

Máster Universitario de Enfermería Oftalmológica



Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Relación entre polimorfismos en genes involucrados
en la apoptosis y patologías neurodegenerativas de la
retina: una revisión sistemática**

Alumna: Ana M^a Fernández Araque

Tutor: Ricardo Usategui Martín

Junio 2024

RESUMEN

INTRODUCCION. Las alteraciones genéticas pueden causar cambios que contribuyen a la progresión de enfermedades neurodegenerativas de la retina. Estudiar los polimorfismos genéticos y su relación con la apoptosis en estas enfermedades es necesario para mejorar el diagnóstico, tratamiento y prevención, lo que a su vez mejora los resultados clínicos y el bienestar de los pacientes.

OBJETIVO. Identificar polimorfismos en genes involucrados en la apoptosis que se asocien con el desarrollo y evolución de patologías neurodegenerativas de la retina.

METODOLOGIA. Revisión sistemática ajustada a la lista de verificación PRISMA. La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo en bases de datos PubMed, Public Health Database y Scopus, con el objetivo de analizar estudios de casos controles, análisis de asociación, cohorte y antes y después publicados en los últimos diez años sobre los genes y polimorfismos vinculados con la apoptosis en la neurodegeneración retiniana y procesos asociados.

RESULTADOS. Los resultados indican que veintitrés polimorfismos en los genes estudiados aumentan significativamente ($p < 0.05$) el riesgo y la progresión de la neurodegeneración retiniana en enfermedades como el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la retinopatía diabética (RD). Siete polimorfismos actúan como factores protectores, previniendo la progresión de la neurodegeneración mediante la apoptosis.

CONCLUSIONES. Polimorfismos genéticos en genes involucrados en la apoptosis aumentan el riesgo de sufrir enfermedades neurodegenerativas de la retina lo que sugiere la importancia de la apoptosis en dichas patologías.

Palabras claves: polimorfismos, genes, apoptosis, patologías neurodegenerativas de la retina, glaucoma, DMAE, retinopatía diabética revisión sistemática

ABSTRACT

INTRODUCTION. Genetic alterations can cause changes that contribute to the progression of neurodegenerative retinal diseases. Studying genetic polymorphisms and their relationship to apoptosis in these diseases is necessary to improve diagnosis, treatment and prevention, which in turn improves clinical outcomes and patient well-being.

OBJECTIVE. To identify polymorphisms in genes involved in apoptosis that are associated with the development and evolution of neurodegenerative retinal pathologies.

METHODOLOGY. Systematic review according to the PRISMA checklist. The literature search was carried out in PubMed, Public Health Database and Scopus databases, with the aim of analysing case-control, association, cohort and before and after studies published in the last ten years on genes and polymorphisms linked to apoptosis in retinal neurodegeneration and associated processes.

RESULTS. The results indicate that twenty-three polymorphisms in the genes studied significantly ($p < 0.05$) increase the risk and progression of retinal neurodegeneration in diseases such as glaucoma, age-related macular degeneration (AMD) and diabetic retinopathy (DR). Seven polymorphisms act as protective factors, preventing the progression of neurodegeneration through apoptosis.

CONCLUSIONS. Genetic polymorphisms in genes involved in apoptosis increase the risk of suffering neurodegenerative retinal diseases, suggesting the importance of apoptosis in these pathologies.

Keywords: polymorphisms, genes, apoptosis, retinal neurodegenerative diseases, glaucoma, AMD, diabetic retinopathy, systematic review.

INDICE GENERAL

ÍNDICE

1.	INTRODUCCION	1
1.1.	Enfermedades Neurodegenerativas de la Retina.....	1
1.2.	Alteraciones genéticas en la patología de la retina.....	3
1.3.	Apoptosis en las enfermedades neurodegenerativas de la retina.....	5
2.	JUSTIFICACION.....	6
3.	HIPOTESIS	7
4.	PICOT.....	7
5.	OBJETIVO	7
6.	METODOLOGÍA.....	8
6.1	Diseño de estudio y estrategia de búsqueda	8
6.2	Criterios de selección	8
6.3	Evaluación de Calidad.....	9
6.4	Extracción de datos	9
7.	RESULTADOS	10
7.1	Características de los estudios incluidos.....	11
8.	DISCUSION.....	16
9.	CONCLUSION	22
10.	LIMITACIONES DE ESTUDIO.....	22
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	23

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo con CASPe.....	14
Tabla 2.	Características generales de los estudios y patología neurodegenerativa de la retina estudiada.....	16
Tabla 3.	Genes y polimorfismos involucrados en la apoptosis asociados a patologías neurodegenerativas de la retina en los estudios revisados.....	17

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Diagrama de flujo de búsqueda.....	13
-----------	------------------------------------	----

ABREVIATURAS

ACG: glaucoma crónico de ángulo cerrado

ARMS2: susceptibilidad a la maculopatía relacionada con la edad 2.

BMP: (Proteínas Morfogenéticas Óseas, por sus siglas en inglés)

C3: factor del complemento 3.

CFB: factor B del complemento.

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

CFI: factor del complemento I / complement factor I.

DMAE: degeneración macular asociada a la edad.

DR: desprendimiento de retina

ERN: enfermedades neurodegenerativas de la retina

FNT: factor de necrosis tumoral

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto

KEGG: (Enciclopedia de genes y genomas de Kyoto, por sus siglas en inglés)

RP: retinosis pigmentaria

RPGR: retinitis pigmentosa GTPasa reguladora

SNC: sistema nervioso central

POLIMORFISMOS GENÉTICOS: polimorfismos de un solo nucleótido

XFG: glaucoma de exfoliación

CFH: factor H del complemento

HTRA1: HtrA serine peptidase 1serina//proteasa 1 asociada a la homocisteína

CFI: complement factor I // factor I del complemento

C3: complement factor 3 // factor 3 del complemento

CFB: complement facto B // factor B del complemento

1. INTRODUCCIÓN

Una de las principales consecuencias del aumento de la esperanza de vida en todo el mundo es la detección precoz y mejor control de las enfermedades multifactoriales relacionadas con la edad, incluidos los trastornos neurodegenerativos y los trastornos cardiovasculares, metabólicos y retinianos (1). Los trastornos de la retina incluyen un amplio espectro de afecciones caracterizadas por la pérdida o disfunción progresiva de neuronas en áreas específicas del sistema nervioso central y la retina (2).

La prevalencia de enfermedades neurodegenerativas de la retina (ENR) está aumentando y priorizar la investigación para mitigar las implicaciones para la salud pública y mejorar las vidas de las personas afectadas por las ENR es crucial. En EE. UU las enfermedades de la retina, incluyendo el glaucoma, la degeneración de fotorreceptores y retinopatía diabética, afectan a 11,8 millones de personas (3). Y en Europa se estima que afecte a 77 millones de personas en 2050, según los últimos datos publicados en línea en el 'British Journal of Ophthalmology' (4). Éstas tienen un fuerte componente genético debido a la compleja interacción de varios factores como son la herencia genética, las mutaciones genéticas y las interacciones gen-ambiente pudiendo aumentar el riesgo de desarrollarlas. La retina tiene que resistir una variedad de agresiones ambientales, como las lesiones inducidas por la luz y el estrés derivado del daño oxidativo y las mutaciones hereditarias.

1.1. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS DE LA RETINA

Las ENR, como la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), el glaucoma, la retinopatía diabética (RD) y la retinitis pigmentosa (RP), tienen diferentes etiologías y patogénesis. Aunque a nivel celular y molecular, sus respuestas al daño retiniano son similares y conducen al deterioro de la morfología y función de las células retinianas. Esta degeneración de la retina puede ser provocada por defectos genéticos, presión intraocular elevada, niveles elevados de glucosa en sangre, otros tipos de estrés o envejecimiento, pero todos ellos suelen inducir un conjunto de señales celulares que conducen a cambios morfológicos y funcionales. Incluyendo muerte celular controlada y

remodelación de retina (5). Curiosamente, la activación de respuestas inflamatorias, estrés oxidativo y vías apoptóticas son características comunes en todas estas enfermedades.

