



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

**MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO
TITULADO**

**Evaluación de la predisposición genética a
padecer degeneración macular asociada a la
edad**

Presentado por Esther Fernández Pérez

Tutelado por Ricardo Usategui Martín

Tipo de TFG: Revisión Investigación

En Valladolid a 1 de mayo de 2021

INDICE

1.INTRODUCCIÓN	3
1.1 ETIOPATOGENIA DE LA DMAE	4
1.1.1 TIPOS DE DMAE.....	4
1.2 ESTRUCTURAS OCULARES AFECTADAS EN LA DMAE	8
1.2.1 Fotorreceptores.....	8
1.2.2 Epitelio Pigmentario de la Retina.....	8
1.2.3 Membrana de Bruch.....	9
1.2 ETIOLOGÍA DE LA DMAE	9
1.3.1 Factores Genéticos.....	10
2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	12
3.MATERIAL Y MÉTODO.....	13
4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
5.CONCLUSIONES	17
6.BIBLIOGRAFÍA	18

1.INTRODUCCIÓN

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta principalmente a la mácula. La mácula, también llamada mancha amarilla o lútea, se localiza en la retina central. Dentro de la mácula se encuentra la fovea, foveola y zona foveal avascular. La fovea es la zona de máxima agudeza visual (AV) gracias a su gran concentración de conos^{1,2}.

La DMAE afecta al complejo estructural fotorreceptores (FR), epitelio pigmentario de la retina (EPR), membrana de bruch (MB) y coriocapilar (CC)^{1,2}. Con el envejecimiento se producen cambios estructurales, entre los cuales destacan la formación de drusas entre la lámina basal del EPR y la capa interna de la MB³, alteraciones en la densidad de melanocitos y en la concentración de melanina que dan lugar a hipopigmentación (asociado con pérdida de células del EPR) y/o hiperpigmentación (asociado a la DMAE temprana)^{1,2,3}, pérdida de FR, neovascularización coroidea (NVC) y tejido fibroso y/o neovascular subretiniano en la mácula² junto con la pérdida de gránulos de melanina, acumulación de lipofusina, acumulación de depósitos y engrosamiento de la MB³.

Debido a la situación anatómica de la mácula y su gran concentración de conos, el daño provocado por la DMAE ocasiona una pérdida del campo visual central y, por lo tanto, una disminución de AV¹.

La DMAE afecta al 8.7% de la población mundial, siendo la principal causa de pérdida de visión central severa e irreversible en la población mayor de 50 años en países desarrollados⁴. La prevalencia e incidencia de la DMAE en Europa es de aproximadamente 67 millones de personas y se estima un aumento del 15% en el año 2050⁵. La prevalencia de DMAE en la sociedad española mayor de 65 años es del 3.4% representando la DMAE neovascular el 1.9% y la DMAE atrófica el 1.5%⁶.

La DMAE está relacionada con diferentes factores de riesgo como la edad, exposición a mecanismos oxidativos (luz u oxígeno), condicionantes genéticos o variaciones en la densidad del pigmento macular⁴.

Los síntomas principales de la DMAE son la pérdida indolora, bilateral y central de la visión, escotoma central, metamorfopsias y fotopsias, causando ceguera irreversible. Sin embargo, la pérdida de visión varía según el tipo de DMAE, siendo en la DMAE atrófica una pérdida de visión progresiva, mientras que en la DMAE exudativa la pérdida de visión es brusca⁷.

Actualmente no existe tratamiento eficaz para esta enfermedad, sin embargo, en el caso de la DMAE húmeda que cursa con NVC y formación angiomas retiniana (RAP), se emplean medicamentos Anti-VEGF (Avastin, Lucentis, Eylea)¹.

1.1 ETIOPATOGENIA DE LA DMAE

En la actualidad no se ha definido con exactitud la etiopatogenia de la DMAE debido a que es un proceso complejo. Se ha descrito la influencia de factores genéticos, la implicación de procesos inflamatorios, procesos de estrés oxidativo y se han descrito los procesos de envejecimiento que sufren las células del EPR y los cambios metabólicos⁸.

Se conoce que el EPR sufre cambios con la edad, uno de ellos la lipofuscinogénesis (acúmulo de lipofuscina) la lipofuscinogénesis está regulada por la exposición a la luz y la elevada concentración de oxígeno en la retina, la combinación de ambos factores favorece el desarrollo de procesos oxidativos, lo cual incrementa la lipofuscinogénesis. Hay estudios que sugieren que la lipofuscina contiene proteínas que pueden afectar a los mecanismos patogénicos de la DMAE⁹.

Debido a la acumulación de lípidos y proteínas la MB sufre un engrosamiento, lo cual, conduce a la formación de depósitos sub-EPR; las drusas⁷. La formación de drusas (drusogénesis) es un proceso multifactorial que provoca alteraciones estructurales en el EPR, la activación del sistema inmune e inflamación local¹⁰. Existen dos tipos de drusas. Las drusas duras, aparecen como pequeños nódulos amarillos puntiformes, preceden al desarrollo de DMAE atrófica. Las drusas blandas, aparecen como elevaciones presentan un color amarillo pálido o blanco grisáceo y preceden a desprendimientos serosos del EPR localizados y NVC¹¹.

