

# GenT

The EuroEspes Journal



## LA TARJETA FARMACOGENÉTICA



**Editor Jefe**

RAMÓN CACABELS

**Editor Asociado**

CLARA TORRELLAS

**Secretaría Técnica**

PABLO CACABELS

**Diseño y Producción**

PATRICIA RODRIGUEZ

**Edición Internacional**

ADAM MCKAY

**Administración**

ANTONIO RODRIGUEZ

ÁUREA PEREIRO

**Base de Datos**

PABLO GONZÁLEZ

PEDRO IGNACIO LÓPEZ

**Edición y Producción**

EUROESPES PUBLISHING

EDIF. EUROESPES, P1

SANTA MARTA DE BABIO S/N

BERGONDO, 15165-CORUÑA

info@euroespespublishing.com

www.euroespespublishing.com

**La Tarjeta Farmacogenética Inteligente. Desarrollo de la nueva Tarjeta Farmacogenética EuroEspes para el tratamiento farmacológico personalizado**

72

**CONSEJO EDITORIAL:** Gjumrakch Aliev Stress Oxidativo Ramón Cacabels Medicina Genómica Carlos Sevillano Neuro-Oftalmología Iván Carrera Neurociencias Juan Carlos Carril Genómica Humana y Genética Forense Lola Corzo Bioquímica Médica y Tecnología Analítica Óscar Teijido Epigenética Médica José Augusto García-Agúndez Farmacogenómica Salvador Harguindey Cáncer Francisco Javier Jiménez-Gil Neurología Lucía Fernández-Novoa Biotecnología de la Salud Francesco Marotta Envejecimiento Antonio Moreno Neuroimagen Rodolfo Rodríguez Neurocirugía Ramón Segura Cirugía Vascular José Miguel Sempere Inmunología Manuel Suárez Tembra Medicina Interna Masatoshi Takeda Psiquiatría y Psicogeriatría Iván Tellado Diagnóstico Digital Juan Carlos Yáñez Cardiología Francisco López Muñoz Farmacología Básica y Clínica Juan del Coso Ciencias del Deporte José Luis Marco-Contelles Química Orgánica Alejandro Romero Biología Celular.

Gen-T no se responsabiliza de las opiniones y criterios emitidos por los autores, reservándose la propiedad de los trabajos publicados. Queda expresamente prohibida la reproducción parcial, literaria o iconográfica de cualquier contenido sin previa autorización del editor.

ISSN: 1888-7937 Depósito Legal: C 713-2007. Impreso en España.

www.gen-t.es

EUROESPES PUBLISHING. GenT

EXESTION DE LA GRADA PONTE  
que viven a vista  
Vilagarcía de A. 28

# Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE): generalidades e implicación genética

Carlos Sevillano<sup>a</sup>, Clara Torreillas<sup>a</sup>, Ángela Casas<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Neuro-oftalmología, Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Instituto de Ciencias Médicas y Medicina Genómica, 15165- Bergondo, La Coruña, España.

<sup>b</sup> Servicio de Documentación Médica y Científica, Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Instituto de Ciencias Médicas y Medicina Genómica, 15165- Bergondo, La Coruña, España.

## Resumen

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de pérdida de visión en personas de 50 años o mayores en los países desarrollados. El tratamiento básico consiste en antioxidantes para la DMAE seca y antiangiogénicos para la húmeda, aunque no consiguen la remisión completa del cuadro. Por ello, los avances genéticos suponen un papel muy importante en la detección y diagnóstico precoz, así como, en el futuro, en el tratamiento. Realizamos un análisis de los genes estudiados y la situación actual de la genética en DMAE.

>>

## Introducción

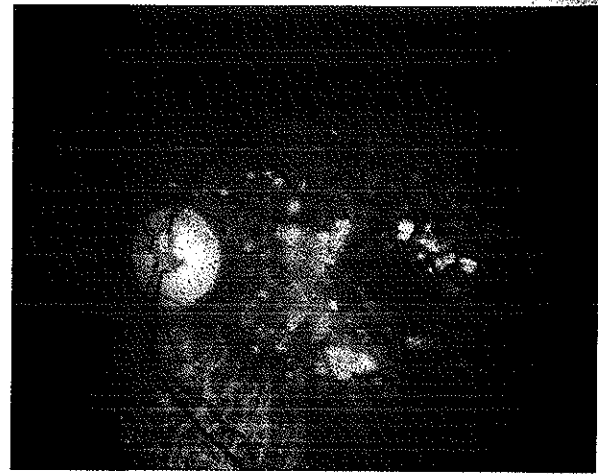
La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la degeneración progresiva de los fotorreceptores y el epitelio pigmentario retiniano principalmente en la región macular de la retina, resultando en pérdida irreversible de la visión central [1-18].

