzados si no se regula esta respuesta. Esto último, hace de las drusas un elemento necesario, pero no suficiente, para el desarrollo de las formas exudativa y no exudativa de DMAE, y explica la asociación de la enfermedad a los polimorfismos del CFH y ARMS2/HTRA1, que conllevan un defecto en la regulación del complemento y la matriz extracelular. Así, todos los procesos que desencadenan la pérdida del EPR y aparición de neovasos vienen muy ligadas a la susceptibilidad genética individual dada por estos genes, otorgando a la MEC y al complemento un papel central en la inflamación.

Otras preguntas que se nos plantean al respecto son ¿por qué algunos pacientes desarrollan formas exudativas y otros no exudativas? y ¿por qué hay pacientes que desarrollan en un ojo una forma no exudativa y a la vez en el otro una forma húmeda? Una posible respuesta se encuentra en la modulación epigenética de la inflamación que tiene lugar a nivel local en cada caso. Así, para la secreción de los VEGFs y LTB4 que estimulan la formación de neovasos en la forma exudativa se deberán dar una serie de condiciones específicas su entorno inflamatorio circundante, del mismo modo que para la activación de los procesos que lleven a la muerte celular extensa en el EPR de la forma no exudativa serán requeridas otras circunstancias propias.

De lo anteriormente comentado se infiere que probablemente buena parte de la susceptibilidad tanto de desarrollar DMAE como de que progrese a estadios avanzados no es modificable. La susceptibilidad inicial del individuo vendría dada por sus factores de riesgo (el principal la edad) y exposición (dieta, UVAs), así como por su capacidad de respuesta al estrés oxidativo (determinadas genéticamente y reguladas por mecanismos epigenéticos). En este punto se podría plantear como posibilidad terapéutica algún fármaco que o bien potenciase la respuesta antioxidante o bien que fuese en sí un antioxidante y permitiese controlar los niveles de ROS intracelulares. De hecho, la prescripción de suplementos antioxidantes como el zinc, los PUFAs omega-3 y 6, y diversas vitaminas, es una de las pocas acciones que se realizan hoy en día en materia de prevención de la enfermedad. En cuanto a la progresión a estadios avanzados de DMAE y puesto que la carga genética juega un papel hegemónico en esta progresión, se podrían imaginar terapias en las que se contrapusiese la pérdida de función de los reguladores del complemento y la matriz sustituyéndolos o bien

impidiendo la acción lesiva de estos sistemas con su inhibición. Otro punto que podría ser interesante sería el que una vez instaurada una DMAE exudativa, se pudiese combinar el tratamiento con fármacos anti-VEGFs con uno centrado en modular la inflamación subretiniana como prevención secundaria de la fibrosis o la atrofia que pueden acontecer en la evolución de la misma. Por último, en pacientes con DMAE no exudativa podríamos intentar disminuir la pérdida de fotorreceptores limitando el daño y degeneración que sufren mediante agentes neuroprotectores.

CONCLUSIONES

Si bien no conocemos con exactitud el desencadenante primero en la DMAE, sí que conocemos a buena parte de los actores centrales de muchos de los acontecimientos que marcan el curso de la enfermedad: la disfunción de la proteostasis por descontrol del estrés oxidativo y el aumento de ROS, la respuesta antioxidante inadecuada, la deficitaria autofagia, la disregulación de la ECM, la involución de la coroides, la inflamación crónica en la que juegan un papel primordial el complemento, los componentes de las drusas, la microglía y macrófagos reclutados, y por último la epigenética se revelan como claves en la aparición de la enfermedad.

