
Genética de la degeneración macular

Dr. José Luna Pinto

Jefe del Servicio Vitreorretinal del Centro Privado de Ojos Romagosa/Fundación V.E.R., Córdoba, Argentina.

Introducción

La degeneración macular asociada con la edad (DMAE) es una enfermedad cuya etiología es compleja y, como ya se ha mencionado, es multifactorial con un muy importante componente genético. Sin dudas, el antecedente de afección de esta enfermedad en los familiares directos de los pacientes es, además de la edad, uno de los factores de riesgo más importantes. Esto quedó demostrado en los estudios que señalan una mayor concordancia en gemelos afectados por esta anomalía en aquellos que eran monocigóticos (37%) contra los que eran dicigóticos (19%)¹. También los estudios demostraron que la agrupación de familias con DMAE tienen las características parecidas, lo que ayuda a sustentar que se trata de una enfermedad con herencia compleja, siendo estos estudios los primeros en subrayar la base genética para DMAE²⁻³. A su vez, se ha demostrado que una persona con un hermano o un padre con DMAE es entre 12 a 27 veces más susceptible a desarrollar DMAE que alguien de la población en general⁴.

Estudios y evidencias actuales

Los estudios de genética molecular de DMAE comenzaron en la década de 1990 con la asociación inicial de variantes de apolipoproteína E (ApoE) con la enfermedad⁵. Pero sin lugar a dudas el descubrimiento de “loci” genéticos asociados con la DMAE fue uno de los primeros grandes éxitos de los estudios de asociación de todo el genoma⁶. Éste y otros hallazgos se realizaron gracias a los estudios genómicos de asocia-

ción amplios, conocidos por sus siglas en inglés como GWAS (*genome-wide association studies*) iniciales, que han llevado a que la DMAE se convierta en la enfermedad compleja arquetípica para el uso de estudios de asociación basados en poblaciones y cohortes⁷⁻⁹.

El estudio del International AMD Genomics Consortium (IAMDGC) ha llevado a cabo el mayor experimento de genotipado centralizado de DMAE, recolectando muestras de ADN de 43.566 sujetos de ascendencia predominantemente europea⁷. Estos comprenden 16.144 pacientes con DMAE avanzada y 17.832 sujetos de control con ascendencia europea utilizados en el análisis primario, así como 6.657 sujetos con enfermedad intermedia con ascendencia europea y 2.933 sujetos con ascendencia no europea.

El estudio IAMDGC es un mega-análisis de datos genéticos de participantes individuales en ~12 millones de variantes obtenidas mediante genotipado directo utilizando la matriz “HumanCoreExome” modificada a medida por “Illumina” (~ 440.000 variantes, después del control de calidad), así como la imputación al panel de referencia del “Proyecto 1000 Genomas”. Se destaca que en el estudio IAMDGC se identificaron 52 variantes asociadas de forma independiente a $P \leq 5 \times 10^{-8}$ (es decir, significativo en todo el genoma) distribuidas en 34 loci, de los cuales 16 eran nuevos⁷. Si bien, el 50% o más de la heredabilidad de DMAE ya se explica por dos loci principales que albergan variaciones codificantes y no codificantes en los cromosomas 1q (CFH) y 10q (ARMS2/HTRA1). Este hallazgo que fue comunicado por estudios previos al reporte del estudio del IAMDGC no hizo más que confirmar este resultado con mayor contundencia^{7,10-15}. Después de nuevos estudios, solo las variantes

raras en los genes DMAE previamente asociados, CFI y TIMP3 alcanzaron una amplia importancia en el genoma. Sin embargo, esto destacó la importancia de CFI y TIMP3 para la fisiopatología de la DMAE¹⁶⁻¹⁷.

La identificación de estos genes y loci sugirió la participación de las vías y la regulación de la activación del complemento, síntesis de colágeno, metabolismo de lípidos/transporte de colesterol, endocitosis mediada por receptores, diferenciación de células endodérmicas y organización de la matriz extracelular^{6-7, 18}. Esto permitió tener un mayor conocimiento de todas las vías que podrían estar involucradas de alguna forma en el desarrollo de la DMAE. El análisis de las vías descubiertas también sugiere que pueden existir reguladores y moduladores “vía arriba” para el gen, variantes de interés que son importantes como “targets” terapéuticos.

El conocimiento de todos estos factores genéticos que podrían analizarse en los pacientes con DMAE nos asoma a un nuevo concepto de pensamiento o razonamiento médico que es el de la posibilidad de una medicina personalizada. Esta personalización no sólo está enfocada al tratamiento sino que también está dirigida hacia un probable futuro que permita la identificación y detección de cada paciente que pueda presentar una distinta forma de DMAE.

El objetivo de la medicina personalizada es predecir el riesgo de enfermedad individual basándose en el análisis de su entorno y la variación genética.

¿Qué es la variación genética?

La variación genética se refiere a la diversidad en las frecuencias de los genes. Se describe a la variación en el material genético de una población o especie. La mutación es la fuente última de variación genética, pero también contribuyen a ella mecanismos como la reproducción sexual y la deriva genética.