Se cree que la acumulación de lípidos interfiere en la salida de líquido del EPR a través de la MB, provocando un aumento del estrés oxidativo en el ERP. El aumento del estrés oxidativo junto con otros factores estresantes como el envejecimiento dan lugar a un aumento de la acumulación de lipofuscina en las células del EPR, viéndose afectada la función de los lisosomas y el metabolismo del colesterol. Además, en las drusas se encuentran proteínas séricas, esto sugiere que las alteraciones en el transporte de líquidos a través de MB podrían tener un papel directo en la formación y deposición de drusas⁷.

Como resultado de la disminución de flujo de nutrientes a través de la MB, se observan áreas de hipopigmentación de la monocapa del EPR. Las áreas hiperpigmentadas se encuentran adyacentes a las regiones hipopigmentadas. Se ha propuesto que esto se debe a la proliferación de células del EPR como respuesta a la pérdida de células del EPR⁷.

Junto con lo anteriormente descrito, también se conoce la influencia de los factores genéticos en el riesgo de desarrollar DMAE. Habiéndose descrito alteraciones en diferentes genes y rutas metabólicas asociadas a la fisiopatología de la DMAE.

1.1.1 TIPOS DE DMAE

Existen dos tipos de DMAE, la DMAE Exudativa/Neovascular/Húmeda y DMAE no exudativa/Seca/Atrófica. Aproximadamente entre 10% y 15% de los

Fernández E. Evaluación de la predisposición genética a padecer degeneración macular asociada a la edad.

pacientes con DAME desarrollan una de tipo exudativo¹². Existe otra clasificación clínica de la DMAE que se basa en diferenciar las etapas de la enfermedad (temprana, intermedia o tardía) en función de el tamaño de las drusas y las anomalías pigmentarias¹⁵.

1.1.1.1 DMAE No exudativa o Seca

La DMAE no exudativa se caracteriza por la presencia de depósitos amarillos (drusas) en la mácula y áreas focales de atrofia del EPR definidas, que se asocian con diversos grados de pérdida del campo visual central (*figura 1*)¹³. A medida que las drusas crecen en tamaño y aumentan en número, pueden provocar una disminución de la visión que los pacientes refieren más notoria cuando leen¹².

En estadios avanzados de la DMAE no exudativa, hay pérdida del EPR y adelgazamiento de los FR en la mácula, lo cual, conduce a atrofia¹².

En la DMAE seca los pacientes tienen puntos ciegos en el centro de su visión, mientras que, en las etapas avanzadas la pérdida de visión es central es total¹².

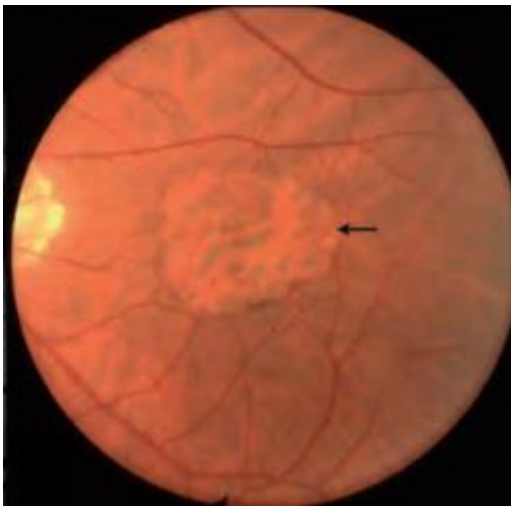


Figura 1. Fondo de ojo DAME Atrófica¹³.

1.1.1.2 DMAE Exudativa o Húmeda

La principal característica de la DMAE exudativa es la NVC (*figura 2*)¹⁴ los nuevos vasos sanguíneos filtran la sangre hasta la retina, provocando una alteración de la visión que hace que las líneas rectas parezcan onduladas, así como los puntos ciegos y pérdida de visión central. Sin embargo, algunos pacientes no notan estos cambios en su visión a pesar de la NVC¹².

Clínicamente, la NVC asociada con la DMAE exudativa puede incluir patrones de fuga neovascular clásica u oculta. La NVC clásica está bien

Fernández E. Evaluación de la predisposición genética a padecer degeneración macular asociada a la edad.

delimitada en la angiografía con fluoresceína, mientras que la NVC oculta está oscurecida o mal delimitada en la angiografía con fluoresceína. Estos vasos sanguíneos anormales eventualmente resultan en una cicatriz disciforme, lo que lleva a una pérdida permanente de la visión central¹².