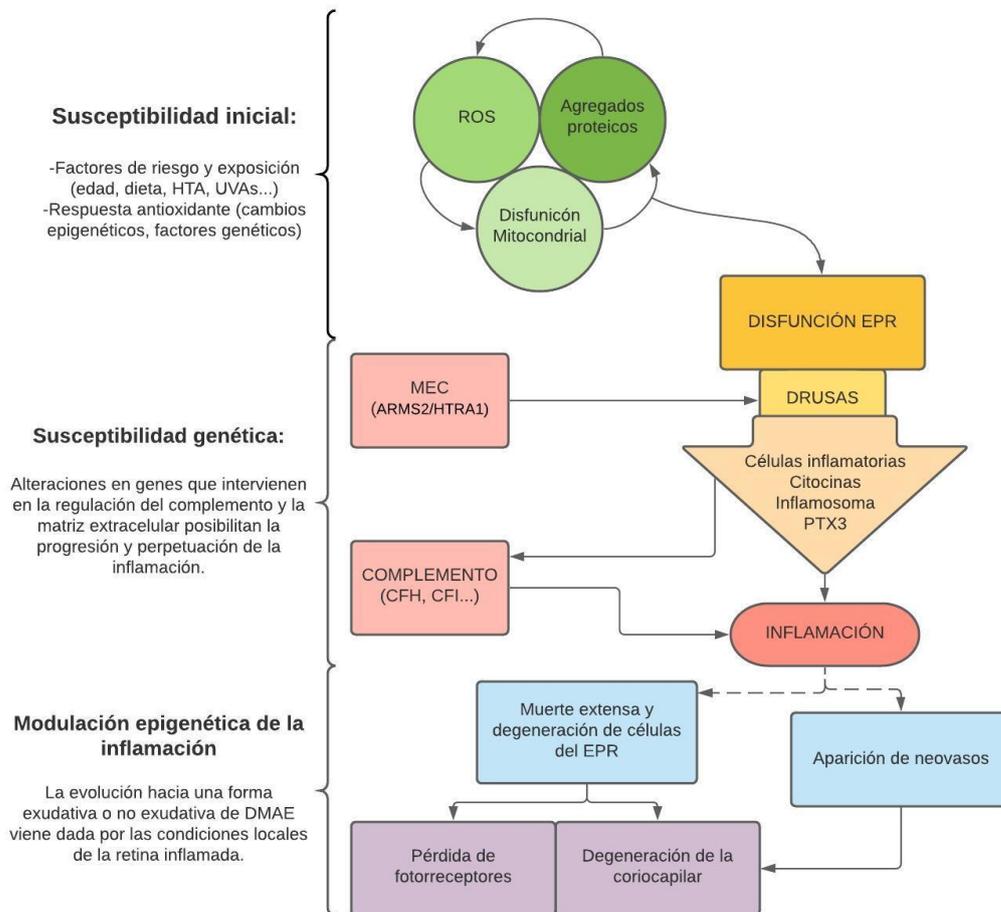


Figura 3. Resumen de la fisiopatología de la DMAE. Para que se produzca y desarrolle la enfermedad es necesaria, junto con la participación de los distintos actores implicados, una susceptibilidad inicial, genética y local.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blasiak J, Pawlowska E, Szczepanska J, Kaarniranta K. Interplay between Autophagy and the Ubiquitin-Proteasome System and Its Role in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci.* 8 de enero de 2019;20(1).
2. Ardeljan D, Chan C-C. Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging. *Prog Retin Eye Res.* noviembre de 2013;37:68-89.
3. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong Ty. Age-related macular degeneration [Internet]. Vol. 392, *Lancet* (London, England). *Lancet*; 2018 [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30303083/>
4. Kauppinen A, Paterno Jj, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration [Internet]. Vol. 73, *Cellular and molecular life sciences : CMLS. Cell Mol Life Sci*; 2016 [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26852158/>
5. Miho Nozak, Brian J. Raisler, Eiji Sakurai, J. Vidya Sarma, Scott R. Barnum, John D. Lambris, et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization | *PNAS* [Internet]. 2006 [citado 23 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/103/7/2328>
6. Ferrington DA, Sinha D, Kaarniranta K. Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 1 de marzo de 2016;51:69-89.
7. Höhn A, Jung T, Grimm S, Catalgol B, Weber D, Grune T. Lipofuscin inhibits the proteasome by binding to surface motifs. *Free Radic Biol Med.* 1 de marzo de 2011;50(5):585-91.
8. Blasiak J, Piechota M, Pawlowska E, Szatkowska M, Sikora E, Kaarniranta K. Cellular Senescence in Age-Related Macular Degeneration: Can Autophagy and DNA Damage Response Play a Role? *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5293258.
9. Kaarniranta K, Sinha D, Blasiak J, Kauppinen A, Veréb Z, Salminen A, et al. Autophagy and heterophagy dysregulation leads to retinal pigment epithelium dysfunction and development of age-related macular degeneration. *Autophagy.* 11 de julio de 2013;9(7):973-84.
10. Nordgaard CL, Karunadharma PP, Feng X, Olsen TW, Ferrington DA. Mitochondrial Proteomics of the Retinal Pigment Epithelium at Progressive Stages of Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 de julio de 2008;49(7):2848-55.
11. Ferrington DA, Ebeling MC, Kapphahn RJ, Terluk MR, Fisher CR, Polanco JR, et al. Altered bioenergetics and enhanced resistance to oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells from donors with age-related macular degeneration. *Redox Biol.* 1 de octubre de 2017;13:255-65.