Los polimorfismos de nucleótidos únicos o comúnmente denominados SNPs es la forma más común de variación genética entre las personas. Es la variación en un solo nucleótido en el DNA (Ejemplo: C x T). Ocurren uno cada 300 nucleó-

tidos por lo que en el genoma hay unos 10 millones de nucleótidos y las posibilidades son prácticamente infinitas¹⁹. La variación en el genoma humano puede tomar otras variadas formas que no tendría sentido abarcar en este escrito.

Wray y colaboradores afirmaron que el “valor de los SNPs predictivos podría cosecharse mucho antes de que se pueda determinar el mecanismo causal de cada variante contribuyente”²⁰.

Un aspecto de GWAS que muchos esperaban que produjera era un beneficio traslacional significativo en relación con el uso de factores genéticos putativos para predecir y detectar enfermedades (especialmente en personas con antecedentes familiares de la afección), con miras a influir en la elección del tratamiento o el estilo de vida del paciente²¹.

Se han diseñado varios modelos para predecir el riesgo de que una persona desarrolle DMAE; uno reciente en particular afirmó tener una precisión de hasta el 90%²²⁻²³. Sin embargo, el uso de pruebas genéticas para predecir la DMAE en el entorno clínico no ha demostrado ser útil como herramienta aislada y no está recomendado por la Academia Estadounidense de Oftalmología²⁴⁻²⁶. Además, un escollo importante es la actual falta de intervenciones disponibles para combatir la aparición prevista de la enfermedad. Por lo tanto, el impacto clínico de la detección en el caso de la DMAE depende del desarrollo de terapias viables para influir en la progresión de la anomalía o la capacidad de los médicos para recomendar cambios efectivos en el estilo de vida para modular el riesgo.

Varios estudios han investigado variantes genéticas (particularmente CFH, ARMS2/HTRA1) y los genes de la vía VEGF, junto con la respuesta de un paciente al tratamiento anti-VEGF²⁷⁻³¹; sin embargo, hasta la fecha no se han identificado asociaciones farmacogenómicas consistentemente para anti-VEGF u otros tratamientos que sean aún convincentes.

Por último, los hallazgos de los estudios de GWAS sugirieron por completo las diversidades fenotípicas en la genética de la DMAE y, una vez más, destacaron la importancia del fenotipado refinado en los estudios genéticos de la DMAE. Para esto se han realizado estudios de diseño de

casos y controles para identificar genes y loci de la DMAE avanzada y se realizaron algunos otros GWAS para identificar genes que se asocien con la etapa temprana, la bilateralidad y/o la progresión de la DMAE (características fenotípicas). Así hay algunos estudios donde se encontraron genes y loci asociados con estadios tempranos DMAE como CFH, ARMS2-HTRA1 y ApoE o la bilateralidad DMAE como los genes STON1-GTF2A1L-LHCGR-FSHR, ARMS2-HTRA1 y LHFP^{8,32}. Pero aún queda mucho recorrido por realizar en esta área de investigación.

Muchos aspectos restan estudiar para poder medir el verdadero y final impacto de todos estos hallazgos genéticos en una enfermedad tan compleja como lo es la DMAE en todas sus formas.

El nuevo diseño de nuevos modelos genéticamente modificables animales o *in vitro* permitirá conocer más los mecanismos fisiopatológicos como las respuestas a nuevos tratamientos. La identificación y descripción más detalladas de los tiempos y la fenotipicidad de esta enfermedad permitirá diseñar nuevos estudios que resultarán en la identificación de biomarcadores genéticos que ayudarán a predecir comportamientos y respuestas terapéuticas. Así, quizás, se cambie el paradigma de tratamiento de estos pacientes utilizando la evidencia científica basada en los estudios clínicos randomizados en el presente a una medicina de precisión basada en algoritmos en el futuro.

Conclusiones

La DMAE es una enfermedad cuya etiología es compleja, multifactorial y tiene un importante componente genético. Una persona con un hermano o un padre con DMAE es de 12 a 27 veces más susceptible que alguien de la población general a desarrollar DMAE.

El 50% o más de la heredabilidad de DMAE ya se explica por dos loci principales que albergan variaciones codificantes y no codificantes en los cromosomas 1q (CFH) y 10q (ARMS2/HTRA1).

Los hallazgos genéticos obtenidos hasta el momento nos han permitido interiorizarnos de las vías fisiopatogénicas que pueden afectar en

las distintas fases y tipos de DMAE. Así también, abrir un futuro para probables test diagnósticos y terapias para abordar a estos pacientes.

El uso de pruebas genéticas para predecir la DMAE en el entorno clínico no ha demostrado ser útil como herramienta aislada y no está recomendado por la Academia Estadounidense de Oftalmología. Esto se debe a que el impacto clínico de la detección en el caso de la DMAE no tiene sentido debido a que el desarrollo de terapias viables para influir en la progresión de la enfermedad o la capacidad de los médicos para recomendar cambios efectivos en el estilo de vida para modular el riesgo no existe aún.