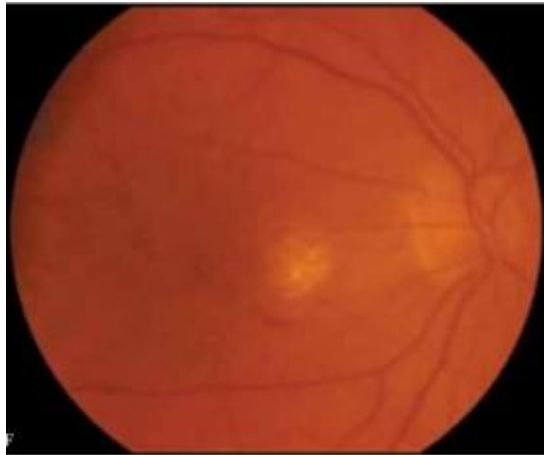


Figura 2. Fondo de ojo DMAE Exudativa¹⁴.

La DMAE también se puede clasificar atendiendo al tamaño de las drusas y la presencia de anomalías pigmentarias, según lo cual, podemos hablar de DMAE temprana, intermedia o tardía¹⁵.

1.1.1.3 DMAE Temprana

En la DMAE temprana (*figura 3*) se observan drusas de tamaño mediano ($>63\mu\text{m}$ y $\leq 125\mu\text{m}$) y no se observan anomalías pigmentarias¹⁵.

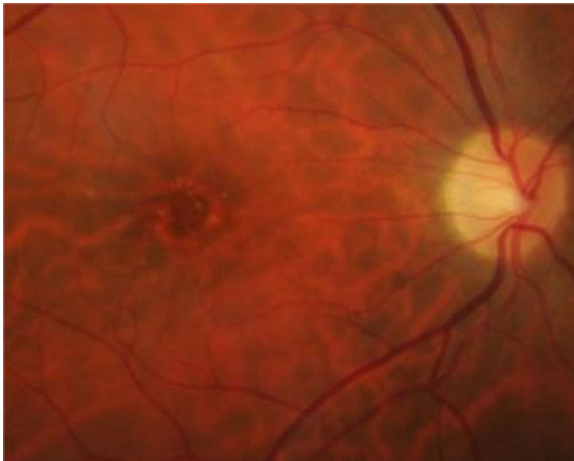


Figura 3. Fondo de ojo DMAE Temprana¹⁵.

Fernández E. Evaluación de la predisposición genética a padecer degeneración macular asociada a la edad.

1.1.1.4 DMAE Intermedia

Para considerar DMAE intermedia (*figura 4*) es suficiente con observar una o más drusas grandes (>125 μm). También se pueden estar presentes anomalías hiperpigmentarias o hipopigmentarias¹⁵.



Figura 4. Fondo de ojo DMAE Intermedia¹⁵.

1.1.1.5 DMAE Tardía

En el caso de la DMAE tardía (*figura 5*) se observan drusas grandes, anomalías hiper o hipopigmentarias y atrofia geográfica¹⁵.

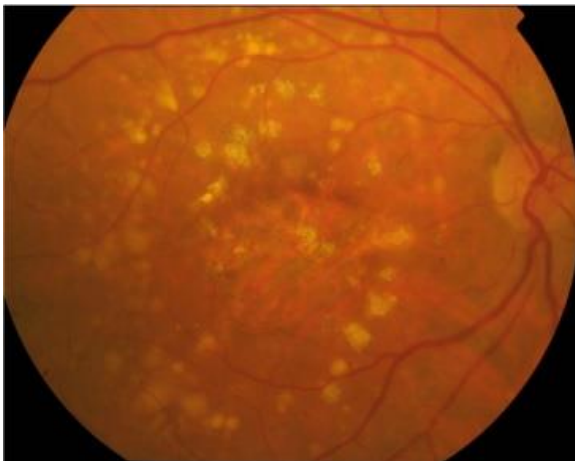


Figura 5. Fondo de ojo DMAE Tardía¹⁵.

1.2 ESTRUCTURAS OCULARES AFECTADAS EN LA DMAE

La DMAE afecta al complejo FR- EPR- MB- CC. Existe una relación entre la estructura afectada y el tipo de DMAE que se produce, es decir, la estructura donde se focalice el daño al inicio de la enfermedad determinará el subtipo de DMAE, si es el EPR será una DMAE Atrófica geográfica y si es la MB será una DMAE Neovascular¹².

1.2.1 Fotorreceptores

Los FR son un tipo de neurona que se encuentra en la parte posterior de la retina, cuya función es la fototransducción, convierten el estímulo luminoso en información sensorial que se transmite a través de las células horizontales y ganglionares hacia el nervio óptico¹².

Existen dos tipos de FR; bastones y conos, a su vez, existen tres tipos de conos (rojo, verde y azul) los cuales, se diferencian según su respuesta a las diferentes longitudes de onda de la luz, otra diferencia es el pigmento visual, siendo la rodopsina en pigmento visual presente en los bastones y la yodopsina el de los conos. En la mácula se encuentra la mayor densidad de FR, mientras que en la fovea se encuentran los conos¹².