La DMAE es la principal causa de pérdida de visión en personas de 50 años o mayores en los países desarrollados, que afecta a casi el 10% de los mayores de 65 años de edad y afecta a más del 25% de las personas que superan los 75 años de edad. En España es causa de ceguera legal en el 18% de los mayores de 85 años, y la 1ª causa de filiación a la ONCE (35% de ellos) [2]. En estos números se prevé un aumento de 50% en 2020, llegando a 196 millones de pacientes en el mundo [7,19].

Se divide en dos grupos bien diferenciados, la DMAE atrófica o seca y la DMAE exudativa o húmeda, más agresiva e incapacitante, caracterizada por neovascularización macular y edema macular [1-18].

Este "envejecimiento" se objetiva oftalmoscópicamente por el acúmulo de sustancias de desecho llamadas drusas entre el epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch. Las drusas se clasifican como pequeñas (< 63 micras de diámetro con márgenes discretos), medias (63 a 124 mm) o grandes (> 125 mm con bordes poco definidos) (Figura 1). Las drusas son los signos físicos característicos de DMAE, pero las personas con drusas aisladas, especialmente las pequeñas drusas, entran en un estadio inicial llamado MAE (maculopatía asociada a la edad) y no tiene porqué desarrollar la enfermedad, especialmente en ausencia de otras anomalías oculares. El estudio AREDS ha desarrollado una escala del ni-

Figura 1. Drusas duras, pequeñas y centrales con drusas blandas grandes y periféricas



vel de gravedad [20] (Tabla 1) con el objetivo de definir las categorías de riesgo para el desarrollo de DMAE avanzada [1-18]. Sin tener en cuenta la MAE, se habla de un 80% de DMAE seca y un 20% de húmeda, mientras que si se considera la MAE los números se invierten.

La DMAE es una enfermedad multifactorial, aunque, como su nombre indica, tiene como principal factor de riesgo la edad. Además de la importancia de la genética, otros factores ambientales tales como la dieta y el tabaquismo han sido asociados a esta patología. El aumento de cigarrillos fumados por año está directamente vinculado con el aumento de riesgo de DMAE, por lo general con una duplicación del riesgo de los fumadores con respecto a aquellos que nunca han fumado [7]. Las adicciones, los factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión y las hiperlipidemias se han relacionado con el riesgo de DMAE también [1,3-18]. De hecho, el gen *LIPC* o el *LPL* (más prevalente según las etnias) [10] se asocian a trastornos lipídicos. Un estudio longitudinal multiétnico de Aterosclerosis (MESA) examinó cuatro grupos raciales e informó de una menor prevalencia de DMAE en los negros que en los blancos con una prevalencia

SERVIZO GALEGO DE SAÚDE  
XESTIÓN INTEGRADA PONTEVEDRA-O SALNÉS  
A presente xerocopia é fotocopiada exacta do seu original  
que liven a vista a  
Vilagarcía de A  
20 ABR 2016  
ALBUQUERQUA  
Asdo. M. Jose Rosende Caldart  
D.N.I.: 35.447.786-W

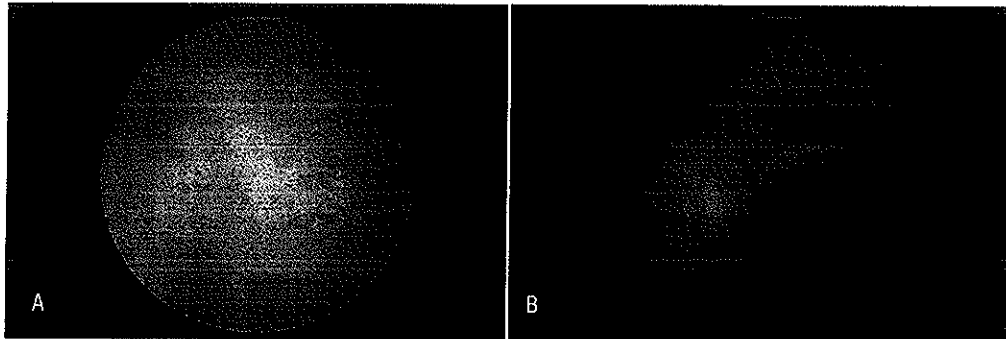


## La DMAE es la principal causa de pérdida de visión en personas de 50 años o mayores en los países desarrollados

Tabla 1. Clasificación clínica de la DMAE según el estudio AREDS

	Sin cambios	Cambios asociados a envejecimiento	DMAE precoz	DMAE intermedia	DMAE tardía
Lesiones a 2 diámetros de fóvea en ambos ojos	Normal	Drusas pequeñas sin cambios pigmentarios	Drusas medianas sin cambios pigmentarios	Drusas grandes y/o cambios pigmentarios	DMAE neovascular/atrofia geográfica

Figura 2. A) DMAE atrófica pura. B) DMAE húmeda con componente hemorrágico y componente cicatricial disciforme



global que varía de 2.4% en los afroamericanos, un 4.2% en los hispanos, 4.6% en chinos en comparación con 5.4% en los blancos [21].

