ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia

Editorial

Genética del glaucoma: la luz al final del túnel catorce años después

Glaucoma genetics: the light at the end of the tunnel fourteen years later

Julio Escribano

Laboratorio de Genética Molecular Humana, Red Temática de Investigación Cooperativa en Patología Ocular del Envejecimiento, Calidad Visual y Calidad de Vida, Facultad de Medicina/IDINE, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de diciembre de 2010

Aceptado el 22 de diciembre de 2010

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva que constituye una de las principales causas de ceguera prevenible en todo el mundo. Se caracteriza por presentar una elevada heterogeneidad clínica y genética. Se acepta que el glaucoma está producido por la muerte apoptótica de las células ganglionares de la retina. La presión intraocular elevada es el principal factor de riesgo conocido. Existen distintas clasificaciones clínicas del glaucoma, aunque desde una perspectiva genética podemos dividirlo en monogénicos y de herencia compleja. Al primer grupo pertenecen glaucomas raros, como el juvenil o el congénito primario, mientras que los del segundo grupo, como el glaucoma primario de ángulo abierto, son los más prevalentes. En los glaucomas monogénicos, además del gen principal o mayor, pueden intervenir otros genes con efectos menores (genes modificadores) que modulan la aparición y/o la evolución de la neuropatía.

Han transcurrido 14 años desde que se identificó el primer gen, denominado MYOC, implicado en el glaucoma monogénico. Las mutaciones de este gen producen glaucoma juvenil de herencia autosómica dominante, y además está alterado

en aproximadamente el 4% de los casos del tipo más prevalente de glaucoma primario de ángulo abierto: el glaucoma crónico simple. El gen MYOC fue descubierto por un grupo de investigadores encabezados por los Drs. Edwin Stone y Val Sheffield¹ y su hallazgo supuso un hito en la genética del glaucoma, generando grandes expectativas sobre la comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares de la enfermedad, así como acerca de las posibles aplicaciones clínicas en la detección y el tratamiento temprano de esta insidiosa neuropatía. Desde la identificación del primer gen se han localizado 4 más. Las alteraciones de dos de ellos (OPTN y WDR36) causan algunos casos de glaucoma autosómico dominante, principalmente normotensivo, y mutaciones en los dos restantes (CYP1B1 y LTBP2) producen glaucoma congénito primario. Las mutaciones del gen CYP1B1 originan del 20 al 80% de los casos de glaucoma congénito primario en distintas poblaciones. Así, se han detectado mutaciones en aproximadamente la tercera parte de los pacientes españoles². El gen LTBP2 explicaría la afección en un número muy reducido de familias. En conjunto, los estudios genéticos muestran la existencia de al menos

Correo electrónico: Julio.Escribano@uclm.es

20 genes implicados en formas monogénicas de glaucoma, la mayor parte de ellos aún por identificar.

El glaucoma crónico simple, en contraste con los glaucomas monogénicos comentados anteriormente, es una enfermedad compleja, en cuyo origen posiblemente intervienen múltiples factores genéticos y ambientales. Cada uno de estos factores por sí solo no sería capaz de producir la enfermedad, sino que actuaría como un factor de riesgo. De acuerdo con el modelo de enfermedad compleja, el glaucoma aparece cuando un individuo acumula un número suficiente de factores de riesgo que superan un determinado valor umbral. Los estudios genéticos de asociación indican que puede haber un mínimo de 15 genes relacionados con este tipo común de glaucoma. Los resultados más consistentes se han obtenido con los genes MYOC y CYP1B1. Las mutaciones del primero de ellos están presentes aproximadamente en el 2-4% de los pacientes y las del segundo en el 5-7% en distintas poblaciones, incluida la española³. Por tanto, las mutaciones del gen CYP1B1 constituyen uno de los principales factores de riesgo genético conocido hasta el momento en glaucoma crónico. En conjunto, las mutaciones de estos 2 genes podrían desempeñar un papel en el 7%-11% de los casos glaucoma crónico simple. Resulta interesante que los dos genes mencionados están implicados tanto en formas monogénicas de glaucoma, como de herencia compleja. Ambos tipos de la enfermedad se caracterizan por la elevación de la presión intraocular, aunque frecuentemente es mayor en los glaucomas monogénicos que en el crónico simple. Ello sugiere la implicación de rutas moleculares comunes en las distintas clases de glaucoma. Así, un defecto genético importante de una de estas rutas podría originar una forma grave de la enfermedad, mientras que una alteración genética menor de la misma ruta daría lugar a una forma clínica menos grave. El corolario es que el estudio de las formas poco frecuentes de glaucoma puede ayudarnos a descubrir las causas de los glaucomas más prevalentes.