Aunque la función de ambos tipos de FR sea la misma, su distribución y morfología varía, pues los bastones o varillas son receptores de baja frecuencia, presentan una mayor sensibilidad a la luz, es decir, se activan con una pequeña cantidad de fotones, sin embargo, los conos son los responsables de la discriminación de colores, son receptores de alta frecuencia, por lo tanto, requieren una luz significativamente más brillante para emitir señal^{12, 16}.

1.2.2 Epitelio Pigmentario de la Retina

El EPR está constituido por una capa de células hexagonales empaquetadas con gránulos de melanosomas, este pigmento absorbe la luz UV y protege al epitelio del daño que la luz UV puede ocasionar.¹² Está en contacto con los segmentos externos de los FR, a su vez, está adherido a la capa interna o anterior de la MB¹².

El EPR ejerce un importante papel nutricional, pues proporciona ácidos grasos omega 3 a las membranas de los segmentos externos de los FR además de glucosa para el metabolismo energético y transporta agua, iones y productos finales metabólicos desde el espacio subretiniano hasta el coroides. El material que no puede ser eliminado forma cuerpos residuales de lipofuscina (este pigmento presenta una estrecha relación con la patología de la DMAE y el envejecimiento)¹².

El EPR tiene otras numerosas funciones, forma parte de la barrera hemato-retiniana externa, previniendo la difusión y el transporte de material desde la coroides. Protege a la retina de sufrir lesiones fóticas, gracias a que los melanosomas absorben el exceso de luz UV. También fagocita los segmentos

Fernández E. Evaluación de la predisposición genética a padecer degeneración macular asociada a la edad.

externos de los FR y elimina los restos de los FR, por lo tanto, forma parte del sistema de eliminación de desechos de la retina¹².

1.2.3 Membrana de Bruch

La MB está situada entre el EPR y la CC, es una matriz extracelular formada por cinco capas cuyos principales componentes son el colágeno y la elastina¹².

La MB junto con el EPR constituyen la barrera hematoacuosa, la cual, actúa como una barrera física y bioquímica en los procesos fisiológicos normales y procesos patológicos como la NVC¹².

Otras de las funciones principales de la MB son regular la difusión reciproca de biomoléculas, minerales, antioxidantes, etc entre CC y EPR, proporcionar soporte físico para la adhesión celular del EPR y una superficie para la migración y diferenciación del EPR¹².

1.2.4 Coriocapilar

La CC es la capa vascular de la coroides, se encuentra adyacente y posterior a MB y constituye uno de los sistemas vasculares de la retina¹².

1.2 ETIOLOGÍA DE LA DMAE

En la actualidad se han identificado múltiples factores de riesgo relacionados con la DMAE, entre los cuales se encuentran:

La edad: Es uno de los factores más importantes, debido a que el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta con la edad (*tabla 1*)^{1, 17}.

TABLA 1. Prevalencia de la DMAE por edad (% de la población por edad)¹⁷.

EDAD	ATROFIA GEOGRÁFICA	DAME NEOVASCULAR	CUALQUIER DMAE TARDÍA
<55	0.08 (0-0.15)	0.14 (0-0.28)	0.2 (0-0.39)
55-64	0.25 (0.04-0.47)	0.37 (0.09-0.65)	0.25 (0.13-0.38)
65-74	1.37 (0.17-2.57)	0.68 (0.3-1.05)	1.62 (0.67-2.57)
75-84	2.25 (1.26-3.24)	2.52 (1.7-3.33)	4.93 (3.19-6.67)
>85	7.54 (3.31-11.77)	8.49 (5.41-11.57)	14.47 (11.57-17.36)
Todas las edades	0.63 (0.44-0.81)	0.96 (0.72-1.2)	1.64 (1.47-1.81)

Antecedentes familiares: Se ha demostrado que la probabilidad de desarrollar la enfermedad aumenta hasta cuatro veces si hay antecedentes familiares,

Fernández E. Evaluación de la predisposición genética a padecer degeneración macular asociada a la edad.

aumenta 12 veces si se tiene un hermano afectado y hasta 27.5 veces si es el progenitor quien tiene la enfermedad¹⁷.

Factores genéticos: Numerosos estudios respaldan la importante relación entre la variación genética y el riesgo de padecer DMAE^{1, 2, 17}.

Estilo de vida: Tabaquismo, "European Eye Study" realizó un estudio demostrando que el riesgo de desarrollar DMAE húmeda siendo fumador aumenta 2.6 veces y hasta 4.8 veces el riesgo de DMAE seca¹ (este factor de riesgo se puede modificar), obesidad^{1, 16} exposición laboral a productos químicos, luz azul o luz solar¹.

Género: Existe un debate entre si el género es o no un factor de riesgo. Estudios como "Age related eye disease study" en el año 2000, llegaron a la conclusión de que no existe relación entre el sexo y el riesgo de desarrollar DMAE. No obstante, otros estudios encontraron cierta relación entre algunos SNP de riesgo que podrían ser específicos del género. Actualmente, para esclarecer la incertidumbre, son necesarios más estudios epidemiológicos¹⁷.