Las respuestas celulares neuronales y gliales tienen un objetivo protector y regenerativo de la función del tejido dañado, mediante mecanismos como la estimulación de la maquinaria antioxidante, la activación de los mecanismos de muerte celular programada y la promoción de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, una respuesta celular excesiva puede contribuir a la neurodegeneración. La alteración en la homeostasis de la retina puede dar lugar a un desequilibrio entre la generación y eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS) definida como estrés oxidativo (EO) (6). La retina es un tejido neural altamente especializado y uno de los tejidos más susceptibles al daño por ROS influyendo en la degeneración de la misma. El correcto desarrollo y funcionamiento de la retina requiere de un equilibrio preciso entre los procesos de proliferación, diferenciación y muerte celular programada. Ciertas mutaciones genéticas, la edad y los factores ambientales pueden desencadenar vías específicas para inducir la apoptosis en los fotorreceptores, contribuyendo como componente de muchas enfermedades. Además, en la DMAE, enfermedad relacionada con la coroides, el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y las células fotorreceptoras las características genéticas o ambientales aumenta el EO en las células del EPR pudiendo provocarla (7). Y en la RD, originada por cambios en los vasos sanguíneos, también hay un aumento de la producción de ROS relacionado con el metabolismo de la glucosa, entre otros. Así como también pueden influir en la patogénesis de la RP, producida por la muerte progresiva de fotorreceptores por apoptosis, que afecta fundamental e inicialmente a bastones, aunque cuando la enfermedad avanza acaba por afectar también a los conos. En el glaucoma las células ganglionares son muy sensibles al EO durante las primeras etapas de degeneración celular. Tanto en las células fotorreceptoras como ganglionares, los estímulos apoptóticos, que desencadenan su muerte apoptótica, se ven exacerbados por el estrés oxidativo (8).

1.2. ALTERACIONES GENÉTICAS EN LA PATOLOGÍA NEURODEGENERATIVA DE LA RETINA

Las alteraciones genéticas que afectan a la retina pueden dar lugar cambios fisiopatológicos que contribuyen a la progresión de las enfermedades neurodegenerativas. Centrándose fundamentalmente en la disfunción de células fotorreceptoras y apoptosis, no solo de células fotorreceptoras, sino también de células bipolares y ganglionares de la retina. Estas alteraciones genéticas desestabilizan los mecanismos que mantienen la homeostasis de las proteínas de la retina.

Estos mecanismos son la respuesta del choque térmico (HSR), el sistema Ubiquitina-Proteosoma (UPS), la respuesta de la proteína desplegada (UPR, por sus siglas en inglés: Unfolded Protein Response) y la degradación asociada al retículo endoplasmático (RE), en inglés, Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation) (ERAD) (2). Cuando estos mecanismos se ven alterados o modificados pueden conducir a la acumulación anormal de proteínas en el RE, afectando a la capacidad de las células retinianas para eliminar los productos de desecho y las proteínas mal plegadas desencadenando estrés celular, aumentando el EO y la muerte celular en la retina. Además, pueden desencadenar respuestas inflamatorias crónicas en la retina, involucrando la activación de células inmunes y la liberación de mediadores inflamatorios (9). Esta inflamación crónica puede contribuir al daño celular y la degeneración de la retina, exacerbando la progresión de las enfermedades neurodegenerativas.

Las mutaciones en los genes que codifican los componentes del UPS retiniano puede desencadenar directamente una acumulación patológica de una gran mayoría de proteínas nocivas. El UPS también modula las vías asociadas con el EO la inflamación ambos relacionados con la DMAE y también involucrado en la RD. Entre los genes asociados a la aparición de RP destacamos los genes *RPGR* (retinitis pigmentosa GTPasa reguladora), *RPE65*, *LRAT*, *PRPF* y el gen *RHO* (rodopsina), la rodopsina es una proteína sensible a la luz presente en los fotorreceptores en la retina. Antes de la muerte de las células fotorreceptoras uno de los principales indicadores histológicos de patología es la deslocalización de la rodopsina en los bastones (10). La aparición de DMAE puede verse

influenciada por factores genéticos. Genes como el *FHC* (Factor H del complemento), *ARMS2/HTRA1* y su gen vecino *HTRA1* (serina proteasa 1 asociada a la homocisteína), genes del complemento como factor del complemento I (CFI), factor del complemento 3 (C3) y factor del complemento B (CFB), TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral Alfa) y VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) se han relacionado con una susceptibilidad elevada a la DMAE. Estos genes desempeñan funciones en procesos como la regulación del sistema inmunológico y la inflamación. La interacción entre estos factores genéticos y factores ambientales puede influir en el desarrollo y la progresión de la DMAE.

Los polimorfismos genéticos son variaciones en la secuencia del ADN que ocurren en al menos un 1% de la población sana. Estas variaciones pueden ser tan pequeñas como un solo nucleótido (conocidas como polimorfismos de un solo nucleótido o, SNP por sus siglas en inglés) o pueden involucrar segmentos más grandes del ADN. Las mutaciones genéticas pueden aumentar el riesgo de desarrollar también glaucoma, una enfermedad que afecta el nervio óptico y que está influenciada por factores ambientales como la presión intraocular elevada, la edad, la raza y el estilo de vida. Desde el punto de vista genético, el glaucoma se puede dividir en formas monogénicas raras y en formas complejas como el glaucoma de ángulo abierto adulto (GPAA), que es la más común y multifactorial. Algunas mutaciones genéticas específicas, como en los genes *MYOC*, *CYP1B1*, *OPTN* y *TBK1*, están asociadas con formas hereditarias de glaucoma. La investigación genética del glaucoma utiliza polimorfismos genéticos en estudios de asociación de todo el genoma (GWAS).

El poder conocer los polimorfismos genéticos que están fuertemente asociados con el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas de la retina tiene una gran utilidad clínica pues nos permitirá aumentar la detección del riesgo, el desarrollo de programas de consejo genético, e incluso el desarrollo de tratamientos personalizados.

1.3. APOPTOSIS EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS DE LA RETINA

La apoptosis se considera el principal mecanismo de muerte celular en la degeneración retiniana, y las estrategias terapéuticas actuales incluyen la inhibición de la apoptosis, la protección contra el estrés oxidativo y la inflamación, así como la promoción de la regeneración celular para restaurar la función visual.

La degeneración de la retina puede ser desencadenada por diversos factores como el estrés oxidativo, la inflamación crónica, la acumulación de proteínas mal plegadas, la falta de nutrientes y alteraciones genéticas. Los eventos de muerte celular se asocian principalmente con la activación de vías apoptóticas, tanto extrínsecas (mediadas por receptores como TNF y Fas) como intrínsecas (a través de señales internas de estrés celular). Las caspasas, enzimas clave en la vía apoptótica, desempeñan un papel central en la neurodegeneración de la retina, especialmente en enfermedades como el glaucoma. En la apoptosis dependiente de caspasa, todas sus vías convergen en la activación de proteasas de cisteína-ácido aspártico llamadas caspasas. Estas proteínas se han clasificado funcionalmente en dos grupos, caspasas iniciadoras (caspasas 8, 9) y caspasas ejecutoras (caspasas 3) (2). La inflamación crónica también contribuye a la neurodegeneración retiniana al activar vías apoptóticas y dañar las células neuronales. La acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) puede inducir la apoptosis mediante la liberación de citocromo c y otras proteínas proapoptóticas. En el glaucoma, se ha demostrado que la muerte de las células ganglionares se produce principalmente a través de las vías intrínsecas apoptóticas y depende de la liberación de citocromo c de las mitocondrias y de la formación del complejo apoptosoma (13).

La apoptosis desempeña un papel dual en la retina. Por un lado, es perjudicial porque conduce a la muerte de neuronas de la retina funcionales, contribuyendo a la progresión de enfermedades neurodegenerativas. Estos procesos neurodegenerativos implican la activación de vías apoptóticas que conducen a la pérdida irreversible de células neurales esenciales para la visión, deteriorando la capacidad visual del individuo afectado. Por otro lado, tiene un efecto

“protector” al eliminar neuronas disfuncionales o dañadas, lo que previene el mal funcionamiento celular y mantiene la homeostasis del tejido retinal. Durante el desarrollo y la vida adulta, las células que sufren daños irreparables, ya sea por estrés oxidativo, daño genético o infecciones, pueden ser eliminadas mediante apoptosis (2). Esto previene la acumulación de células disfuncionales que podrían perjudicar la función retiniana.