La utilidad clínica de los estudios genéticos en los glaucomas monogénicos es innegable ya que facilitan el diagnóstico temprano y la realización de asesoramiento genético. Un aspecto tranquilizador para las familias afectadas es la posibilidad de descartar la existencia de mutaciones sobre todo en los niños, lo que supone un alivio de la angustia que producen las enfermedades genéticas. Además, en algunos casos el genotipo tiene valor predictivo. Por ejemplo, la mutación Pro370Leu del gen MYOC origina un tipo agresivo de glaucoma juvenil caracterizado por elevadas presiones intraoculares y resistencia al tratamiento farmacológico. Igualmente, la mutación Asp380Ala, frecuente en pacientes españoles, se relaciona con un glaucoma de buena respuesta inicial al tratamiento farmacológico, pero que acaba desarrollando resistencia a éste⁴. Los portadores de ambas mutaciones son

candidatos al tratamiento quirúrgico temprano. Por tanto, los estudios genéticos mejoran la calidad de vida de las familias con glaucoma. Sin embargo, la aplicación de los resultados de la investigación genética en glaucoma crónico, como en el resto de las enfermedades complejas, no es inmediata ya que el riesgo que aporta cada factor genético considerado individualmente es pequeño. Ello exige una cuidadosa evaluación de los datos antes de trasladar las conclusiones al campo clínico. Son bien conocidos los casos en los que la arquitectura genética de una enfermedad varía de un grupo étnico a otro. Así, es necesario realizar estudios genéticos en diferentes poblaciones para valorar el alcance y la generalización de las conclusiones.

La esperanza nacida de la identificación del primer gen implicado en glaucoma (MYOC) se comparó alegóricamente con la visión de la luz al final de un túnel⁵. Aunque 14 años después la luz es más intensa, no hemos alcanzado la salida del túnel. Los avances metodológicos recientes en el campo de la genética, como la secuenciación masiva de ADN, que permite analizar el genoma completo de un individuo de forma rápida y relativamente económica, auguran la salida del túnel. La próxima década es esperanzadora respecto a un conocimiento más preciso de las bases genéticas y moleculares del glaucoma. Esperemos que los nuevos conocimientos contribuyan a mejorar el diagnóstico temprano faciliten la identificación de nuevas dianas terapéuticas y permitan la aparición de nuevos tratamientos, beneficiando en definitiva la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*. 1997;275:668-70.
2. Campos-Mollo E, Lopez-Garrido MP, Blanco-Marchite C, Garcia-Feijoo J, Peralta J, Belmonte-Martínez J, et al. CYP1B1 gene mutations in Spanish patients with primary congenital glaucoma: phenotypic and functional variability. *Mol Vis*. 2009;15:417-31.
3. Lopez-Garrido MP, Blanco-Marchite C, Sanchez-Sanchez F, Lopez-Sanchez E, Chaves-Alepuz V, et al. Functional analysis of CYP1B1 mutations and association of heterozygous hypomorphic alleles with primary open-angle glaucoma. *Clin Genet*. 2010;77:70-8.
4. Campos-Mollo E, Sanchez-Sanchez F, Lopez-Garrido MP, Lopez-Sanchez E, Lopez-Martinez F, Escribano J. MYOC gene mutations in Spanish patients with autosomal dominant primary open-angle glaucoma: a founder effect in southeast Spain. *Mol Vis*. 2007;13:1666-73.
5. Vogel G. Glaucoma gene provides light at the end of the tunnel. *Science*. 1997;275:621.