12. Kaarniranta K, Pawlowska E, Szczepanska J, Jablkowska A, Blasiak J. Role of Mitochondrial DNA Damage in ROS-Mediated Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration (AMD) [Internet]. Vol. 20, International journal of molecular sciences. Int J Mol Sci; 2019 [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31091656/>
13. Ki-Hong Jang, Yun-Ju Do, Dongwon Son, Eunji Son, Jun-Sub Choi, Eunhee Kim. AIF-independent parthanatos in the pathogenesis of dry age-related macular degeneration [Internet]. Vol. 8, Cell death & disease. Cell Death Dis; 2017 [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28055012/>
14. Blasiak J, Petrovski G, Veréb Z, Facskó A, Kaarniranta K. Oxidative Stress, Hypoxia, and Autophagy in the Neovascular Processes of Age-Related Macular Degeneration [Internet]. Vol. 2014, BioMed Research International. Hindawi; 2014 [citado 30 de diciembre de 2020]. p. e768026. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/768026/>
15. Zhao Z, Chen Y, Wang J, Sternberg P, Freeman ML, Grossniklaus HE, et al. Age-Related Retinopathy in NRF2-Deficient Mice. PLOS ONE. 29 de abril de 2011;6(4):e19456.
16. Baldelli S, Aquilano K, Ciriolo MR. PGC-1 α buffers ROS-mediated removal of mitochondria during myogenesis. Cell Death Dis. noviembre de 2014;5(11):e1515-e1515.
17. Felszeghy S, Viiri J, Paterno JJ, Hyttinen JMT, Koskela A, Chen M, et al. Loss of NRF-2 and PGC-1 α genes leads to retinal pigment epithelium damage resembling dry age-related macular degeneration. Redox Biol. 2019;20:1-12.
18. Korovila I, Hugo M, Castro JP, Weber D, Höhn A, Grune T, et al. Proteostasis, oxidative stress and aging. Redox Biol. 1 de octubre de 2017;13:550-67.
19. Qunxing Ding, Edgardo Dimayuga, Jeffrey N Keller. Proteasome regulation of oxidative stress in aging and age-related diseases of the CNS - PubMed [Internet]. 2006 [citado 5 de enero de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487050/>
20. Sinha D, Valapala M, Shang P, Hose S, Grebe R, Luttj GA, et al. Lysosomes: Regulators of autophagy in the retinal pigmented epithelium. Exp Eye Res. 1 de marzo de 2016;144:46-53.
21. Wang L, Cano M, Handa JT. p62 provides dual cytoprotection against oxidative stress in the retinal pigment epithelium. Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res. 1 de julio de 2014;1843(7):1248-58.
22. Viiri J, Amadio M, Marchesi N, Hyttinen JMT, Kivinen N, Sironen R, et al. Autophagy Activation Clears ELAVL1/HuR-Mediated Accumulation of SQSTM1/p62 during Proteasomal Inhibition in Human Retinal Pigment Epithelial Cells. PLOS ONE. 29 de julio de 2013;8(7):e69563.
23. Golestaneh N, Chu Y, Xiao Y-Y, Stoleru GL, Theos AC. Dysfunctional autophagy in RPE, a contributing factor in age-related macular degeneration. Cell Death Dis. 05 de 2017;8(1):e2537.