Las respuestas gliales, como la activación de células gliales y la secreción de mediadores inflamatorios, también desempeñan un papel en la neurodegeneración de la retina (14). La remodelación de la retina puede conducir a conexiones sinápticas alteradas y activación de mecanismos de plasticidad neuronal en un intento de compensar la pérdida de funciones visuales.

Los polimorfismos genéticos asociados con la apoptosis pueden influir en la predisposición genética a enfermedades neurodegenerativas de la retina y en la identificación de nuevos objetivos terapéuticos, pues dichos polimorfismos genéticos podrían aumentar el riesgo de neurodegeneración retiniana o modificar el proceso apoptótico durante la neurodegeneración retiniana, agravando su desarrollo (15). Comprender cómo los polimorfismos genéticos contribuyen a la neurodegeneración retiniana y a través de qué mecanismos poder ayudar en la identificación de nuevos objetivos terapéuticos y en el desarrollo de enfoques de tratamiento más personalizados es un objetivo diana.

2. JUSTIFICACIÓN

Revisar e identificar los polimorfismos genéticos de la apoptosis en la retina es importante porque puede proporcionar información importante sobre la etiología y objetivos terapéuticos. La modulación de los genes involucrados en la apoptosis podría ofrecer nuevas estrategias terapéuticas para prevenir o retrasar la progresión de estas enfermedades. Pueden servir como biomarcadores para la predicción del riesgo, la detección temprana que pueda ralentizar la progresión de la enfermedad y el desarrollo de terapias personalizadas. Esto podría incluir el desarrollo de fármacos que modulen la apoptosis de manera selectiva para tratar las enfermedades neurodegenerativas de la retina o incluso la terapia

génica para corregir mutaciones específicas asociadas con la apoptosis anormal en la retina.

3. HIPOTESIS

La identificación y caracterización de los polimorfismos genéticos implicados en los procesos de apoptosis en la neurodegeneración de la retina proporcionará información sobre posibles biomarcadores de riesgo, así como identificar blancos terapéuticos potenciales que disminuya el riesgo de enfermedades neurodegenerativas.

4. PICOT

- Paciente (P): pacientes con alguna enfermedad neurodegenerativa de la retina.
- Intervención (I): polimorfismos en genes vinculados a la apoptosis.
- Comparación (C): evolución clínica/sujetos sanos
- Resultados/Outcomes (O): influencia de la presencia de variantes génicas y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas de la retina.
- Tiempo (T): revisión de toda la bibliografía que cumpla criterios de selección.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Primario

Identificar polimorfismos en genes involucrados en la apoptosis que se asocien con el desarrollo y evolución de patologías neurodegenerativas de la retina.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño de estudio y estrategia de búsqueda

El estudio actual es una revisión sistemática que se ajusta a la lista de verificación PRISMA 2020 (16) (Figura 1). Se ha llevado a cabo una revisión sistemática. Se realizó una búsqueda bibliográfica en motores de búsqueda PubMed, Public Health Database, Scopus, con el objetivo de encontrar todos los estudios de casos controles, análisis de asociación, cohorte y antes y después publicados en los últimos diez años sobre los genes y polimorfismos vinculados con la apoptosis en la neurodegeneración retiniana y procesos asociados. Se buscaron artículos potencialmente relevantes utilizando los siguientes términos y palabras de texto DeCS/MeSH: “apoptosis”, “retinal degeneration”, “genes”, y “polymorphism single nucleotide (polimorfismos de un solo nucleótido)”, “polymorphisms and genetics” “DMAE”, “Retinitis Pigmentosa” y “Glaucoma”. Las combinaciones de búsqueda fueron llevadas a cabo con distintas opciones booleanas para abarcar desde cualquier degeneración de la retina hasta las patologías más prevalentes.

6.2. Criterios de selección

Se incluyeron artículos que evaluaron la relación entre los polimorfismos genéticos y la neurodegeneración retiniana asociada a la apoptosis en humanos y, debido a su relevancia, casos y control, estudios in vitro (muestras humanas), estudios mixtos en humanos y ratones con relación directa al objeto de la revisión, y estudios de análisis de asociación, sin restricción de idioma y publicados en los últimos 10 años. Solo se incluyeron investigaciones que examinaron genes directa o indirectamente relacionados con la apoptosis, siempre que la evidencia de su relación fuese sólida. Se excluyeron artículos que trataron enfermedades no retinianas, revisiones sistemáticas, meta-análisis, y estudios con animales, exceptuando uno in vitro que utilizó células humanas y de ratón debido a su relevancia específica.

6.3. Evaluación de la calidad

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se llevó a cabo utilizando la lista de verificación del Programa de Habilidades de Evaluación Crítica (CASPe) (17). Este programa está diseñado para dotar a los profesionales de la salud con habilidades para la lectura crítica de la literatura científica. La herramienta CASPe consta de 11 preguntas que permiten valorar la autenticidad, relevancia y rigor metodológico de los resultados de los estudios analizados. La interpretación de esta evaluación indica que los estudios que cumplen con los criterios del CASPe presentan una alta probabilidad de ser metodológicamente sólidos, lo que implica que sus resultados son fiables y aplicables en la práctica clínica. Al utilizar esta herramienta, se asegura que solo los estudios con un alto estándar de calidad sean considerados en esta revisión sistemática, proporcionando una base sólida para las conclusiones y recomendaciones derivadas del análisis.

6.4. Extracción de datos

Se realizó la búsqueda bibliográfica y extracción de datos de forma independiente. Se seleccionaron todos los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión de la revisión definidos previamente, fueron evaluados independientemente por dos revisores (Ana Fernández y tutor). Para la selección final se requirió un consenso total entre los dos revisores. En caso de duda, se consultó al director del trabajo (Ricardo Usategui Martín).

Los artículos seleccionados se evaluaron a texto completo para determinar cuáles serían útiles para la elaboración de la revisión. De cada artículo se extrajo: autores, año de publicación, país, etnia, número de pacientes/controles, media de edad, sexo y etnia de los participantes, tipos de patología o proceso neurodegenerativo de la retina, presencia de polimorfismo y el gen, influencia en la apoptosis directa o indirecta. Se extrajo también la relación con la apoptosis y la influencia del polimorfismo en la patología estudiada. Los autores correspondientes de los estudios originales fueron contactados si se necesitaban datos adicionales.

Una vez obtenidos los artículos aquellos duplicados en las distintas bases de datos fueron eliminados, posteriormente se analizaron los títulos y los resúmenes para determinar la coherencia con el tema a tratar.

7. RESULTADOS

La figura 1 presenta el proceso de selección de los artículos. Se obtuvieron 227 artículos, de los cuales 19 fueron seleccionados para la revisión (Figura 1). En relación con la calidad metodológica, el 72% de los artículos demostró calidad alta y el 28 % calidad media. En la primera parte de resultados tras el diagrama de flujo de búsqueda se presenta una tabla detallada que resume los resultados de la evaluación CASPe para cada uno de los estudios seleccionados, proporcionando una visión clara de la calidad metodológica y la fiabilidad de sus hallazgos (tabla 1).