Etnia: Las poblaciones de raza blanca tienen más probabilidades de sufrir pérdidas de visión como consecuencia de la DMAE Neovascular, esto se atribuye a la mayor pigmentación macular de la raza negra^{1, 2, 17}.

Hipertensión (HTA) y enfermedades cardiovasculares: En la actualidad este factor de riesgo es motivo de discusión, ya que el tamaño de las drusas (las cuales forman parte de la fisiopatología de la DMAE) se han correlacionado con la HTA. El grupo de investigación AREDS mantiene la relación entre la presencia de drusas en la mácula con la HTA, mientras que otro grupo mantiene que las enfermedades cardiovasculares y HTA no aumentan el riesgo de DMAE¹⁷. Se necesita seguir investigando si existe una relación entre la HTA y un incremento del riesgo de padecer DMAE.

Estados oculares: Está demostrado que los iris claros tienen una incidencia dos veces superior de DMAE que los iris oscuros. Los iris claros tienen mayor riesgo de desarrollar DMAE temprana, sin embargo, no se ha encontrado relación entre la DMAE y los marcadores genéticos de variabilidad de pigmentación del iris¹⁷.

Dieta/Factores nutricionales: Un estudio realizado por "Melbourne Collaborative Cohort Study" concluyó que la ingesta elevada de carne roja y carne roja procesada incrementan el riesgo de desarrollar DMAE, por el contrario, dietas ricas en frutas, verduras, pollo y bajo consumo de carne roja disminuyen el riesgo de desarrollar DMAE¹.

1.3.1 Factores Genéticos

Son múltiples los estudios que respaldan la importancia de los factores genéticos en la fisiopatología de la DMAE. Se han llevado a cabo numerosos estudios de gemelos, recurrencia familiar, estudios de segregación, análisis de ligamento y enfoque de genes candidatos¹⁸ para comprender la influencia de los factores genéticos en el riesgo de padecer DMAE.

Fernández E. Evaluación de la predisposición genética a padecer degeneración macular asociada a la edad.

Se ha demostrado la relación entre los antecedentes y el desarrollo de DMAE temprana y tardía. El riesgo de desarrollar DMAE tardía se multiplica por cuatro en personas con antecedentes de DMAE, se estima que el riesgo incrementa 27,8 veces si el padre está afectado y 12 veces si el sujeto tiene un hermano afectado¹⁷.

Un estudio de gemelos realizado en EEUU relacionó el factor genético con el riesgo de padecer DMAE. En el estudio participaron gemelos nacidos entre 1917 y 1927, el número total de participantes fue 820, de los cuales, 210 pares de gemelos eran monocigóticos (idénticos), 181 dicigóticos y 58 hijos únicos¹⁸.

Se realizó una encuesta para conocer si había antecedentes familiares de DMAE, se realizó un examen estandarizado y una retinografía (fotografía del fondo de ojo)¹⁸.

Los resultados que se obtuvieron demostraron que, de todos los participantes, 331 no tenían signos de maculopatía, 241 tenían signos tempranos, mientras que 162 tenían DMAE intermedia y 106 DMAE avanzada¹⁸.

Las estimaciones de heredabilidad obtenidas fueron para el grado general de DMAE 0.46, para la DMAE intermedia, 0.67 y para la DMAE avanzada 0.71¹⁸.

La conclusión del estudio fue que los factores genéticos juegan un importante papel en el desarrollo de la DMAE y demás maculopatías¹⁸.

Otro estudio de gemelos monocigóticos realizado en Islandia estudió la importancia de los factores genéticos en el desarrollo de DMAE. En el estudio participaron 50 pares de gemelos monocigóticos y 47 cónyuges¹⁹.

Se realizaron pruebas genéticas y los resultados obtenidos mostraron que la concordancia de la DMAE en los gemelos monocigóticos fue del 90% y en los cónyuges fue del 70.2%¹⁹.

El estudio concluyó con que los factores genéticos tienen una gran importancia en el desarrollo de la DMAE, debido a que la concordancia es mayor en los gemelos monocigóticos que en los cónyuges¹⁹.

Los resultados obtenidos en estos estudios sugieren una fuerte predisposición genética a la DMAE cuando existen antecedentes familiares.

Por otra parte, también se ha demostrado que la probabilidad de desarrollar DMAE aumenta hasta cuatro veces si hay antecedentes familiares, aumenta 12 veces si se tiene un hermano afectado y hasta 27.5 veces si es el progenitor quien tiene la enfermedad¹⁷.

Los estudios que analizan antecedentes personales, los llevados a cabo en gemelos y los que analizan la prevalencia familiar, nos demuestran el papel crucial de los factores genéticos en el desarrollo de la DMAE.

Fernández E. Evaluación de la predisposición genética a padecer degeneración macular asociada a la edad.

2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS:

Múltiples estudios muestran que los factores genéticos podrían tener una gran implicación tanto en el riesgo de sufrir DMAE como en la evolución de la enfermedad.

OBJETIVOS:

OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar la relación entre los factores genéticos y la predisposición a padecer DMAE.

