

## El Factor H del complemento y la degeneración macular

Fabio Salamanca-Gómez\*

*Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D. F., México*

La degeneración macular relacionada con la edad es la causa más importante de ceguera en el adulto. Se calcula que sólo en los Estados Unidos de Norteamérica más de siete millones de personas están en riesgo de presentar esta enfermedad. La condición se presenta hacia la quinta década de la vida y se caracteriza por pequeños depósitos en la capa externa y en el epitelio pigmentoso de la retina que conducen a atrofia y a una neovascularización anormal de la mácula, lo cual implica pérdida total del campo central de la visión.

Hasta ahora no se conoce con exactitud el mecanismo etiopatogénico que la ocasiona pero se han reconocido factores genéticos y ambientales que incrementan su riesgo de aparición. Desde el punto de vista genético es importante mencionar que existe una forma de degeneración macular de aparición juvenil, conocida con el epónimo de enfermedad de Stargardt, que se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo y que corresponde a mutaciones en el gen ABCA4. Pero en la forma relacionada con la edad también se han descrito estudios de agregación familiar, de concordancia en gemelos monocigóticos y de análisis de segregación que sugieren una importante contribución genética en este padecimiento.

Con relación a los factores ambientales se conoce que, además de la edad, la población de origen, el tabaquismo, la hipertensión, la obesidad y el tipo de dieta también incrementan los riesgos de su aparición.

Las estrategias para descubrir genes relacionados con un padecimiento de etiología compleja como es la degeneración macular relacionada con la edad, incluyen la investigación de genes candidatos, los análisis de ligamiento y los estudios de asociación mediante la comparación en casos y en controles. En el caso de genes candidatos se seleccionan aquellos que originan formas heredadas de la enfermedad y se lleva a cabo su secuencia en los sujetos que presentan las formas complejas del padecimiento. En los estudios de ligamiento se analiza la segregación de regiones cromosómicas delimitadas por variantes o polimorfismos genéticos y se identifican las que cosegregan con la enfermedad. En la última aproximación se estudian casos y controles del mismo origen étnico y con variables similares y se compara en ellas la frecuencia de

variantes asociadas con la entidad en estudio.

Todas estas herramientas han sido exitosamente utilizadas en tres recientes estudios independientes que han sido publicados simultáneamente en la revista *Science*<sup>1-3</sup> los cuales han permitido establecer una relación, hasta ahora desconocida, entre el gen que codifica para el factor H del complemento, localizado en el cromosoma 1q31, y la degeneración macular relacionada con la edad.

El Proyecto del Genoma Humano permitió reconocer los polimorfismos de un solo nucleótido, conocidos por sus siglas en inglés como SNPs, y desarrollar el Proyecto de los Haplotipos o HapMap, para determinar en las distintas poblaciones la frecuencia de estos polimorfismos que segregan estrechamente ligados en una región cromosómica dado que la frecuencia de recombinación entre ellos es muy baja.

Los SNPs se presentan con una frecuencia de uno en cada 600 a 800 bases nitrogenadas y los bloques de haplotipos cubren distancias mayores a diez mil bases nitrogenadas. El estudio de estos bloques de haplotipos sirve para conocer la evolución de las poblaciones humanas en los últimos cien mil años.

Las principales características de los tres estudios mencionados son las siguientes:

- Klein y colaboradores<sup>1</sup> estudiaron la asociación de más de 100.000 SNPs en 96 pacientes con degeneración macular relacionada con la edad y compararon los resultados con lo encontrado en 50 controles. Todos los sujetos pertenecían a la población caucásica.
- Haines y colaboradores<sup>2</sup> estudiaron 61 SNPs en una región que comprendía 64 megabases en dos grupos de estudio: el primero comprendía 182 familias y el segundo estaba formado por 495 pacientes y 185 controles, todos de origen europeo.
- Edwards y colaboradores<sup>3</sup> analizaron 86 SNPs en 400 casos y 202 controles también de población caucásica.

Los tres grupos rastrearon la región 1q31 que se había descrito previamente asociada con el padecimiento y no sólo encontraron que el gen responsable de esta asociación era el que codifica para el Factor H del complemento, sino que

\*Correspondencia y solicitud de Sobretiros: Dr. Fabio Salamanca-Gómez. Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020

descubrieron, independientemente, el polimorfismo responsable del incremento del riesgo para presentar esta enfermedad. El polimorfismo se encuentra en el exón 9 del gen del Factor H del complemento (rs 1061170) e implica el reemplazo de una tirosina por una histidina en la posición 402 de la proteína (Tyr 402 His).

Los individuos heterocigotos, es decir, con un solo alelo que presente este cambio, tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de presentar la degeneración macular, mientras que los homocigotos, con los dos alelos mutados, tienen un riesgo 5 a 7 veces mayor de presentar la enfermedad.

La proteína del Factor H del complemento está formada por los así llamados módulos del control del complemento que consisten de 20 unidades repetidas, cada una formada por 60 aminoácidos. En el módulo 7 se localiza el polimorfismo del cambio de tirosina por histidina. Este módulo es el que interactúa con marcadores de la superficie celular tales como la heparina y el ácido siálico. La sustitución de un aminoácido por otro disminuye la actividad del complemento.

Por otra parte, en esta entidad ya se había descrito que los depósitos amarillos característicos contienen proteínas del complemento, y que los factores de riesgo, como la edad, el tabaquismo y la dieta, también correlacionan con la actividad del complemento

Por lo tanto, todos estos hechos apoyan que la sustitución de aminoácidos es un factor etiológicamente vinculado con el desarrollo de la degeneración macular relacionada con la edad. El cambio de tirosina por histidina representaría del 20 al 50 por ciento del riesgo total para presentar esta enfermedad.

Como los tres importantes estudios se realizaron en la población caucásica queda por investigar si estos cambios se presentan también en otras poblaciones. De cualquier manera, este es un avance significativo que abre nuevas posibilidades para el diagnóstico temprano y para el tratamiento de un trastorno tan limitante como la degeneración macular de la retina.

## Referencias

1. **Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS.** Complement Factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389.
2. **Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM.** Complement Factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-421.
3. **Edwards AO, Ritter III R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA.** Complement Factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421-424.