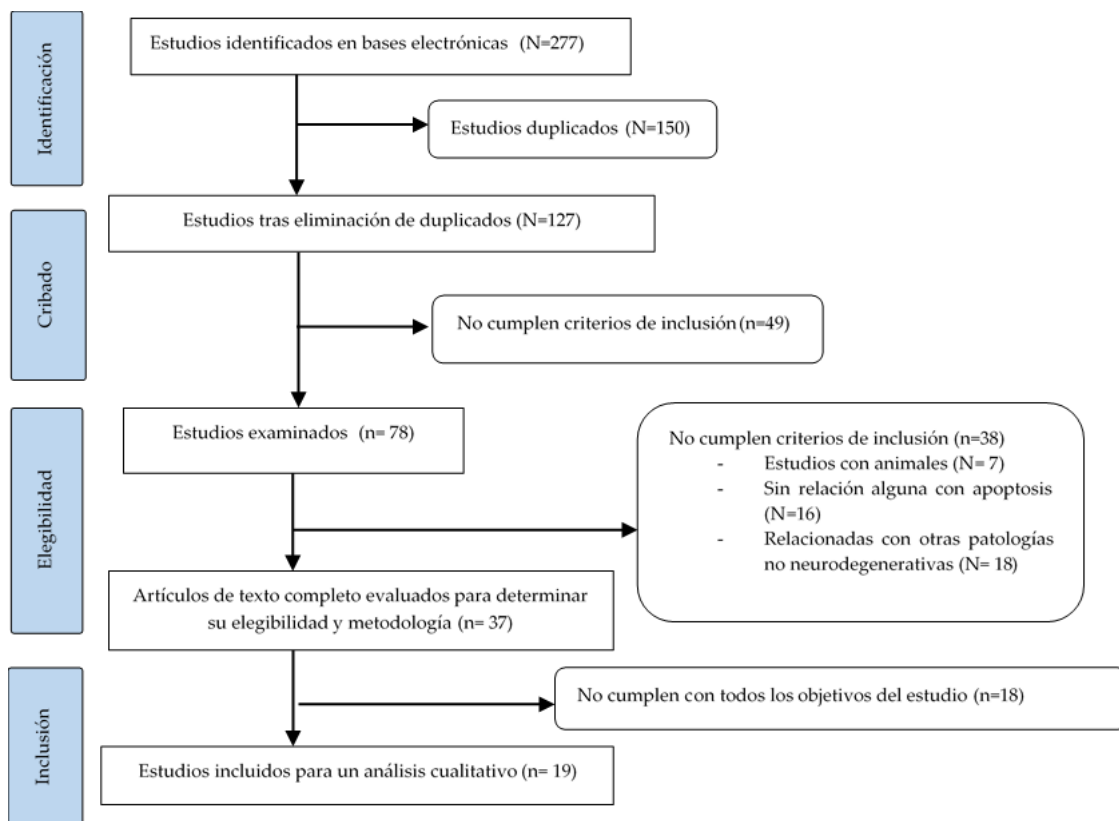


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda. Modificación de PRISMA (16).

Tabla 1. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo con CASPe (17).

ESTUDIO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	TOTAL
Nowak et al., 2014 (18)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10
Chen et al., 2015 (19)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	9
Lindner et al., 2015 (20)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Pastor Idoate et al., 2015 (21)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Kaidonis et al., 2016 (22)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Navarro-Partida et al., 2016 (23)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10
Huang et al., 2018 (24)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Liutkeviciene et al., 2019 (25)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	9
Passan et al., 2019 (26)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	9
Zhang et al., 2019 (27)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10
Kondkar et al., 2020 (bis) (28)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	9
Kondkar et al., 2021 (29)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Chakraborty et al., 2021 (30)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
He et al., 2022 (31)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10
kaczynski et al., 2022 (32)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10
Lee et al., 2022 (33)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	9
Mori K et al., 2022 (34)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Piona et al., 2022 (35)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	9
Narta et al., 2023 (36)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10

(-): no; (+): sí; CASPe: criterios de calidad metodológica. P1-P2-P3: se refieren a las tres preguntas clave de la escala CASPe (claridad de la pregunta -P1, adecuación de la aleatorización -P2, y adecuación del seguimiento -P3). P4-P5-P6: se refieren a las tres preguntas de detalle (enmascaramiento -P4, similitud de los grupos al inicio del ensayo -P5, tratamiento similar de los grupos de comparación -P6). P7-P8: se refieren a los resultados (efecto del tratamiento medido -P7, precisión del efecto -P8). P9-P10-P11: se refieren a la posible ayuda de los resultados para nuestro objetivo (posibilidad de aplicar los resultados al objetivo -P9, se tuvieron en cuenta los resultados de importancia clínica -P10, los beneficios a obtener justifican los costes y riesgos -P11).

7.1. Características de los estudios incluidos

La tabla 2 presenta las características generales de los estudios y patología neurodegenerativa de la retina estudiada. Son quince los países de procedencia de los artículos seleccionados y la etnia de los participantes. Un total de 11.083 sujetos de investigación participaron en los 19 artículos. Los casos representaron el 65% y los controles el 35%.

En la tabla 3 podemos observar los distintos genes y polimorfismos investigados en los estudios y las enfermedades neurodegenerativas retinianas, incluidos complicaciones derivadas de algún proceso quirúrgico y de la retinopatía diabética, no pudiendo descartarlos porque éstas dan lugar también a más procesos neurodegenerativos. Para una rápida visualización, se ha incluido una columna que determina ese tipo de relación con la apoptosis de los genes estudiados de forma directa o indirecta (muy relacionada), habiendo descartado, previamente 16 estudios de casos y controles que no tenían relación evidenciada, como puede observarse en el flujograma anterior de selección de estudios. Por último, extraemos del análisis de los estudios analizados su influencia de los cambios en los genes con presencia de los polimorfismos en

cuanto al aumento de riesgo de la aparición y/o progreso de la enfermedad o si actúa inhibiendo la apoptosis directa o indirectamente actuando como factor protector o simplemente no se ha determinado como significativo en los resultados del estudio ni existiendo asociación evidenciada.

Tabla 2. Características generales de los estudios y patología neurodegenerativa de la retina estudiada.

Autor y año	País	Etnia	Tipo de estudio	Muestra		Media de Edad		Hombre/Mujer		Patología
				casos	controles	casos	control	casos	control	
Nowak et al., 2014 (18)	Polonia	Caucásica	casos/control	186	188	73	64	71/115	98/90	GPAA
Chen et al., 2015 (19)	China	Asiática	casos y control	253	292	69,1	65,4	174/79	175/117	DMAE
Lindner et al., 2015 (20)	Austria	Caucásica	casos/control	334	334	71,1	73,2	147/187	147/187	GAAP
Pastor Idoate et al., 2015 (21)	España, Portugal, UK, Países Bajos	Caucásicos, Hindu, hispana americana y asiática	casos y control	134	421	NA	NA	86/41	258/143	PVR
Kaidonis et al., 2016 (22)	Australia, UK	Caucásicos	análisis de asociación	2948 (DM1 733 o DM2 2215)	NA	43,6/66,2	NA	381/352 1218/997	NA	RD /EMD
Navarro-Partida et al., 2016 (23)	México	NA	casos/control	187	109	63	66	40/69	94/95	Glaucoma
Huang et al., 2018 (24)	China	NA	casos/control	67	125	NA	NA	NA/67	NA/125	GJAA
Liutkeviciene et al., 2019 (25)	Lituania	Caucásica	casos/control	652	829	74	65,5	201/399	316/565	DMAE
Passan et al., 2019 (26)	India	Hindú	casos/control	286	300	52	49	174/112	209/91	Glaucoma
Zhang et al., 2019 (27)	China	Asiática	casos/control	366	352	NA	NA	193/173	184/198	GPAA
Kondkar et al., 2020 (bis) (28)	Arabia Saudí	Asiática	casos/control	173	171	60,9	58,9	94/79	98/73	GPAA
Chakraborty et al., 2021 (29)	India	Hindú	casos/control	148	92	40,15	65,03	70/78	50/42	GPAC
Kondkar et al., 2021 (30)	Arabia Saudí	Asiática	cohorte retrospectiva casos/control	150	250	61,5	59,9	81/69	136/114	GPAA
He et al., 2022 (31)	EEUU	NA	cultivo celular Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, VA, EE. UU.)					NP	NP	DMAE
kaczynski et al., 2022 (32)	EE.UU y UK	Caucásicos	muestras de donantes de EPR							DMAE /Alt EPR
Lee et al., 2022 (33)	Taiwan	Asiática	casos/control	222	236	69	68	55/167	54/182	GTN
Mori K et al., 2022 (34)	Japón	NA	asociación /cel. Humanas y ratón, ensayo in vitro	NP	*	*	*	*	*	Japón
Piona et al., 2022 (35)	Italia	Caucásicos	antes y después, prospectivo	140	*	17	*	72/68	*	NDO de la ND
Narta et al., 2023 (36)	India	Hindu	casos/control	960	576	*	*	*	*	Glaucoma

Notas. NA: no aparece; *: no presenta; Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), coriorretinopatía serosa central (CSC), Edema macular diabético (EMD), alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR), Neurodegeneración ocular de la neuropatía diabética (NDO de la ND), Glaucoma de tensión normal (GTN), Glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC), Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), Glaucoma Juvenil de Angulo abierto (GJAA), Vitreorretinopatía proliferativa (VRP) en desprendimiento de retina (DR), Retinosis Pigmentaria (RP).