24. Viiri J, Amadio M, Marchesi N, Hyttinen JMT, Kivinen N, Sironen R, et al. Autophagy activation clears ELAVL1/HuR-mediated accumulation of SQSTM1/p62 during proteasomal inhibition in human retinal pigment epithelial cells. *PLoS One*. 2013;8(7):e69563.
25. Kaarniranta K, Tokarz P, Koskela A, Paterno J, Blasiak J. Autophagy regulates death of retinal pigment epithelium cells in age-related macular degeneration. *Cell Biol Toxicol*. 2017;33(2):113-28.
26. Nielsen MK, Subhi Y, Molbech CR, Nilsson LL, Nissen MH, Sørensen TL. Imbalances in tissue inhibitors of metalloproteinases differentiate choroidal neovascularization from geographic atrophy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2019;97(1):84-90.
27. García-Onrubia L, Valentín-Bravo FJ, Coco-Martin RM, González-Sarmiento R, Pastor JC, Usategui-Martín R, et al. Matrix Metalloproteinases in Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Int J Mol Sci*. enero de 2020;21(16):5934.
28. Lin MK, Yang J, Hsu CW, Gore A, Bassuk AG, Brown LM, et al. HTRA1, an age-related macular degeneration protease, processes extracellular matrix proteins EFEMP1 and TSP1. *Aging Cell*. 2018;17(4):e12710.
29. Margaret M. DeAngelis, Leah A. Owen, Margaux A. Morrison, Denise J. Morgan, Mingyao Li, Akbar Shakoor, et al. Genetics of age-related macular degeneration (AMD) [Internet]. Vol. 26, Human molecular genetics. *Hum Mol Genet*; 2017 [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854576/>
30. Thierry Léveillard, Nancy J. Philp, Florian Sennlaub. Is Retinal Metabolic Dysfunction at the Center of the Pathogenesis of Age-related Macular Degeneration? [Internet]. Vol. 20, International journal of molecular sciences. *Int J Mol Sci*; 2019 [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30754662/>
31. Xavier Guillonneau, Chiara M. Eandi, Michel Paques, José-Alain Sahel, Przemyslaw Sapięha, Florian Sennlaub. On phagocytes and macular degeneration - ScienceDirect [Internet]. 2017 [citado 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1350946217300356?via%3Dihub>
32. Arya M, Sabrosa AS, Duker JS, Waheed NK. Choriocapillaris changes in dry age-related macular degeneration and geographic atrophy: a review. *Eye Vis Lond Engl*. 2018;5:22.
33. Bradley D. Gelfand, Jayakrishna Ambati. A Revised Hemodynamic Theory of Age-Related Macular Degeneration: Trends in Molecular Medicine [Internet]. 2016 [citado 12 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(16\)30057-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491416300570%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(16)30057-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491416300570%3Fshowall%3Dtrue)
34. Boram Lee, Jaemoon Ahn, Cheolmin Yun, Seong-woo Kim, Jaeryung Oh. Variation of Retinal and Choroidal Vasculatures in Patients With Age-Related Macular Degeneration | IOVS | ARVO Journals [Internet]. 2018 [citado 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2711474>