Esto ya da una idea de la importante carga genética. El riesgo de padecer la enfermedad habiendo tenido un familiar de primer grado con DMAE se calcula en un 11% [6], si bien sabemos que dependiendo de la genética puede llegar hasta 50 veces más (asociando el alelo *CHY* Y402H al *LOCC387715 A69S*) [22].

### Clinica

Son pacientes de más de 60 años cuyo principal síntoma es la pérdida de visión central [1-18] (escotoma positivo central) de una manera progresiva e indolora, salvo en casos de DMAE exudativa donde puede ser de un modo brusco si se produce un sangrado (Figura 2).

Otro síntoma que se puede presentar es la metamorfopsia, es decir, visión distorsionada

SERVIZO GALEGO DE SAÚDE  
 XESTIÓM PATOLÓXICA OXIVENTIDRA-O-SAKNES  
 A prescrición, verificación e reposición óptica do seu orixinal  
 que teñen a vista  
 Vilagarcía de A  
 26 de Abril 2016  
 ASOCIACIONARIA  
 Asdo. Xosé Rosende Galbán  
 D.N.I. 35.447.786-W

# HITACHI

## Inspire the Next

Líder Mundial en Sistemas de Resonancia Magnética Abierta

Prime Open-MRI



Hitachi Medical Systems S.L.U

+34 91 302 92 70

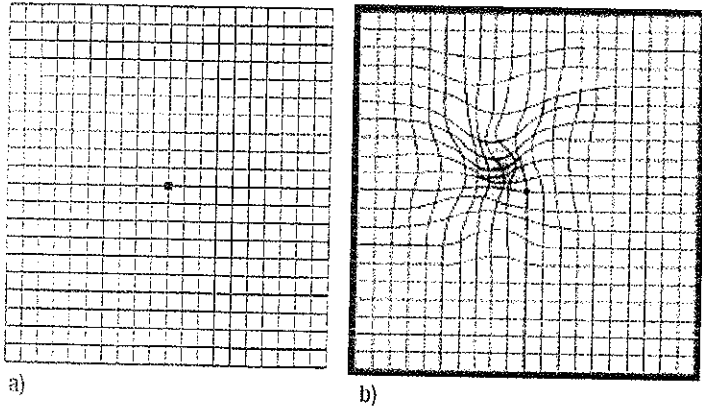
+34 607 990 425

+34 91 302 78 71

www.hitachi-medical-systems.es

# ARIETTA V70

Figura 3. Rejilla de Amsler: a) normal; b) patológica simulando metamorfopsia



## Diagnóstico

Fundamentalmente es clínico (síntomas, rejilla de Amsler) y realizando una funduscopia para observar el estado retiniano. Hoy día es imprescindible el uso de técnicas de imagen adicionales (tomografía de coherencia óptica, fluoresceingrafía, autofluorescencia) (Figura 4) y cada vez cobra más importancia el diagnóstico y cribado genético [1,3-14].

## Tratamiento

Además de evitar los factores de riesgo fenotípicos (eliminar el tabaco, dieta saludable, protección solar), el estudio AREDS 2 ha demostrado que los complejos vitamínicos que incluyen luteína y zeaxantina a unas dosis determinadas disminuyen la progresión de la enfermedad; de modo que para la DMAE seca es el único punto en el que se puede actuar.

El estudio AREDS estableció la administración de suplementos de vitaminas y minerales antioxidantes que redujo la progresión de la DMAE en personas con alto riesgo de desarrollo avanzado (Compuesto de  $\beta$ -caroteno (15 mg), vitaminas C (500 mg) y E (400 IU), y zinc (como óxido de zinc 80 mg), junto con el cobre (como óxido de cobre 2 mg)). El siguiente estudio (AREDS 2) mostró que la adición de ácidos grasos omega-3 de los suplementos AREDS no era ni beneficiosa ni perjudicial. La adición de luteína/zeaxantina a la formulación AREDS resultó en un efecto beneficioso adicional de alrededor de 20% más allá de los efectos de la formulación del AREDS en la reducción del riesgo de desarrollar DMAE avanzada. Por otra parte, el  $\beta$ -caroteno se asoció con un mayor riesgo de cáncer de pulmón, sobre todo en ex-fumadores. Las recomendaciones de los resultados AREDS2 incluyen la eliminación de  $\beta$ -caroteno, con la sustitución de luteína/zeaxantina en la formulación AREDS [1,3-14].

Con respecto a la DMAE húmeda, numerosos tratamientos han sido y siguen siendo estudiados para inhibir el factor de crecimiento endotelial (VEGF) que es el que finalmente facilita la exudación a través de los neovasos [1,3-18].