OBJETIVO SECUNDARIO:

Estudiar cuáles son los genes implicados en el desarrollo de la DMAE y cuál es su papel durante el proceso.

3.MATERIAL Y MÉTODO

Se llevaron a cabo búsquedas bibliográficas en la base de datos Pubmed. Se han incluido trabajos escritos en inglés y castellano. Se revisaron las citas bibliográficas por si se pudiera incorporar algún otro trabajo.

En la búsqueda de información en Pubmed se aplicaron los siguientes filtros:

- Términos MeSh: AMD (DMAE), genetic factors (factores genéticos), risk factor's (factores de riesgo), genes involved (genes involucrados), twin study (estudios de gemelos), family prevalence (prevalencia familiar), fundus (fondo de ojo), etiopathogenesis (etiopatogenia), mechanisms (mecanismos), etiology (etiología).
- Año de publicación: Acotación temporal hasta febrero del 2021.
- Tipo de artículo: Ensayos clínicos, libros y documentos, revisión, Revisión sistemática, metaanálisis.

También se consultaron libros de oftalmología en inglés y en español. La búsqueda finalizó en la fecha 11/02/2021.

4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la etiopatogenia de la DMAE están implicados factores ambientales y factores genéticos².

Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) tienen un importante papel en la investigación de la DMAE para conocer los factores de riesgo genéticos, además de comprender la etiopatogenia e identificar posibles tratamientos basados en los hallazgos genéticos²⁰.

Mediante estudios de GWAS se han identificado múltiples loci genéticos que albergan polimorfismos de nucleótido único (SNPs) que se han asociado con el riesgo a sufrir DMAE²⁰.

En la actualidad existen tres aproximaciones principales de investigación en los estudios que asocian SNPs con la DMAE; examinar el SNP previamente relacionado con otras patologías similares a la DAME, investigar los genes implicados en enfermedades degenerativas maculares y retinianas relacionadas con la DAME y estudios centrados en los SNPs de genes con funciones en las vías implicadas en el desarrollo y etiopatogenia de la DMAE².

Estudios de GWAS han permitido asociar la vía del metabolismo lípidos-colesterol en el desarrollo de DMAE. Se han encontrado más de 860 genes asociados con la DMAE, además se han identificado numerosos genes de la vía de los lípidos (*ABCA1*, *ABCA7*, *APOC2*, *PLTP*, *VTN* y *MMP9*). El gen *MMP9* está asociado con la DMAE NVC, siendo el primer gen que se asocia con un subtipo de DMAE²¹.

También se ha demostrado que otros genes de la vía de los lípidos como *APOE*, *CETP* y *LIPC* están asociados a la DMAE²¹.

Varios estudios también han implicado a otros genes del metabolismo de lípidos en el desarrollo de la DMAE, dichos genes son: *RORA*, *ROBO1*, *LPPL*, *LRP5*, *LRP6*, *FADS1-3* y *ADIPOR1*²¹.

Genes implicados en otras vías también se han asociado con el riesgo de padecer DMAE. Se conocen aproximadamente 40 genes que estén asociados con el desarrollo de DMAE. En la *tabla 2* se clasifican estos genes en grupos según su función (función específica en la retina, función inmunitaria, neovascularización y función relacionada con las lipoproteínas)¹⁷.

TABLA 2. Grupos de genes según su función¹⁷.

GRUPOS DE GENES SEGÚN SU FUNCIÓN	
FUNCIÓN ESPECÍFICA EN LA RETINA	<i>ABCA4</i> , <i>APOE</i> , <i>TIMP-3</i>
FUNCIÓN INMUNITARIA	<i>CFH</i> , <i>CFD</i> , <i>C2</i> , <i>C3</i> , <i>C5</i> , <i>EFEMP1</i> , <i>HMNC1</i>
NEOVASCULARIZACIÓN	<i>VEGF</i> , <i>TIMP-3</i> , <i>FbIn5</i>
RELACIÓN CON LIPOPROTEÍNAS	<i>LIPC</i> , <i>APOE</i> , <i>CETP</i> , <i>CD36</i>

Fernández E. Evaluación de la predisposición genética a padecer degeneración macular asociada a la edad.

Se conocen tres genes con función específica en la retina que tienen relación con el desarrollo de la DMAE. El gen *ABCA4* únicamente tiene función en la retina, mientras que los genes *APOE* y *TIMP-3* tienen otras funciones adicionales¹⁷.

Un incremento en la actividad de CFD puede aumentar el riesgo de desarrollar DMAE. En un estudio encontraron que los pacientes con DMAE tenían aumentado en un 11% la expresión del gen *CFD*. Aún se necesita seguir investigando para conocer el papel de *CFD* en la DMAE¹⁷.

