

## **Avances recientes en el estudio de la ceguera**

Fabio Salamanca-Gómez\*

Recepción 13/08/98, aceptación 13/08/98

La causa más frecuente de ceguera en la población senil es la degeneración macular relacionada con la edad, la cual se caracteriza por un acúmulo anormal de lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina. Este acúmulo se vincula con degeneración del epitelio, atrofia de la mácula y neovascularización de las coroides.

Existen, sin embargo, formas de degeneración macular que también presentan depósito anormal de lipofuscina en el epitelio retiniano, pero que aparecen en la edad presenil: la distrofia macular de Best y la enfermedad de Stargardt.

La distrofia macular de Best presenta lesiones maculares comunes en yema de huevo y hallazgos anormales electrográficos oculares, por lo que también se le conoce como viteliforme. Es una entidad autosómica dominante, por lo que un afectado tiene un riesgo o probabilidad de 50% de transmitirla a cada descendiente.

En el año anterior Cooper y col<sup>1</sup> mediante estudios de ligamiento, habían localizado el gen responsable de esa entidad en la región proximal del brazo largo del cromosoma 11 (11q13). Más recientemente, Petrukhin y col<sup>2</sup> han identificado, secuenciado y reconocido las más importantes mutaciones de este gen, y han propuesto el nombre de bestrofina para la proteína que codifica.

El gen tiene una longitud de 16 kilobases y cuenta con 11 exones. Se identificaron cinco mutaciones responsables de la distrofia macular de Best. Una de ellas está presente en el exón 4, implica la sustitución de una guanina por una citosina en el nucleótido 383, lo cual origina que el triptófano se reemplaze por una cisteína en la posición 93 de la bestrofina.

La segunda mutación también implica un cambio de sentido equivocado en el que la posición 357 tiene una transición de timina a una citosina que provoca que la tirosina se reemplace por una histidina en la posición 85 de la proteína.

Se encontraron, igualmente, cambios en el nucleótido 1000, guanina por adenina, lo que implica que en la posición 299 aparezca ácido glutámico en vez de glicina; mutación en el nucleótido 783, timina por adenina, lo que lleva a reemplazar tirosina por asparagina en el aminoácido 227; y una quinta mutación en el nucleótido 120, adenina por citosina, lo que reemplaza una treonina por una prolina en la posición 6 de la proteína.

La enfermedad de Stargardt presenta heterogeneidad genética, pues la forma más frecuente tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, en el que los afectados son homocigotos para el gen, los progenitores habitualmente son heterocigotos y tienen un riesgo por embarazo de transmitir el padecimiento de 25%. La otra forma presenta herencia autosómica dominante.

Stone y col<sup>3</sup> encontraron un ligamiento de una forma dominante de la enfermedad con un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 6 y recientemente Allikmentsy y colaboradores<sup>4</sup> describieron que las mutaciones en el gen ABCR, responsables de la enfermedad de Stargardt tam-

\* Académico titular.

Correspondencia y solicitudes sobre retiros: Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Coordinación de Investigación Médica, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS.

bién están relacionados con la aparición de la degeneración macular vinculada con la edad.

El avance más significativo, sin embargo, que tiene que ver con esta última entidad tan gravemente limitante, es el reciente hallazgo de Klaver y colaboradores,<sup>5</sup> quienes han encontrado una asociación apolipoproteína E con la degeneración macular relacionada con la edad.

La apolipoproteína E moviliza y distribuye los lípidos en las membranas de las células neuronales, por lo que tiene notable importancia con relación al tejido nervioso y especialmente con los procesos neurodegenerativos. El gen que codifica para esta proteína está localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2), es polimórfico con la presencia de tres alelos comunes: E2, E3 y E4. Este último se ha vinculado con un riesgo importante para la enfermedad de Alzheimer,<sup>6</sup> la enfermedad de Creutzfeldt-Jakoby y la enfermedad de neuro-motora de compromiso bulbar.<sup>7</sup>

Klaver y col<sup>5</sup> encontraron que el alelo E4 se relaciona con disminución del riesgo para la degeneración macular relacionada con la edad, pero que el alelo E2 implica un riesgo incrementado para esta entidad. Además, demostraron, utilizando técnicas de inmunohistoquímica, depósito de esta lipoproteína E en la lámina basal de pacientes con esta enfermedad. Esta asociación pudiera estar directamente relacionada con el gen de la apolipoproteína, o con un gen, no descubierto aún, estrechamente ligado con el de la apolipoproteína,

y que tenga efecto importante en la aparición de la degeneración macular relacionada con la edad.

Estos avances tienen notable utilidad para el diagnóstico preciso y el seguimiento de los pacientes, para la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos de estas entidades y para un más adecuado tratamiento futuro, de enfermedades gravemente limitantes en el humano.

## Referencias

1. Cooper PR et al. A sequence-ready high-resolution physical map of the best macular dystrophy gene region in 11q13. *Genomics* 1997;41:185-192.
2. Petrukhin K et al. Identification of the gene responsible for best macular dystrophy. *Nature Genet* 1998;19:241-247.
3. Stone EM et al. Clinical features of a Stargardt-like dominant progressive macular dystrophy with genetic linkage to chromosome 6q. *Arch Ophthalmol* 1994;112:765-772.
4. Allikmets R et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997;277:1805-1807.
5. Klaver CCW et al. Genetic association of Apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 1998;63:200-206.
6. Farrer LA et al. Effects of age, sex and ethnicity of the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 1997;278:2349-2356.
7. Al-Chalabi A et al. Association of apolipoprotein E4 allele with bulbar onset motor neuron disease. *Lancet* 1996;347:159-160.