35. Lipecz A, Miller L, Kovacs I, Czako C, Csipo T, Baffi J, et al. Microvascular contributions to age-related macular degeneration (AMD): from mechanisms of choriocapillaris aging to novel interventions. *GeroScience*. 2019;41(6):813-45.
36. Yeo NJY, Chan EJJ, Cheung C. Choroidal Neovascularization: Mechanisms of Endothelial Dysfunction. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [citado 23 de enero de 2021];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01363/full>
37. Zoltan Ungvari, Stefano Tarantini, Anthony J. Donato, Veronica Galvan, Anna Csiszar. Mechanisms of Vascular Aging | *Circulation Research* [Internet]. 2018 [citado 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.311378>
38. Piippo N, Korkmaz A, Hytti M, Kinnunen K, Salminen A, Atalay M, et al. Decline in cellular clearance systems induces inflammasome signaling in human ARPE-19 cells. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. 1 de diciembre de 2014;1843(12):3038-46.
39. Jung Kee Min, Jaehong Kim, Je Moon Woo. Elevated Plasma Pentraxin3 Levels and Its Association with Neovascular Age-related Macular Degeneration: Ocular Immunology and Inflammation: Vol 23, No 3 [Internet]. 2014 [citado 23 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09273948.2014.891755>
40. Hwang N, Kwon M-Y, Woo JM, Chung SW. Oxidative Stress-Induced Pentraxin 3 Expression Human Retinal Pigment Epithelial Cells is Involved in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 29 de noviembre de 2019;20(23).
41. Carsten Faber, Tina Jehs, Helene Bæk Juel, Amardeep Singh, Mads Krüger Falk, Torben Lykke Sørensen, et al. Early and exudative age-related macular degeneration is associated with increased plasma levels of soluble TNF receptor II - Faber - 2015 - *Acta Ophthalmologica* - Wiley Online Library [Internet]. 2014 [citado 23 de enero de 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.12581>
42. K Y Chau, S Sivaprasad, N Patel, T A Donaldson, P J Luthert, N V Chong. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 (MMP-2 and MMP-9) in age-related macular degeneration | *Eye* [Internet]. 2007 [citado 23 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6702722>
43. Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res*. 1 de septiembre de 2009;28(5):348-68.
44. Zhao H, Roychoudhury J, Doggett TA, Apte RS, Ferguson TA. Age-Dependent Changes in FasL (CD95L) Modulate Macrophage Function in a Model of Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de agosto de 2013;54(8):5321-31.
45. Chiara M Eandi, Hugo Charles Messance, Sébastien Augustin, Elisa Dominguez, Sophie Lavalette, Valérie Forster, et al. Subretinal mononuclear phagocytes induce cone segment loss via IL-1 β | *eLife* [Internet]. 2016 [citado 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/16490>

46. Lavalette S, Raoul W, Houssier M, Camelo S, Levy O, Calippe B, et al. Interleukin-1 β Inhibition Prevents Choroidal Neovascularization and Does Not Exacerbate Photoreceptor Degeneration. *Am J Pathol.* 1 de mayo de 2011;178(5):2416-23.
47. Mathis T, Housset M, Eandi C, Beguier F, Touhami S, Reichman S, et al. Activated monocytes resist elimination by retinal pigment epithelium and downregulate their OTX2 expression via TNF- α . *Aging Cell.* 2017;16(1):173-82.
48. Sasaki F, Koga T, Ohba M, Saeki K, Okuno T, Ishikawa K, et al. Leukotriene B₄ promotes neovascularization and macrophage recruitment in murine wet-type AMD models. *JCI Insight [Internet].* 11 de octubre de 2018 [citado 3 de febrero de 2021];3(18). Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/96902>
49. Biarnés M, Monés J, Alonso J, Arias L. Update on geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* julio de 2011;88(7):881-9.
50. Van Lookeren Campagne M, Strauss EC, Yaspan BL. Age-related macular degeneration: Complement in action. *Immunobiology.* 2016;221(6):733-9.
51. Katayoon B Ebrahimi, Natalia Fijalkowski, Marisol Cano, James T Handa. Decreased membrane complement regulators in the retinal pigmented epithelium contributes to age-related macular degeneration - Ebrahimi - 2013 - *The Journal of Pathology - Wiley Online Library [Internet].* 2012 [citado 17 de enero de 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.4128>
52. Joseph K, Kulik L, Coughlin B, Kunchithapautham K, Bandyopadhyay M, Thiel S, et al. Oxidative Stress Sensitizes Retinal Pigmented Epithelial (RPE) Cells to Complement-mediated Injury in a Natural Antibody-, Lectin Pathway-, and Phospholipid Epitope-dependent Manner*. *J Biol Chem.* 3 de mayo de 2013;288(18):12753-65.
53. David Weismann, Karsten Hartvigsen, Nadine Lauer, Keiryn L. Bennett, Hendrik P. N. Scholl, Peter Charbel Issa, Marisol Cano, et al. Complement factor H binds malondialdehyde epitopes and protects from oxidative stress | *Nature [Internet].* 2011 [citado 17 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature10449>
54. Elke Kaemmerer, Florian Schutt, Tim U. Krohne, Frank G. Holz, Jurgen Kopitz. Effects of Lipid Peroxidation-Related Protein Modifications on RPE Lysosomal Functions and POS Phagocytosis | *IOVS | ARVO Journals [Internet].* 2007 [citado 23 de enero de 2021]. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2125099>
55. Sergio Recalde, Agustin Tortajada, Marta Subias, Jaouad Anter, Miquel Blasco, Ramona Maranta, et al. Molecular Basis of Factor H R1210C Association with Ocular and Renal Diseases | *American Society of Nephrology [Internet].* 2016 [citado 17 de enero de 2021]. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/27/5/1305>
57. Martínez-Barricarte R, Recalde S, Fernández-Robredo P, Millán I, Olavarrieta L, Viñuela A, et al. Relevance of Complement Factor H-Related 1 (CFHR1) Genotypes in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 de marzo de 2012;53(3):1087-94.