En la actualidad se conoce el papel de las drusas en la etiopatogenia de la DMAE^{10,17}. La desregulación del sistema complemento (*CFH*) tiene como consecuencia la formación de detritos celulares y acelulares en el espacio sub-EPR, dando lugar a la formación de drusas⁷, estas drusas están formadas por numerosas proteínas, incluido el complemento *C2*, *C3* y *C5*. Se han encontrado depósitos subretinianos tempranos de *C3* y *C5* en modelos de ratón con DMAE, lo que nos indica que existe una relación entre el sistema complemento y la patogenia de la enfermedad¹⁷. Se llega a la conclusión de la existencia de mutaciones en los genes que codifican a proteínas del complemento.

En estudios con ratones se han encontrado depósitos subretinianos que contenían un aumento en la expresión de los genes *EFEMP1* y *TIMP-3*. La acumulación de *EFEMP1* puede ocasionar la formación de drusas y posteriormente DMAE¹⁷.

Mutaciones en el gen *HMCN1* puede estar asociado al desarrollo de DMAE de forma mendeliana, debido a que codifica a la superfamilia de las inmunoglobulinas e interactúa directamente con el gen *ARMS2*¹⁷.

VEGF promueve la neovascularización, inicia la angiogénesis e inhibe la apoptosis (de tal forma que se mantiene la angiogénesis) aumenta la migración, proliferación y formación de vasos de células endoteliales y actúa como molécula proinflamatoria¹⁶. Como se ha explicado anteriormente, estos procesos forman parte de la etiopatogenia de la enfermedad¹⁰. Hay estudios que demuestran el aumento de la presencia de *VEGF* en DMAE húmeda, habiéndose descrito mutaciones en el gen *VEGF* asociadas a la DMAE¹⁷.

Los niveles elevados de *TIMP-3* están asociados con el engrosamiento de la MB y posterior atrofia del EPR. Un estudio reciente de GWAS ha demostrado que una variante en la codificación de *TIMP-3* puede tener un papel importante en el desarrollo de DMAE¹⁷.

El gen *FBLN5* se localiza en la MB y CC, durante el proceso patológico de la DMAE, este gen se localiza en depósitos patológicos sub-EPR, como en pequeñas drusas. Se llega a la conclusión de que su disfunción aumenta el riesgo de DMAE¹⁷.

Se ha descubierto que la presencia de un alelo mutado del gen *LIPC* incrementa los valores de HDL, esto se asocia con una disminución del riesgo de desarrollar DMAE, sin embargo, en un estudio los pacientes con niveles altos de *LIPC* tienen un riesgo mayor de padecer DMAE. En la actualidad el mecanismo exacto de los efectos de HDL es desconocido. A su vez, el descubrimiento del gen *LIPC* (variante genética en la vía HDL) puede ser útil en el análisis del riesgo de DMAE¹⁷.

Fernández E. Evaluación de la predisposición genética a padecer degeneración macular asociada a la edad.

Polimorfismos en el gen *APOE* son factores de riesgo, debido a su función como apolipoproteína del SNC y regulador del transporte de colesterol y lípidos, desempeñando un papel importante en el desarrollo de DMAE¹⁷.

Varios estudios respaldan la relación entre *CETP* con el riesgo de DMAE y vasculopatía coroidea polipoidea (PCV). El *CETP*, cuya función es transferir ésteres de colesterol entre lipoproteínas, se localiza en la capa de fotorreceptores de la retina. Esto sugiere la existencia de un mecanismo intraretiniano para el procesamiento de lipoproteínas¹⁷.

El gen *CD36* está presente en el EPR y participa en la fagocitosis de los segmentos externos de los FR. Está demostrado que una disminución de la expresión del gen *CD36* ocasiona la degeneración de FR en ratones. Como se ha explicado previamente, la formación de drusas y los depósitos en MB son cambios patogénicos iniciales de la DMAE^{8,10,12}. También se ha demostrado que estos depósitos contienen LDL oxidada, a la cual, se une *CD36*¹⁷.

El SNP, que consiste en la mutación de la tirosina en la posición 402 a histidina (p.Y402H) en el gen *FH* se asocia con una disminución de la afinidad de *FHL-1* por heparina, proteína C y productos de estrés oxidativo, suponiendo un aumento del estrés oxidativo y con ello un aumento del riesgo de sufrir DMAE²².

Se producen variaciones en la matriz extracelular en función de la densidad y composición de la heparina con la edad. La disminución de la afinidad que presenta Y402H en el gen *FH* por la heparina provocado por la mutación p.Y402H puede provocar el desarrollo de la DMAE cuando la densidad de heparina en la mácula es inferior al umbral o cuando la composición de la heparina sufre cambios significativos²².

El gen *FH* está compuesto por 20 repeticiones de consenso cortas (*SCR*) unidas por 19 secuencias de enlace cortas. Como *FHL-1* contiene los primeros siete *SCR* de *FH*, es más probable que la regulación de *FHL-1* se vea afectada por el SNP²².

Se ha planteado la hipótesis de que *FHL-1* tenga mayor importancia en la regulación de la mácula que *FH*, debido a que los siete *SCR* de *FHL-1* se difunden con más facilidad a través de la MB que los 20 *SCR* de *FH*. Este efecto puede ser más pronunciado a medida que la MB se espesa durante las primeras etapas de la DMAE²².