SERVIZO GALEGO DE SAÚDE  
 UNIDADE DE OCUFROLOGÍA DO HOSPITAL DE VEDRA-O SALINES  
 A continuación se indica la composición exacta de seu orxinal  
 4-3-1-21-8-11  
 Diagnóstico de  
 18 ABR. 2016  
 D. GALIÀ  
 Asdo. M<sup>a</sup> Jose Rosende Galbán  
 D.N.I. 35.447.788-W

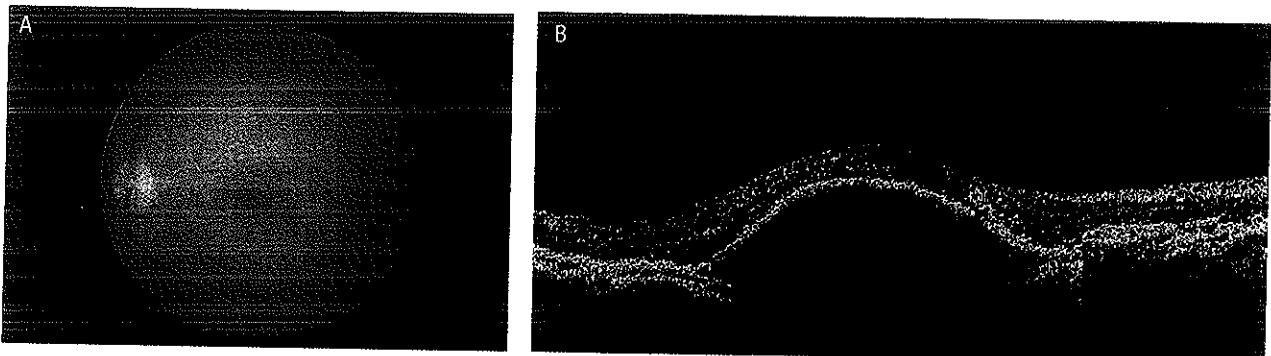
y curvada de líneas que debieran de ser rectas. Es debido a la alteración del contorno foveal ya sea por drusas o por líquido subretiniano/hemorragia en el caso de la DMAE exudativa. En este sentido es fundamental que, desde atención primaria, se extienda el uso de la Rejilla de Amsler que permite detectar este síntoma (Figura 3).

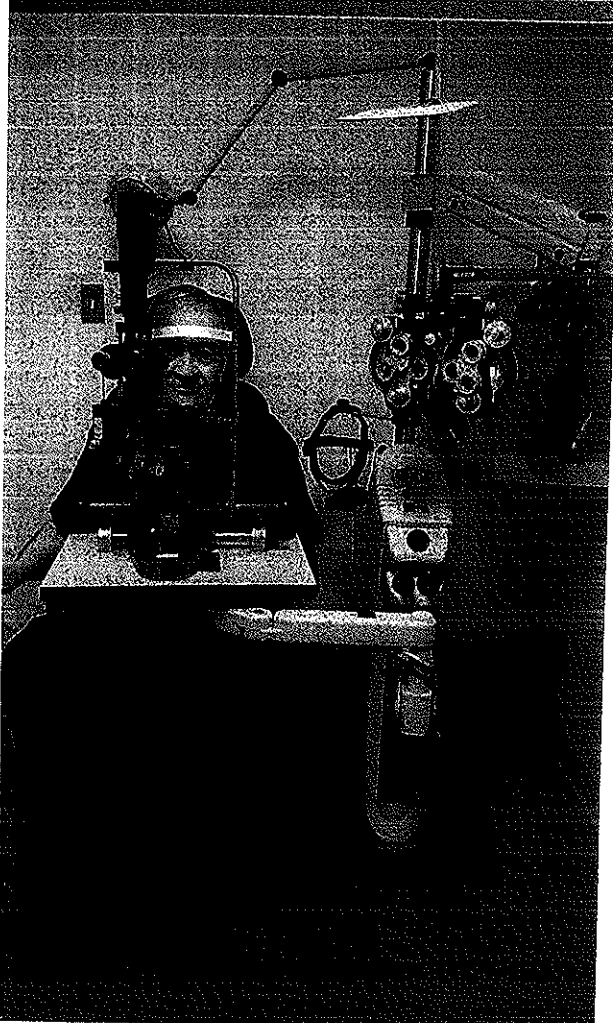
La detección precoz es algo muy importante ya que los síntomas aparecen ya con daño irreversible. De este modo, la detección de pacientes de riesgo (ya sea de modo genético, con biomarcadores séricos o mediante pruebas de imagen (autofluorescencia, etc.)) permitirá adecuar los factores ambientales y disminuir su progresión.