Tabla 3. Genes y polimorfismos involucrados en la apoptosis asociados a patologías neurodegenerativas de la retina en los estudios revisados.

Autor y año	Etnia	Patología	Genes	POLIMORFISMOS GENÉTICOS	p	Relación Apoptosis	Influencia
Nowak et al., 2014 (18)	Caucásica	Progresión GPAA	<i>TP53</i> (D), <i>TGRIN2B</i> (I)	Arg72Pro y -421C/A	0,019 (progresión); >0,05	D/I	AR
Chen et al., 2015 (19)	Asiática	DMAE	<i>SIRT1</i>	rs12778366, rs3740051 y rs4746720	>0,05	D	NA
Lindner et al., 2015 (20)	Caucásica	GAAP	<i>AKT1</i> , <i>BAX</i> , <i>FAS</i> y <i>FASL</i>	rs1130233, rs4645878, rs223476 y rs763110	p>0,05	D (AKT1 I)	NA
Pastor Idoate et al., 2015 (21)	Caucásicos, Hindu, y asiatica	VRP en cirugía de RD	<i>BCL-2</i> y <i>BAX</i>	rs2279115 y rs4645878	< 0.05	D	AR
Kaidonis et al., 2016 (22)	Caucásicos	RD y EMD	<i>MIR-146A</i>	Alelo C de rs2910164	0.025;0,058	D	AR con EMD; NA con RD
Navarro-Partida et al., 2016 (23)	NA	Glaucoma	<i>TLR4</i>	rs11536889, rs2149356, rs1927911. rs2149356 y rs12377632	>0,05; 0,003;< 0,0004,0,018; efecto protector 0,0001	I	AR
Huang et al., 2018 (24)	NA	GJAA	<i>MYOC</i> , <i>OPTN</i> y <i>CYP1B1</i>	En MYOC (c. 1109C > T, p. (P370L); c. 1150G > C, p. (D384H)), en OPTN (c. 985A > G, p.(R329G)	<0,05	D	AR
Liutkeviciene et al., 2019 (25)	Caucásica	DMAE	<i>SIRT1</i> (D) <i>GFR2</i> y <i>STAT3</i> (I)	rs12778366, rs2981582	(0,002; 0,034)	I/D	FP
Passan et al., 2019 (26)	Indu	Glaucoma	<i>TNF-A</i>	c.-308G>A y c.-863C>A	0,001 en ambos	D	AR
Zhang et al., 2019 (27)	Asiática	GPAA	<i>TP53</i>	T > C de Rs4938723	< 0,05	D	FP
Kondkar et al., 2020 (bis) (28)	Asiatica	GPAA	<i>NOS3</i>	rs2070744 (T-786C) y rs1799983 (<i>G894T</i>)	0,03 en hombres	I	AR
Chakraborty et al., 2021 (29)	Hindú	GPAC	<i>CNTNAP5</i>	rs780010	0,012	I	AR
Kondkar et al., 2021 (30)	Asiática	GPAA	<i>ACVR1</i>	rs12997	0,027	I	AR
He et al., 2022 (31)	NA	DMAE	<i>HTRA1</i>	rs11200638	< 0,05	I	AR
kaczynski et al., 2022 (32)	Caucásicos	DMAE /Alt EPR	<i>TNFRSF10A</i> y <i>AC100861</i>	NA	< 0,05	D	FP a la eliminación/ AR a la sobreexpresión de <i>AC100861</i> /NA en <i>TNFRSF10A</i>
Lee et al., 2022 (33)	Asiática	GTN	<i>HSPA</i>	(-415)A/(-180)G	<0,01	D	FP
Mori K et al., 2022 (34)	NA	DMAE y CSC	<i>TNFRSF10A</i>	rs13278062	<0.0001	D	AR y > apoptosis
Piona et al., 2022 (35)	Caucásicos	NDO de la ND	<i>MIR146A</i> y <i>MIR128A</i>	rs2910164 y rs11888095	< 0,05	D	AR
Narta et al., 2023 (36)	Hindú	Glaucoma	<i>AQP5</i> , <i>FOXM1</i> , <i>SRFBP1</i> , <i>CDH6</i> , <i>LAMA2</i> , <i>ACACB</i> y <i>RGL3</i>	<i>GLC1M</i> en el cromosoma 5q en <i>SRFBP1</i>	< 0.05	I	AR

Notas. Relación con la apoptosis: directa (D), indirecta (I), influencia: Aumenta el Riesgo (AR), Factor protector (FP), No asociación (NA).

Se ha incluido trabajos en los que se describen alteraciones en 15 genes con involucración directa en la apoptosis y 8 que están relacionados de forma indirecta, pero con alta involucración. Se detectaron 38 polimorfismos en genes que influyen en distintas patologías como glaucoma, DMAE, así como algunos procesos como la vitreorretinopatía tras cirugía de retinopatía diabética, neurodegeneración ocular de la neuropatía diabética y EMD asociados a patologías e intervenciones que conllevan mayor riesgo por degeneración de la retina. Veintitrés de los polimorfismos en genes estudiados aumentan el riesgo de padecer o aumentar la progresión de patologías o procesos relacionadas con la neurodegeneración de la retina de Glaucoma, DMAE y RD con asociaciones significativas <0.05 . Sin embargo, Siete actuaron como factores protectores, es decir su presencia protege de la progresión de la neurodegeneración mediante apoptosis y nueve no presentan asociación demostrada >0.05 .

No se han encontrado nuevos estudios que cumplan los criterios de selección de la presente revisión sobre polimorfismos genéticos relacionados con la apoptosis en retinosis pigmentaria (RP) en los últimos 10 años. Aunque sí hay evidencia científica (37,38) anterior de genes comúnmente asociados con la retinosis pigmentaria y sus respectivos polimorfismos genéticos que pueden causarla. Destacando mutaciones en el gen *RHO*, cuya relación con la apoptosis es directa, hasta mutaciones en genes, que, aun no teniendo completamente definida una vinculación directa con la apoptosis pueden dar lugar a procesos importantes que alteren la homeostasis celular y la función de los fotorreceptores en la retina, y su disfunción pudiendo así contribuir indirectamente a la apoptosis. Entre estos genes se destaca los genes: *RPGR* (Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator), *USH2A* (Usher Syndrome 2A), *PRPH2* (Peripherin 2), también conocido como *RDS* (Retinal Degeneration Slow), *PDE6A* y *PDE6B* (Phosphodiesterase 6A y 6B), *CRB1* (Crumbs 1), *ABCA4* (ATP Binding Cassette Subfamily A Member 4) *CERKL* (Ceramide Kinase-Like), entre otros.

8. DISCUSIÓN

Conocer los polimorfismos genéticos y su vinculación con la apoptosis es fundamental en el contexto de enfermedades neurodegenerativas de la retina como el glaucoma, la DMAE y la retinopatía diabética, entre otras muchas, porque ayuda a comprender la patogénesis, la susceptibilidad de esas enfermedades y a entender cómo estos mecanismos ayudan a clarificar cómo y por qué las células de la retina mueren en cada condición (39). Esto permite desarrollar estrategias de consejo genético y terapias cada vez más personalizadas.