58. Gemenetzi M, Lotery AJ. Epigenetics in age-related macular degeneration: new discoveries and future perspectives. *Cell Mol Life Sci CMLS*. marzo de 2020;77(5):807-18.
59. Tj D. Epigenetics in Age-related Macular Degeneration (AMD) [Internet]. Vol. 41, *Journal francais d'ophtalmologie. J Fr Ophtalmol*; 2018 [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30458925/>
60. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet Lond Engl*. 5 de mayo de 2012;379(9827):1728-38.
61. Oliver VF, Jaffe AE, Song J, Wang G, Zhang P, Branham KE, et al. Differential DNA methylation identified in the blood and retina of AMD patients. *Epigenetics*. 2015;10(8):698-707.
62. Hunter A, Spechler PA, Cwanger A, Song Y, Zhang Z, Ying G-S, et al. DNA methylation is associated with altered gene expression in AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 24 de abril de 2012;53(4):2089-105.
63. Wei L, Liu B, Tuo J, Shen D, Chen P, Li Z, et al. Hypomethylation of the IL17RC promoter associates with age-related macular degeneration. *Cell Rep*. 29 de noviembre de 2012;2(5):1151-8.
64. Wang J, Zibetti C, Shang P, Sripathi SR, Zhang P, Cano M, et al. ATAC-Seq analysis reveals a widespread decrease of chromatin accessibility in age-related macular degeneration. *Nat Commun*. 10 de abril de 2018;9(1):1364.
65. Sonali Nashine, Anthony B. Nesburn, Baruch D. Kuppermann, M. Cristina Kenney. Age-related macular degeneration (AMD) mitochondria modulate epigenetic mechanisms in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2019;189:107701.
66. Lukiw WJ, Surjyadipta B, Dua P, Alexandrov PN. Common micro RNAs (miRNAs) target complement factor H (CFH) regulation in Alzheimer's disease (AD) and in age-related macular degeneration (AMD). *Int J Biochem Mol Biol*. 2012;3(1):105-16.



FISOPATOLOGÍA DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD



Presentado por Julián García García. Tutorizado por la Dra. Rosa Coco Martín.

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad retiniana progresiva que afecta al área central de la retina y constituye la causa más importante de discapacidad visual en los países desarrollados. La etiología y la fisiopatología de la enfermedad no se conocen en su totalidad pero incluyen una serie larga de elementos y procesos que interaccionan de forma compleja entre sí. Hoy en día no disponemos de ninguna terapia efectiva para evitar la progresión del estadio inicial al avanzado de la enfermedad, ni tampoco para el tratamiento de la forma no exudativa de la misma, sin embargo contamos con los fármacos anti-factor de crecimiento endotelial-vascular (anti-VEGF) intravitreos para la forma exudativa de la enfermedad.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo consiste en por medio de una revisión bibliográfica revisar de manera exhaustiva la literatura publicada referente a la fisiopatología de la DMAE, con el fin de obtener una visión global actualizada del conocimiento que hasta la fecha tenemos de la misma.