**La detección precoz es algo muy importante ya que los síntomas aparecen ya con daño irreversible**

Figura 4. A) Drusas blandas asociadas a un gran desprendimiento de epitelio pigmentario. B) Tomografía de coherencia óptica mostrando el líquido subretiniano





*HTRA1/LOC387715/ ARMS2, CETP, TIMP3, CFIG, VEGFA, COL10A1, TNFRSF10A y APOE* con DMAE (Tabla 2).

Y estos loci siguen en aumento. La prueba de la importancia de la DMAE y la genética es que la búsqueda en pubmed "AMD, genetics" nos ofrece 1631 entradas; casi todas ellas comprendidas en los 3 últimos años. Un reciente meta-análisis de colaboración internacional ha revelado 19 loci, incluyendo otros 7 nuevos loci cerca de los genes *COL8A1/FILIP1L, IER3/DDR1, SLC16A8, TGFBRI, RAD51B, ADAMTS9* y *B3GALTL* [15].

La identificación de múltiples loci genéticos involucra a varias vías biológicas importantes, tales como: la ruta del complemento, la vía del colesterol y el metabolismo lipídico, la vía extracelular de matriz/colágeno, la vía el estrés oxidativo, y la vía de señalización de la angiogénesis en DMAE, proporcionando la oportunidad de entender los mecanismos de la enfermedad. Hoy por hoy ya se entiende que, con gran componente genético, la DMAE es una enfermedad inflamatoria [1-4,9-15].

SERVICIO CALLEJO DE SAUDE  
 XESTACION LEGISLATIVA DEL CONGRESO NACIONAL  
 A. F. UNCLANAKA  
 Asdo. M. Jrse Rosende Galban.  
 C.M. 75 447.786 Y  
 2016

La fotocoagulación de la membrana neovascular y la terapia fotodinámica cada vez se reservan para casos más concretos, de modo que los fármacos antiVEFG (fundamentalmente pegaptanib, bevacizumab y ranibizumab, así como los emergentes fármacos como el aflibercept) son actualmente el gold-estándar, combinados o no con los corticoides. Las pautas de dosificación y frecuencia dependen mucho del paciente, habiendo pacientes no respondedores u otros dosis-dependientes que requieren administraciones intravítreas seriadas [1,3-14].

El uso de estos medicamentos intravítreos ha revolucionado el tratamiento de la DMAE neovascular, pero no todos los participantes responden a estas terapias (solo 40%) [1,3-18].

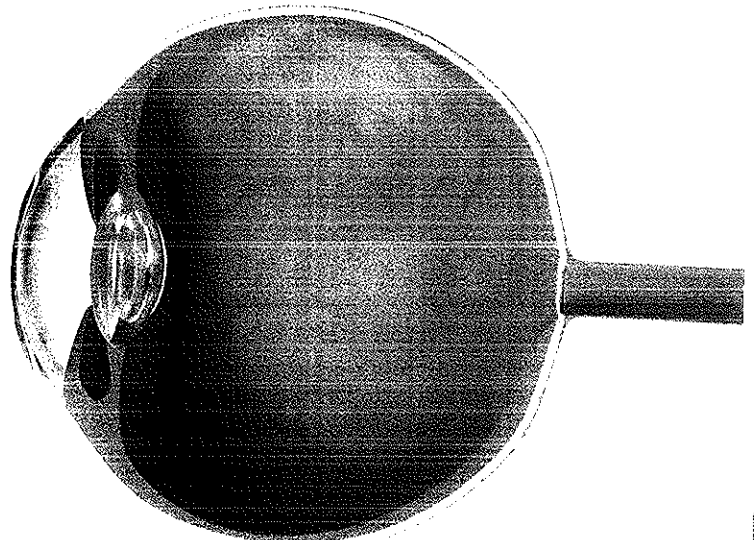
La cirugía apenas tiene indicación mientras que la terapia génica aún no está consolidada. Nuevos tratamientos como implantes telescópicos o radiación estereotáctica están siendo los siguientes horizontes a probar [18].

**Estado actual de la genética de DMAE**

Cada vez se sabe más acerca de la genética en DMAE, pero aún siendo un área en continua revisión y estudio, ya hay resultados concluyentes. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han contribuido significativamente a la identificación de los lugares de riesgo para DMAE, implicando una asociación de los siguientes genes *CFH, C3, C2-CFB, CFI*, una región en el cromosoma 10 con

**La identificación de múltiples loci genéticos han implicado [...] la oportunidad de entender los mecanismos de la enfermedad**

Estas vías biológicas llevan consigo paralelamente estudios de marcadores moleculares de activación: Makarev *et al* [8] describen 29 vías de activación en el epitelio pigmentario de retinas con DMAE. Además de aumento de sustancias proangiogénicas (AKT, TFG, MAPK), estimuladas probablemente por hipoxia (HIGF) [8,9];



enumeran citokinas proinflamatorias tales como IL2, IL6, IL1B y otras nuevas vías como cAMP, glucocorticoides o Wnt. Esto ejemplifica el papel angiogénico e inflamatorio de la enfermedad; sin embargo ninguno de ellos se ha postulado como biomarcador de la misma.