La apoptosis es un proceso de muerte celular programada esencial para el desarrollo y mantenimiento del equilibrio celular en organismos multicelulares (39). En la neurodegeneración de la retina, juega un papel destructivo al contribuir significativamente a la pérdida de células retinianas, lo que puede llevar a la disminución de la visión o ceguera. Los mecanismos apoptóticos, mediados por vías intrínsecas y extrínsecas, responden a factores estresantes. La vía intrínseca es iniciada por señales internas de estrés celular, como daño al ADN, acumulación de proteínas mal plegadas o estrés oxidativo. La vía extrínseca es iniciada por señales externas que se unen a los receptores de muerte en la superficie celular, como Fas y el receptor de TNF, activando caspasas (2). Los principales factores desencadenantes son el estrés oxidativo, la inflamación crónica y las mutaciones genéticas, conduciendo a enfermedades retinianas caracterizadas por la muerte de células del epitelio pigmentario de la retina o células ganglionares, entre otras.

La identificación y el estudio de polimorfismos en genes implicados en la apoptosis pueden predecir el riesgo y la progresión de dichas enfermedades, e incluso guiar el desarrollo de tratamientos personalizados y más efectivos, mejorando así el manejo clínico y la calidad de vida de los pacientes. Diversos estudios han corroborado la importancia de los polimorfismos genéticos en la patogénesis de enfermedades retinianas. Por ejemplo, un estudio de Fritche et al. (2016) (40) identificó una serie de polimorfismos en genes relacionados con la apoptosis que se asociaron significativamente con la progresión de la

degeneración macular asociada a la DMAE. Hallazgos que sugieren que ciertas variantes genéticas pueden predisponer a los individuos a una mayor susceptibilidad a la apoptosis celular en la retina, acelerando así la degeneración macular.

Los polimorfismos genéticos no necesariamente causan enfermedades, pero pueden influir en la manera en que una persona responde a factores ambientales, que incluyen tanto el entorno del individuo como el ambiente celular. Estos polimorfismos también afectan la respuesta a medicamentos y la forma en que el cuerpo metaboliza diversas sustancias (41). En el caso de las enfermedades neurodegenerativas de la retina, pueden dar lugar a la degeneración progresiva de las células fotorreceptoras y otras células retinianas, lo que lleva a una pérdida de la visión. El propósito de esta revisión ha sido identificar polimorfismos genéticos con una vinculación directa e indirectamente con la apoptosis que se asocian con patologías neurodegenerativas de la retina publicados en la última década, con las que poder ayudar a identificar biomarcadores que permitan la detección temprana de estas enfermedades.

Conocer estos polimorfismos genéticos y su vinculación con la apoptosis es importante en el contexto de enfermedades neurodegenerativas de la retina como el glaucoma, la DMAE y la retinopatía diabética, entre otras muchas, porque ayuda a comprender la patogénesis, la susceptibilidad de esas enfermedades y a entender cómo estos mecanismos ayudan a clarificar cómo y por qué las células de la retina mueren en cada condición. Estas alteraciones genéticas, en la mayoría de los estudios revisados, muestran asociación con el aumento del riesgo a padecer estas enfermedades, pero también hemos encontrado algunos que pueden suponer un factor protector o incluso sin ninguna asociación, aunque siendo inferior en número.

En este apartado, es necesario mostrar la relación de genes y polimorfismos genéticos con cada una de las patologías más frecuentes analizadas, tanto en su vinculación directa como indirecta con la apoptosis. Al hablar de relación indirecta, nos referimos a aquellas conexiones que, aunque no están demostradas científicamente como directas, muestran una implicación

significativa. También se analizará hasta qué punto estas relaciones deben ser investigadas para entender mejor sus mecanismos y vínculos.

La relación entre glaucoma y apoptosis es crucial porque la apoptosis, o muerte celular programada, es un mecanismo clave en su patogénesis, específicamente la pérdida CGR. Estas células son fundamentales para transmitir señales visuales desde el ojo al cerebro y su pérdida irreversible puede provocar una pérdida progresiva de la visión y, si no se trata adecuadamente, eventualmente provocar ceguera (42). Además, el estrés oxidativo, los factores neurotóxicos, la desregulación de los factores de crecimiento y la inflamación crónica en el glaucoma pueden conducir a la apoptosis de las CGR mediante la liberación de citocinas proinflamatorias y otros mediadores inflamatorios.

Los resultados de esta revisión han mostrado que portar polimorfismos en genes con SNV raros y nocivos en *AQP5*, *SRFBP1*, *CDH6* y *FOXM1* de familias GPAA y en *ACACB*, *RGL3* y *LAMA2* de familias GPAC se relaciona con encontrar casos de glaucoma (43). La mayoría de estas variaciones asociadas al glaucoma hacen que las células ganglionares de la retina sean más propensas a la apoptosis y sin embargo actualmente no hay evidencia que muestre una vinculación directa con la misma, pero sí indirecta y altamente relacionada (36) de ahí la importancia de buscar algunos de los más relacionados, aunque su evidencia muestre esa vinculación indirectamente.

Otros polimorfismos en genes que no muestran una vinculación directa, pero que tienen una gran asociación apoptótica con el aumento de riesgo en la progresión del glaucoma son los encontrados en el gen *CNTNAP5*, que no sólo indican una fuerte asociación genética del locus *CNTNAP5* con GPAC, sino que también sugieren su posible participación en la neurodegeneración glaucomatosa (29) donde el análisis de la vía KEGG (base de datos de bioinformática que integra datos sobre genomas, información biológica y funciones celulares) indica vías relacionadas con la apoptosis y la neurodegeneración. El polimorfismo rs12997 en el gen *ACVR1* muestra una significación estadística con la aparición del GPAA, indicando que *ACVR1*/miembros de la vía de señalización BMP (Proteínas Morfogenéticas Óseas, por sus siglas en inglés), que son una

subfamilia de la superfamilia de proteínas TGF- β (Factor de Crecimiento Transformante Beta), transmiten señales desde la superficie de la célula hasta el núcleo pudiendo ser un actor esencial en la etiología genética de la enfermedad (30). Polimorfismos rs1799983 y los haplotipos de rs20707440 y rs1799983 en el gen *NOS3* pueden modular significativamente el riesgo de GPAA en población de Arabia Saudita, particularmente entre los hombres (28). Recordamos que este gen *NOS3*, codifica la enzima óxido nítrico sintasa endotelial, que está involucrada en la producción de óxido nítrico (NO). El NO es una molécula importante en la regulación del flujo sanguíneo y la función endotelial, y se ha implicado en diversos procesos fisiológicos y patológicos, incluida la apoptosis. Por lo tanto, volvemos a evidenciar que, aunque el gen *NOS3* no es un regulador directo de la apoptosis, el óxido nítrico producido por la enzima eNOS puede influir en la apoptosis a través de múltiples mecanismos, especialmente en el contexto del estrés oxidativo y la modulación de vías de señalización celular.

Otro gen que se asocia al GPAA es el *TLR4*, con una fuerte relación de aumentar el riesgo de padecerla en tres (rs2149356, rs1927911 y rs2149356) de los cinco polimorfismos estudiados y una relación como factor protector con el polimorfismo rs12377632 (33). Destacando que el foco de la relación con la apoptosis de este gen se centra en que puede inducir la producción de citoquinas proinflamatorias que pueden promover la apoptosis en ciertas condiciones coincidiendo con hallazgos de otros estudios (44).

Los genes cuya asociación con la apoptosis es directa y a su vez han mostrado una relación con distintos tipos de glaucoma, publicados en la última década, son: *HSPA5* (33), *TP53* (36, 38), *TNF- α* (30), *MYOC*, *OPTN* y *CYPB1* (29) y el grupo de genes *AKT1*, *BAX* Y *FAS* (32). Sin embargo, no todos los polimorfismos genéticos estudiados aumentan el riesgo del desarrollo y/o progresión del glaucoma. El estudio llevado a cabo por Lee et al, (33) mostró que los polimorfismos de los alelos *HSPA5* (-415) A y (-180) G pueden ser factores protectores en población asiática, no se han encontrado otros estudios similares que determinen hallazgos similares en otras etnias. El polimorfismo T>C de Rs4938723 puede reducir la incidencia de GPAA al regular negativamente la

expresión de TP53, inhibiendo así la apoptosis y aumentando la proliferación celular (27). Aunque el mismo gen con otros polimorfismos muestra un mayor riesgo de padecerlo como es el polimorfismo Arg72Pro del gen *TP53* (36) que regula la apoptosis afectando la supervivencia de las células ganglionares de la retina. No todos los polimorfismos en los estudios analizados han mostrado relación significativa, algunos de ellos no han mostrado ningún tipo de asociación y/o relación.