METODOLOGÍA

Se incluyeron artículos publicados en inglés y español, entre 2015 y 2021. En un análisis inicial, se seleccionaron los artículos adecuados a nuestra búsqueda y posteriormente, se realizó una lectura crítica y una síntesis cualitativa de los mismos. Se utilizaron las bases de datos referenciales PubMed, Medline y Biblioteca Cochrane Plus.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

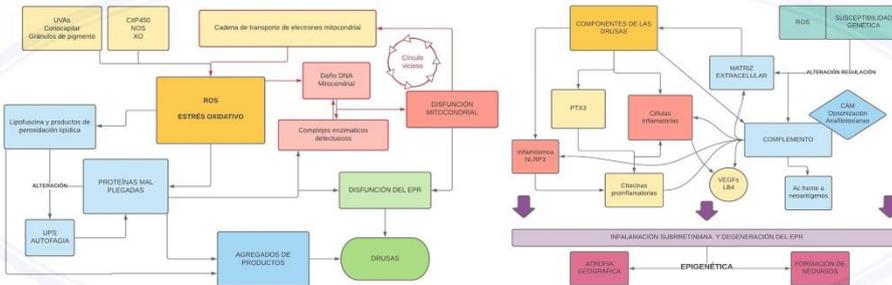


Figura 1. Niveles elevados de ROS, el acumulo de agregados de productos de desecho y el fracaso mitocondrial, son los inductores primeros de la disfunción del EPR que llevan a la aparición de drusas en la DMAE inicial.

Figura 2. La inflamación es el elemento central que hace progresar a la DMAE hacia sus estadios avanzados. Son muchos los actores que intervienen en el proceso, y de la modulación epigenética depende la aparición de neovasos y la muerte celular externa.

CONCLUSIONES

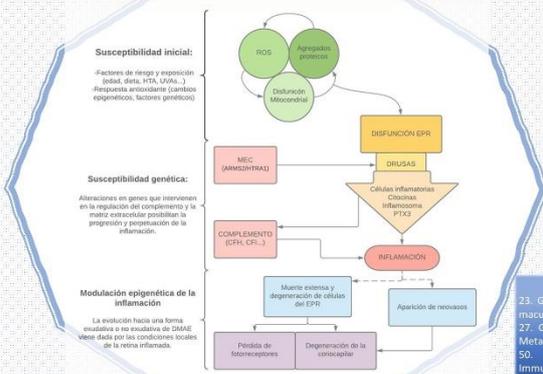


Figura 3. Resumen de la fisiopatología de la DMAE. Para que se produzca y desarrolle la enfermedad es necesaria, junto con la participación de los distintos actores implicados, una susceptibilidad inicial, genética y local.

DISCUSIÓN

Como posibilidad terapéutica para prevenir la aparición de los estadios iniciales de DMAE podríamos plantearnos la utilización de algún fármaco que o bien potenciese la respuesta antioxidante o bien fuese en sí un antioxidante y permitiese controlar los niveles de ROS intracelulares. En cuanto a la progresión a estadios avanzados de DMAE y puesto que la carga genética juega un papel hegemónico en esta progresión, se podrían imaginar terapias en las que se contrapusiese la pérdida de función de los reguladores del complemento y la matriz sustituyéndolos o bien impidiendo la acción lesiva de estos sistemas con su inhibición. Otro punto que podría ser interesante sería el que una vez instaurada una DMAE exudativa, se pudiese combinar el tratamiento con fármacos anti-VEGFs con uno centrado en modular la inflamación subretiniana como prevención secundaria de la fibrosis o la atrofia que pueden acontecer en la evolución de la misma. Por último, en pacientes con DMAE no exudativa podríamos intentar disminuir la pérdida de fotoreceptores limitando el daño y degeneración que sufren mediante agentes neuroprotectores.

BIBLIOGRAFÍA

- Golestaneh N, Chu Y, Xiao Y-Y, Stoleru GL, Theos AC. Dysfunctional autophagy in RPE: a contributing factor in age-related macular degeneration. Cell Death Dis. 05 de 2017;8(1):e2537.
- García-Onrubia L, Valentin-Bravo FJ, Coco-Martín RM, González-Sarmiento R, Pastor JC, Usategui-Martín R, et al. Matrix Metalloproteinases in Age-Related Macular Degeneration (AMD). Int J Mol Sci. enero de 2020;21(16):5994.
- Nan Leclercq, Camargo M, Strauss EC, Yaspan BL. Age-related macular degeneration: Complement in action. Immunobiology. 2016;221(6):783-9.
- Gemenetzki M, Lotery AJ. Epigenetics in age-related macular degeneration: new discoveries and future perspectives. Cell Mol Life Sci CMLS. marzo de 2020;77(5):807-18.