Del mismo modo Gemenetzi y Lorety [9] analizan la epigenética en DMAE y llegan a conclusiones muy parecidas: oxidación y radicales libres (que promueven y generan inflamación) e hipoxia. Explican sorprendentemente de modo sencillo cómo algunos microRNAs están alterados y cómo ellos pueden ser una clave de tratamiento. En general, aquellos antioxidantes (miR23a) se encuentran disminuidos [23] y los antiangiogénicos (miR-31,50,184) [24] también.

Es de especial interés señalar que algunos microRNAs relacionados con disfunción del factor H del complemento están aumentados del mismo modo que en Alzheimer [25]: miR-9, 125b, 146a, 155. Al fin y al cabo, estamos hablando de enfermedades neurodegenerativas, con componente genético, que afectan a personas añasas.

Los genes más importantes y más conocidos son *CFH*, *ARMS2* [6-18], de tal modo que el alelo Y402H del *CFH* confiere un riesgo de DMAE de 2.3 a 4.6 veces mayor en heterocigosis (de 5.2 a 7.4 en homocigosis) [16,26] y el *ARM2A69S* 2.7 veces en heterocigosis y 8.2 en homocigosis [17].

Sabemos que la afectación varía con la etnia, [10,14,19] de modo que estos genes son los principales en europeos, cobrando importancia los genes *LPL*, *CEPT* y *TRIB1* en africanos y mexicanos [10], mientras que el más importante en la comunidad india es el *VEGF*. En Europeos, como ya se comentó, lo más frecuente es el alelo

del *CFHY402H* con el SNP rs1061170 [26], hasta el punto de que un 30% de la población lleva una copia de este alelo [26].

Esta alta tasa de prevalencia se postula debida a la peste ocurrida en Europa en siglos pasados: esta mutación altera la unión del factor H a glucosaminoglucanos (por ejemplo, de la membrana de Bruch en la retina), al malonildialdehído (que se acumula y produce radicales libres) y a proteínas del estreptococo (proteína M) [27] y de la yersinia pestis, confiriendo de algún modo mayor supervivencia frente a estas enfermedades [28]. Otras mutaciones del factor de complemento son en *C3* (SNP rs2230199, que aumenta el riesgo por 2.6 veces) [29], en el factor *B* (mutación R32Q) [30] o en el factor *I* (rs10033900) [31], siendo este un factor que cada vez cobra más importancia por ser un gran cofactor que regula la actividad del complemento [11]. Más raras son la R1210C en el factor *H* (que también se encuentra en el síndrome hemolítico-urémico) [32], K155Q en *C3* o P167S en *C9* [33].

## Futuro de la genética en DMAE

El descubrimiento de algunos biomarcadores como lipoproteínas, VEGF circulante, PCR, etc. pueden ser en el futuro clave tanto para el tratamiento como para el diagnóstico precoz en la DMAE [4,8].

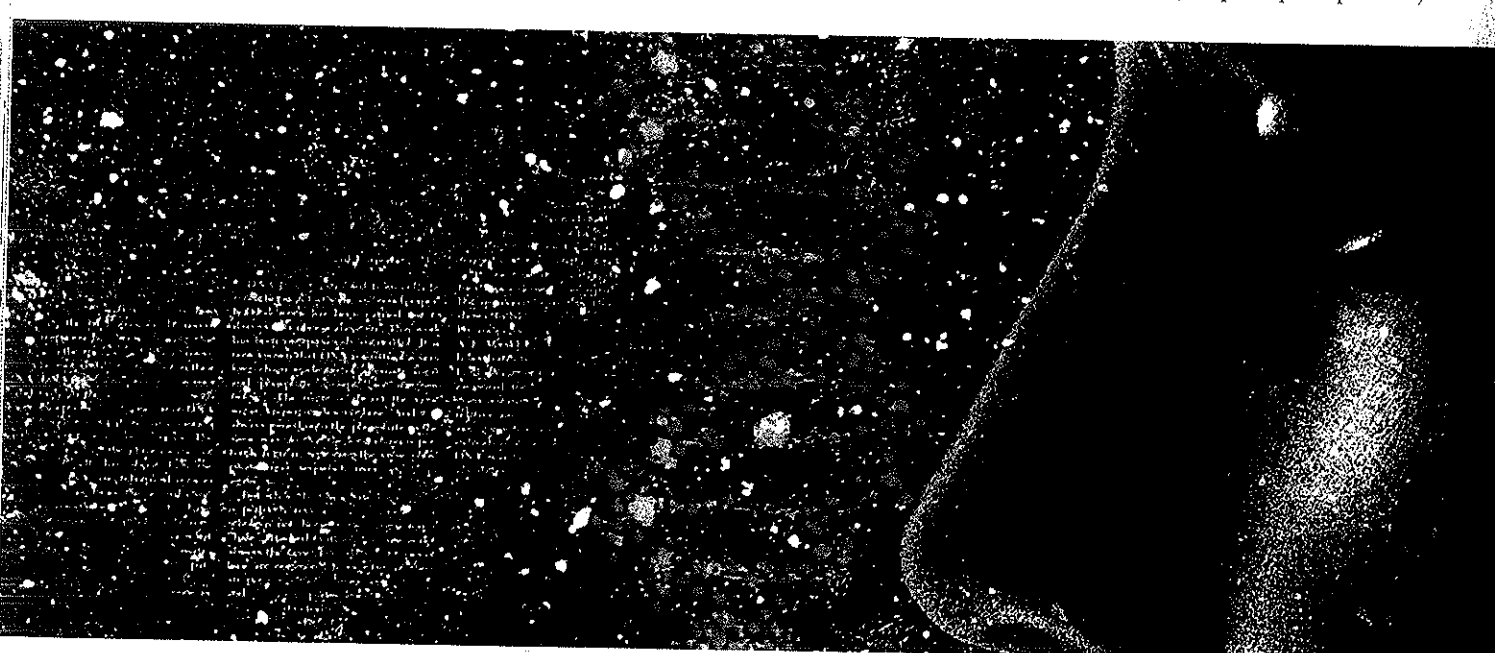
De momento aún no se ha descubierto ninguna respuesta a tratamientos convencionales antiVEGF en función de la característica genética [4].