En cuanto a la DMAE en los últimos diez años, numerosos estudios han investigado la relación entre polimorfismos genéticos y la apoptosis, evidenciando su impacto en la aparición y progresión de la misma. Varios polimorfismos genéticos han mostrado una relación significativa con la apoptosis y el riesgo de DMAE. El polimorfismo en el gen no codificante *AC100861* parece aumentar la susceptibilidad a la apoptosis. La sobreexpresión de *AC100861* incrementa esta susceptibilidad en las células ARPE-19 bajo estrés celular, mientras que su eliminación la reduce, además de estar asociado con un mayor riesgo de DMAE (32). En contraste, el gen *TNFRSF10A*, particularmente el polimorfismo rs13278062, se ha relacionado con un aumento del riesgo de DMAE y de la apoptosis, aunque no todos los estudios confirman esta asociación (34). Otro gen estudiado en esta patología es el *SIRT1*, donde el polimorfismo rs12778366 incrementa el riesgo de padecerla, aunque otros polimorfismos en este gen no muestran asociación alguna a pesar de su vinculación directa con la apoptosis (28). La comprensión de los mecanismos indirectos relacionados con la apoptosis en la DMAE también es esencial, ya que pueden proporcionar nuevas vías de investigación. Por ejemplo, el gen *HTRA1*, aunque su relación con la apoptosis es indirecta, desempeña un papel significativo en la patogénesis de la DMAE al inducir la apoptosis de las células RPE (31).

En cuanto a la retinopatía diabética, los polimorfismos genéticos también juegan un papel fundamental en su riesgo y progresión. Estudios anteriores mostraron que variantes en *AKT1* pueden modificar la respuesta apoptótica de las células de la retina en la retinopatía diabética (45). Estudios recientes han identificado nuevos polimorfismos en los genes *MIR146A* y *MIR128A*, los cuales podrían contribuir al desarrollo de signos preclínicos oculares tempranos de la neuropatía

diabética (35). Específicamente, los polimorfismos *MIR146A* rs2910164 y *MIR128A* rs11888095 se asocian con la neurodegeneración ocular en jóvenes con diabetes tipo 1. Además, el alelo A de rs4645878 se considera un biomarcador de alto riesgo para el desarrollo de vitreorretinopatía proliferativa en pacientes que han pasado por cirugía de desprendimiento de retina (35). Todos los genes estudiados en este último apartado (*BCL-2* y *BAX*, *MIR-146A* y *MIR-128A*) muestran vinculación directa en la apoptosis.

Esta revisión destaca la importancia de investigar los polimorfismos genéticos y su relación con la apoptosis, dado que proporcionan información esencial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y diagnósticas en enfermedades de la retina. Además, subraya la necesidad imperiosa de obtener más evidencia científica para clarificar la implicación de genes en la apoptosis, especialmente aquellos que aún no han sido estudiados con la profundidad necesaria para establecer su relación como directa, pero que sin embargo su influencia es altamente vinculante en estos procesos patológicos.

Conocer las variantes en genes que modulan la respuesta apoptótica directamente en las células de la retina tiene implicaciones profundas en la comprensión de las enfermedades hereditarias y sus mecanismos, en el diagnóstico y pronóstico sirviendo como biomarcadores para la susceptibilidad a enfermedades, permitiendo la detección temprana y el monitoreo de la progresión de la enfermedad. Las variantes que tienen una vinculación indirecta pero que pueden activar mecanismos apoptóticos a posteriori pueden ser estudiadas en modelos celulares o animales para investigar su efecto, nuevas rutas y mecanismos de actuación en la patología retiniana. Otra implicación se centra en el diseño de terapias génicas que puedan corregir o compensar los efectos de las mutaciones específicas y desarrollar fármacos que modulen esta respuesta para prevenir la muerte celular excesiva en la retina.

Por último, comprender y tratar adecuadamente las enfermedades de la retina puede significar una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes, preservando su visión y funcionalidad.

9. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Las enfermedades neurodegenerativas encontradas en las publicaciones más relevantes y objeto del presente estudio durante estos últimos diez años en humanos muestran una gran variedad de metodologías empleadas para las investigaciones relacionadas con el tema. Cabe resaltar la ausencia de evidencia científica actual, en retinosis pigmentaria. Por el contrario, la principal fortaleza de nuestro estudio es su novedad. Hasta la fecha, esta es la primera revisión que estudia la influencia de polimorfismos genéticos en genes implicados en la apoptosis y el desarrollo de patologías neurodegenerativas de la retina.

10. CONCLUSIONES

- Los polimorfismos en genes involucrados en la apoptosis aumentan el riesgo de sufrir enfermedades neurodegenerativas de la retina lo que sugiere la importancia de la apoptosis en dichas patologías.
- Conocer los polimorfismos en genes implicados en la apoptosis que se asocian con un aumento del riesgo de sufrir enfermedades neurodegenerativas de la retina es esencial para el desarrollo de una medicina más personalizada, tanto desde el punto de vista de la prevención como del tratamiento.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, et al. El continuo del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad: mecanismos comunes, pero ritmos diferentes. *Frente Medio*. 2018;5:61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061.
2. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, Maneu V, De la Villa P, Lax P, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2014 Nov;43:17–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S135094621400041X>.
3. Pardue MT, Allen RS. Neuroprotective strategies for retinal disease Machele. *Prog Retin Eye Res*. 2018;65:50–76.
4. 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*. 2020;104(8):1077-1084.
5. Liu W, Liu S, Li P, Yao K. Retinitis Pigmentosa: Progress in Molecular Pathology and Biotherapeutical Strategies. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 28;23(9):4883. doi: 10.3390/ijms23094883.
6. Hanna J, David LA, Touahri Y, Fleming T, Screatton RA, Schuurmans C. Beyond Genetics: The Role of Metabolism in Photoreceptor Survival, Development and Repair. *Front Cell Dev Biol*. 2022 May 18;10:887764. doi: 10.3389/fcell.2022.887764.
7. Ardeljan D, Chan CC. Aging is not a disease: Distinguishing age-related macular degeneration from aging. *Prog Retin Eye Res*. 2013;37:68-89. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.07.003.
8. Chrysostomou V, Rezanian F, Trounce IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:12-15. doi: 10.1016/j.coph.2012.09.008.
9. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest*. 1998;102(4):783-791.

10. Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, et al. Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. *J Med Genet.* 2019 Oct;56(10):662-670. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105691.
11. Zhou C, Li S, Ye L, Chen C, Liu S, Yang H, et al. Visual impairment and blindness caused by retinal diseases: A nationwide register-based study. *J Glob Health.* 2023 Nov 3;13:04126. doi: 10.7189/jogh.13.04126.
12. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2017 Aug 1;26(R1). doi: 10.1093/hmg/ddx184.
13. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals - A review. *Braz J Biol.* 2021 Oct-Dec;81(4):1133-1143. doi: 10.1590/1519-6984.228437.
14. Gao C, Jiang J, Tan Y, et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther.* 2023;8:359. doi: 10.1038/s41392-023-01588-0.
15. Wareham LK, Liddelw SA, Temple S, Benowitz LI, Di Polo A, Wellington C, et al. Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments. *Mol Neurodegener.* 2022 Mar 21;17(1):23. doi: 10.1186/s13024-022-00524-0.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Española Cardiol [Internet].* 2021;74(9):790-799. doi: 10.1016/j.recesp.2021.06.016.
17. Santamaría Olmo R. Programa de habilidades en lectura crítica español (CASPe). *NefroPlus.* 2017;9(1):100-101. Disponible en: <https://redcaspe.org/>.
18. Nowak A, Przybyłowska-Sygut K, Szymanek K, Szaflik J, Szaflik J, Majsterek I. The relationship of TP53 and GRIN2B gene polymorphisms with risk of occurrence and progression of primary open-angle glaucoma in a Polish population. *Pol J Pathol.* 2014 Dec;65(4):313-321
19. Chen Z, Zhai Y, Zhang W, Teng Y, Yao K. Single Nucleotide Polymorphisms of the Sirtuin 1 (SIRT1) Gene are Associated With age-Related Macular Degeneration in Chinese Han Individuals: A Case-Control Pilot Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(49).