A su vez, se han llevado a cabo estudios cuya finalidad es demostrar la influencia genética de los polimorfismos *CFH*, *ARMS2*, *HTRA1*, *VEGF-A* y *VEGF-R* con la aparición de los distintos subtipos de DMAE en pacientes con DAME vascular y atrófica²³.

Este estudio se realizó en 101 pacientes con diagnóstico de DMAE (de los cuales, 74 tenían DMAE exudativa y 27 DMAE atrófica). Se estudió la distribución genotípica de los diferentes polimorfismos en los grupos de pacientes y se compararon los resultados para cada uno de los genes estudiados²³.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución genotípica de los diferentes polimorfismos entre los pacientes con

Fernández E. Evaluación de la predisposición genética a padecer degeneración macular asociada a la edad.

DMAE neovascular y pacientes con DMAE atrófica de la población de estudio²³.

Se llegó a la conclusión de que las variantes alélicas de los genes *CFH*, *ARMS2*, *HTRA1*, *VEGF-A* y *VEGF-R* no están involucrados con la aparición de subtipos de DMAE²³.

5.CONCLUSIONES

Los factores de riesgo genéticos y ambientales inducen a procesos inflamatorios, envejecimiento de las células del EPR y cambios metabólicos entre otros, que provocan un aumento del riesgo de desarrollar DMAE. Por todo ello, queda constancia de la gran implicación de los factores genéticos tanto en la predisposición a padecer DMAE como en su evolución.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Waugh N, Loveman E, Colquitt J, Royle P, Yeong JL, Hoad G, et al. Introduction to age-related macular degeneration [Internet]. Treatments for dry age-related macular degeneration and Stargardt disease: a systematic review. NIHR Journals Library; 2018 [citado 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500483/>
2. Tuo J, Bojanowski CM, Chan C-C. Genetic factors of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* marzo de 2004;23(2):229-49.
3. Bonilha VL. Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium. *Clin Ophthalmol.* junio de 2008;2(2):413-24.
4. Mathenge W. Age-related macular degeneration. *Community Eye Health.* 2014;27(87):49-50.
5. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschwitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* agosto de 2020;104(8):1077-84.
6. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol.* 1 de julio de 2011;95(7):931.
7. Bowes Rickman C, Farsiu S, Toth CA, Klingeborn M. Dry Age-Related Macular Degeneration: Mechanisms, Therapeutic Targets, and Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* diciembre de 2013;54(14):ORSF68-80.
8. Zhang GM, Chen Y. [Pathogenesis of dry age-related macular degeneration: updates]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* junio de 2014;50(6):464-70.
9. Ng K-P, Gugiu G, Renganathan K, Davies M, Gu X, Crabb J, et al. Retinal Pigment Epithelium Lipofuscin Proteomics. *Molecular & cellular proteomics : MCP.* 1 de agosto de 2008;7:1397-405.
10. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol.* septiembre de 2002;134(3):411-31.
11. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol.* agosto de 1999;44(1):1-29.
12. Bhutto I, Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med.* agosto de 2012;33(4):295-317.

Fernández E. Evaluación de la predisposición genética a padecer degeneración macular asociada a la edad.

13. Maldonado López MJ, Pastor Jimeno JC. Guiones de Oftalmología. Aprendizaje basado en competencias. Segunda. Mc Graw Hill; 50 p.
14. S. Fineman Mitchell, C. Ho Allen. Color Atlas and Synopsis of Clinical Ophthalmology Wills Eye Institute Retina. 2nd edition. Lippincott Williams and Wilkins; 23 p.
15. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. Clin Interv Aging. 3 de octubre de 2017;12:1579-87.
16. Kawamura S, Tachibanaki S. Rod and cone photoreceptors: molecular basis of the difference in their physiology. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. agosto de 2008;150(4):369-77.
17. Lambert NG, Singh MK, ElShelmani H, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, et al. Risk Factors and Biomarkers of Age-Related Macular Degeneration. Prog Retin Eye Res. septiembre de 2016;54:64-102.
18. Meyers SM. A twin study on age-related macular degeneration. Trans Am Ophthalmol Soc. 1994;92:775-843.
19. Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Musch DC, Stefánsson E. Age related macular degeneration in monozygotic twins and their spouses in Iceland. Acta Ophthalmol Scand. agosto de 1999;77(4):422-5.
20. 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. marzo de 2005;123(3):321-7.
21. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. Eye Vis (Lond) [Internet]. 22 de diciembre de 2016 [citado 7 de diciembre de 2020];3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5178091/>
22. Molecular Mechanisms of Macular Degeneration Associated with the Complement Factor H Y402H Mutation [Internet]. [citado 7 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350009/>
23. The presence of CFH, HTRA1, ARMS2, VEGF-A and VEGF-R and the appearance of age-related macular degeneration sub-types - PubMed [Internet]. [citado 7 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850328/>