La genotipificación de variantes raras identificadas en estudios de secuenciación y el uso de chips de genotipado ofrecen una alternativa económica y rápida para probar y

SERVIZO GALEGO DE SAÚDE  
XESTIÓN INFORMATICA DE FONTIVEDRA-O-SALNÉS  
A prestatante vénzase a aceptar a condición de que se devolva a súa entidade do seu original que tiver a súa vista.

Vilagarcía de Arousa

ALFONSO GONZÁLEZ  
Asdo. M<sup>o</sup> José Rosende Galbán  
T<sup>el</sup> : 36 447.786-4W







ciencia

catalogar dichas variantes. La realización de todo el exoma o la secuenciación del genoma en familias con distrofias maculares y en familias de DMAE pueden ayudar a identificar nuevos genes candidatos para la degeneración macular [4,12].

Asimismo, modificaciones epigenéticas pueden ser usadas en el futuro como tratamiento para la DMAE, pero más estudios son necesarios para tal efecto [4,9].

Es muy posible que sea más útil, en lugar de ir gen por gen y polimorfismo por polimorfismo, establecer un *score* de riesgo de padecer DMAE [4], del mismo modo que las calculadoras de riesgo en glaucoma o en biopsia de la arteria temporal para arteritis de Horton, y en función de esa puntuación establecer si compensa un tratamiento profiláctico o medidas de seguimiento estricto.

SECRETARÍA CALLE DE SAUDE  
 Y SERVICIOS DE SAUDE DE MONTEVEDRA-O-SALNES  
 A petición de la familia se ha entregado copia exacta de su original  
 28 ABR 2016  
 Viajante

LA FUNCIONARIA  
 Asdo. M<sup>a</sup> José Rosende Galban  
 D.N.I.: 35.447.786-W



**...modificaciones epigenéticas pueden ser usadas en el futuro como tratamiento para la DMAE...**



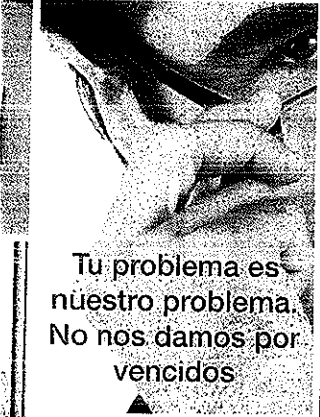
las más viabilidad y  
 en la obtención de  
 financiación



Apoyo a la gestión



Asesoramiento contable, fiscal, laboral y jurídico

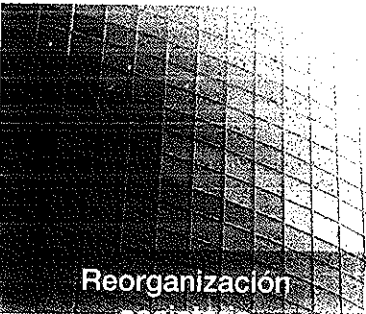


Tu problema es  
 nuestro problema.  
 No nos damos por  
 vencidos

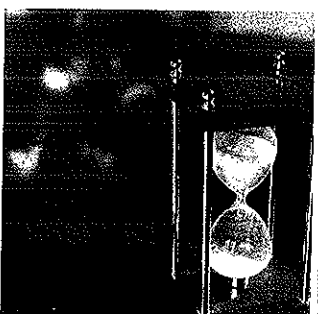


**DILENSA, S.L.**  
 ASESORES DE EMPRESAS

Avda. del Ejército, 21 1ºD A Coruña  
 T: 981 150 680



Reorganización



# Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE): generalidades e implicación genética