20. Lindner E, Glatz W, Schwab C, El-Shabrawi Y, Mossböck G. Analysis of functional polymorphisms in apoptosis-related genes in primary open angle glaucoma. *Mol Vis*. 2015 Dec 30;21:1340-1344.
21. Pastor-Idoate S, Rodríguez-Hernández I, Rojas J, Fernández I, García-Gutierrez MT, Ruiz-Moreno JM, et al. BAX and BCL-2 polymorphisms, as predictors of proliferative vitreoretinopathy development in patients suffering retinal detachment: the Retina 4 project. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(7).
22. Kaidonis G, Gillies MC, Abhary S, Liu E, Essex RW, Chang JH, et al. Un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen MicroRNA-146a se asocia con nefropatía diabética y retinopatía diabética que amenaza la visión en pacientes caucásicos. *Acta Diabetol*. 2016;53:643-650. doi: 10.1007/s00592-016-0850-4.
23. Navarro-Partida J, Alvarado Castillo B, Martinez-Rizo AB, Rosales-Diaz R, Velazquez-Fernandez JB, Santos A. Association of single-nucleotide polymorphisms in non-coding regions of the TLR4 gene with primary open angle glaucoma in a Mexican population. *Ophthalmic Genet*. 2017 Jul-Aug;38(4):325-329. doi: 10.1080/13816810.2016.1227454.
24. Huang C, Xie L, Wu Z, Cao Y, Zheng Y, Pang CP, et al. Detection of mutations in MYOC, OPTN, NTF4, WDR36 and CYP1B1 in Chinese juvenile onset open-angle glaucoma using exome sequencing. *Sci Rep*. 2018 Mar 14;8(1):4498.
25. Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Kriauciuniene L, Deltuva VP. SIRT1 rs12778366, FGFR2 rs2981582, STAT3 rs744166, LIPC rs10468017, rs493258 and LPL rs12678919 genotypes and haplotype evaluation in patients with age-related macular degeneration. *Gene*. 2019 Feb 20;686:8-15.
26. Passan S, Goyal S, Bhat MA, Singh D, Vanita V. Association of TNF- α gene alterations (c.-238G>A, c.-308G>A, c.-857C>T, c.-863C>A) with primary glaucoma in north Indian cohort. *Gene*. 2019 Aug 15;709:25-35. doi: 10.1016/j.gene.2019.05.035.
27. Zhang J, Wang L. Association between rs4938723 polymorphism and the risk of primary open-angle glaucoma (POAG) in a Chinese population. *J Cell Biochem*. 2019 Aug;120(8):12875-12886.

28. Kondkar AA, Azad TA, Sultan T, Osman EA, Almobarak FA, Al-Obeidan S. Association of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma in a Saudi cohort. *PLoS One*. 2020;15(1). doi: 10.1371/journal.pone.0227417.
29. Chakraborty S, Sharma A, Sharma A, Sihota R, Bhattacharjee S, Acharya M. El análisis genómico basado en haplotipos revela una nueva asociación de la región genética CNTNAP5 con el glaucoma primario de ángulo cerrado. *Rev Biociencias*. 2021;46:1-9.
30. Kondkar AA, Azad TA, Sultan T, Osman EA, Almobarak FA, Al-Obeidan S. Association of rs12997 variant in the ACVR1 gene: A member of bone morphogenic protein signaling pathway with primary open-angle glaucoma in a Saudi cohort. *J Invest Med*. 2021;69(2):402-407. doi: 10.1136/jim-2020-001596.
31. He F, Li X, Cai S, Lu L, Zhang T, Yang M, et al. Polymorphism rs11200638 enhanced HtrA1 responsiveness and expression are associated with age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2022 Aug;36(8):1631-1638.
32. Kaczynski TJ, DeAngelis MM, Farkas M. Age-Related Macular Degeneration Associated Risk Locus Regulates Apoptosis in Retinal Pigmented Epithelium Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(7):480-A0017.
33. Lee CC, Wang TC, Wang HY, Hsu B, Shih RJ, Lo NW, et al. Association between HSPA5 Promoter Polymorphisms and a Reduced Risk of Normal Tension Glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2022;65(4):474-480.
34. Mori K, Ishikawa K, Fukuda Y, Ji R, Wada I, Kubo Y, et al. TNFRSF10A downregulation induces retinal pigment epithelium degeneration during the pathogenesis of age-related macular degeneration and central serous chorioretinopathy. *Hum Mol Genet*. 2022 Jul 7;31(13):2194-2206. doi: 10.1093/hmg/ddac020.
35. Piona C, Costantini S, Zusi C, Cozzini T, Pedrotti E, Marigliano M, et al. Early marker of ocular neurodegeneration in children and adolescents with type 1 diabetes: the contributing role of polymorphisms in mir146a and mir128a genes. *Acta Diabetol*. 2022;59(12):1551-1561.
36. Narta K, Teltumbade MR, Vishal M, Sadaf S, Faruq M, Jama H, et al. La secuenciación completa del exoma revela nuevos genes candidatos en

- formas familiares de neurodegeneración glaucomatosa. *Genes*. 2023;14(2):495.
37. Hosch J, Lorenz B, Stieger K. RPGR: role in the photoreceptor cilium, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet*. 2011 Mar;32(1):1-11. <https://doi.org/10.3109/13816810.2010.535889>
38. Zhang X, Shahani U, Reilly J, Shu X. Disease mechanisms and neuroprotection by tauroursodeoxycholic acid in Rprgr knockout mice. *J Cell Physiol*. 2019 Aug;234(10):18801-18812. <https://doi.org/10.1002/jcp.28519>
39. Chen M, Rong R, Xia X. Spotlight on pyroptosis: role in pathogenesis and therapeutic potential of ocular diseases. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):183. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02547-2>
40. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. Un gran estudio de asociación de todo el genoma sobre la degeneración macular relacionada con la edad destaca las contribuciones de variantes raras y comunes. *Nat Genet*. 2016;48(2):134-143. doi: 10.1038/ng.3448
41. Wilkie M. Editor's introduction--genetic polymorphisms and clinical heterogeneities. *Perit Dial Int*. 2015 Sep-Oct;35(5):495-6. <https://doi.org/10.3747/pdi.2015.00191>
42. Malhotra H, Barnes CL, Calvert PD. Functional compartmentalization of photoreceptor neurons. *Pflugers Arch*. 2021 Sep;473(9):1493-1516. doi: 10.1007/s00424-021-02558-7
43. Dietz JA, Maes ME, Huang S, Yandell BS, Schlamp CL, Montgomery AD, et al. Spink2 Modulates Apoptotic Susceptibility and Is a Candidate Gene in the Rgcs1 QTL That Affects Retinal Ganglion Cell Death after Optic Nerve Damage. *PLoS One*. 2014;9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093564>
44. Rosales-Díaz R, Martínez-Ramos M, García-García O, Juárez-Domínguez JR, Jiménez-Martínez MC, Díaz-Cerón JL, et al. Polimorfismos del TLR4 en pacientes con enfermedad de Stargardt: un estudio familiar. *Rev Mex Oftalmol*. 2020;94(1):9-15. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2604-12272020000100009&lng=es&nrm=iso

45. Miller WP, Sunilkumar S, Giordano JF, Toro AL, Barber AJ, Dennis MD.
The stress response protein REDD1 promotes diabetes-induced oxidative
stress in the retina by Keap1-independent Nrf2 degradation. *J Biol Chem.*
2020 May 22;295(35):7350-7361.
<https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013093>