Referencias

1. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H *et al*. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002; 109: 730-736. doi:10.1016/s0161-6420(01)01049-1
2. Silvestri G, Johnston PB, Hughes AE. Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? *Eye (Lond)* 1994; 8: 564-568. doi:10.1038/eye.1994.138
3. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 199-206. doi:10.1016/s0002-9394(14)71036-0
4. Shahid H, Khan JC, Cipriani V *et al*. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 427-431. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300193
5. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM *et al*. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration [corrección en *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1252]. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 200-206. doi:10.1086/301901
6. Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D *et al*. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2014; 15: 151-171. doi:10.1146/annurev-genom-090413-025610
7. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN *et al*. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions

of rare and common variants. *Nat Genet* 2016; 48: 134-143. doi:10.1038/ng.3448

8. Yan Q, Ding Y, Liu Y *et al.* Genome-wide analysis of disease progression in age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 929-940. doi:10.1093/hmg/ddy002

9. Winkler TW, Grassmann F, Brandl C *et al.* Genome-wide association meta-analysis for early age-related macular degeneration highlights novel loci and insights for advanced disease. *BMC Med Genomics* 2020; 13: 120. doi:10.1186/s12920-020-00760-7

10. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY *et al.* Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 385-389. doi:10.1126/science.1109557

11. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV *et al.* A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7227-7232. doi:10.1073/pnas.0501536102

12. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S *et al.* Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 419-421. doi:10.1126/science.1110359

13. Deangelis MM, Ji F, Adams S *et al.* Alleles in the HtrA serine peptidase 1 gene alter the risk of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008; 115: 1209-1215.e7. doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.032

14. Dewan A, Liu M, Hartman S *et al.* HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006; 314: 989-992. doi:10.1126/science.1133807

15. Yang Z, Camp NJ, Sun H *et al.* A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006; 314: 992-993. doi:10.1126/science.1133811

16. Fagerness JA, Maller JB, Neale BM *et al.* Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 100-104. doi:10.1038/ejhg.2008.140

17. Chen W, Stambolian D, Edwards AO *et al.* Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 7401-7406.

doi:10.1073/pnas.0912702107

18. Fritsche LG, Chen W, Schu M *et al.* Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013; 45: 433-439. doi:10.1038/ng.2578

19. Collins FS. Genetic variation [en línea]. En: *Talking glossary of genetic terms*. Bethesda: National Institute of Health. National Human Genome Research Institute. Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genetic-Variation>

20. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk of complex disease. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18: 257-263. doi:10.1016/j.gde.2008.07.006

21. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y *et al.* Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology* 2011; 118: 2203-2211. doi:10.1016/j.ophtha.2011.04.029

22. Hageman GS, Gehrs K, Lejnine S *et al.* Clinical validation of a genetic model to estimate the risk of developing choroidal neovascular age-related macular degeneration. *Hum Genomics* 2011; 5: 420-440. doi:10.1186/1479-7364-5-5-420

23. Perlee LT, Bansal AT, Gehrs K *et al.* Inclusion of genotype with fundus phenotype improves accuracy of predicting choroidal neovascularization and geographic atrophy. *Ophthalmology* 2013; 120: 1880-1892. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.007

24. Awh CC, Hawken S, Zanke BW. Treatment response to antioxidants and zinc based on CFH and ARMS2 genetic risk allele number in the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology* 2015; 122: 162-169. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.049

25. Awh CC, Zanke BW. Re: Chew *et al.*: No clinically significant association between CFH and ARMS2 genotypes and response to nutritional supplements: AREDS report number 38 (*Ophthalmology* 2014; 121: 2173-80). *Ophthalmology* 2015; 122: e46. doi:10.1016/j.ophtha.2014.12.042

26. Stone EM, Aldave AJ, Drack AV *et al.* Recommendations for genetic testing of inheri-

ted eye diseases: report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Ophthalmology* 2012; 119: 2408-2410. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.047

27. Tsuchihashi T, Mori K, Horie-Inoue K *et al.* Complement factor H and high-temperature requirement A-1 genotypes and treatment response of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011; 118: 93-100. doi:10.1016/j.ophtha.2010.04.007.

28. McKibbin M, Ali M, Bansal S *et al.* CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 208-212. doi:10.1136/bjo.2010.193680

29. Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJT *et al.* Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Oph-*

thalmology 2013; 120: 593-599. doi:10.1016/j.ophtha.2012.11.037

30. Cruz-González F, Cabrillo-Estévez L, López-Valverde G *et al.* Predictive value of VEGF A and VEGFR2 polymorphisms in the response to intravitreal ranibizumab treatment for wet AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 469-475. doi:10.1007/s00417-014-2585-7

31. Cascella R, Strafella C, Caputo V *et al.* Towards the application of precision medicine in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2018; 63: 132-146. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.11.004

32. Kawashima-Kumagai K, Yamashiro K, Yoshikawa M *et al.* A genome-wide association study identified a novel genetic loci STON1-GT-F2A1L/LHCGR/FSHR for bilaterality of neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2017; 7: 7173. doi:10.1038/s41598-017-07526-9