Tabla 2. Genes potencialmente asociados a Degeneración Macular asociada a la Edad

Patología		Genes					
Subtipo	OMIM	Nombre	Símbolo	Locus	Tamaño	OMIM	Otras patologías relacionadas
Degeneración Macular asociada a la edad	603075	Cholesteryl ester transfer protein, plasma	CETP	16q13	21.92 kb	118470	Hiperafaliipoproteinemia
		Lipase, hepatic	LIPC	15q21.3	136.90 kb	151670	Deficiencia de la lipasa hepática Alta densidad lipoproteínica del nivel colesterol QTL 12 Diabetes mellitus tipo II
		Vascular endothelial growth factor A	VEGFA	6p21.1	16.28 kb	192240	Retinopatía diabética Complicaciones microvasculares de diabetes tipo I
		TIMP metalloproteinase inhibitor 3	TIMP3	22q12.3	62.23 kb	188826	Distrofia del fondo de Sorsby
		Immediate early response 3	IER3	6p21.33	1.35 kb	602996	
		Solute carrier family 16, member 8 (monocarboxylic acid transporter 3)	SLC16A8	22q13.1	5.03 kb	610409	
		RAD51 homolog (RecA homolog, E. coli) (S. cerevisiae)	RAD51	15q15.1	37.03 kb	179617	Movimientos en espejo tipo 2 Susceptibilidad al cáncer de mama
		ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 9	ADAMTS9	3p14.1	172.35 kb	605421	
		Beta-1,3-galactosyltransferase-like	B3GALT1	13q12.3	132 kb	610308	Síndrome de Peters-plus
		Transforming growth factor, beta receptor 1	TGFBRI	9q22.33	49.06 kb	190181	Síndrome de Furlong Aneurisma aórtico familiar torácico Síndrome de Loey-Dietz syndrome 1A Epitelioma escamoso autorremittente múltiple
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 1	603075	Collagen, type X, alpha 1 (Schmid metaphyseal chondrodysplasia)	COL10A1	6q22.1	7.21 kb	120110	Displasia espondilo-metáfisaria tipo Condrosplasia metafisaria tipo Schmid
		Collagen, type VIII, alpha 1	COL8A1	3q12.1	157.71 kb	120251	
		Hemicentin 1	HMCN1	1q25.3	456.40 kb	608548	
		Complement factor H-related 3	CFHR3	1q31.3	19.27 kb	605336	Susceptibilidad al síndrome urémico hemolítico atípico
		Complement factor H-related 1	CFHR1	1q31.3	12.46 kb	134371	Susceptibilidad al síndrome urémico hemolítico atípico
		Pleckstrin homology domain containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 1	PLEKHA1	10q26.13	57.65 kb	607772	
		Apolipoprotein E	APOE	19q13.32	3.61 kb	107741	Enfermedad de Alzheimer Hiperlipoproteinemia tipo III Glomerulopatía lipoproteica Síndrome del Histiocito Azul Marino Susceptibilidad al infarto de miocardio

SERVIZO GALEGO DE SAÚDE  
XESTIÓN INTEGRADA DE MEDICINA BÁSICA  
A presente xestión de documentación é válida do seu orixinal  
que fiven a vista

Vilagarcía de A

28 ABR. 2016

Asdo. M<sup>o</sup> José Rosende Galbán  
T<sup>el</sup>: 35 447.786-W

Vilagarcía de A

28 ABR. 2016

UNCLONARIA  
Asoc. M. José Rosende Galbán  
Tfno. 35.447.786-W

Patología		Genes					
Subtipo	OMIM	Nombre	Símbolo	Locus	Tamaño	OMIM	Otras patologías relacionadas
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 2	153800	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4	ABCA4	1p22.1	128.31 kb	601691	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distrofia de conos-bastones tipo 3</li> <li>Fundus flavimaculatus</li> <li>Distrofia retiniana de aparición temprana severa</li> <li>Retinitis pigmentosa tipo 19</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 3	608895	Fibulin 5	FBLN5	14q32.12	78.29 kb	604580	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cutis laxa autosómica recesiva tipo IA</li> <li>Cutis laxa autosómica dominante tipo 2</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 4	610698	Complement factor H	CFH	1q31.3	95.63 kb	134370	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depositos laminares basales</li> <li>Nefropatía hipocomplementemia crónica</li> <li>Deficiencia de complemento factor H</li> <li>Susceptibilidad al síndrome urémico hemolítico atípico</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 5	613761	Excision repair cross-complementation group 6	ERCC6	10q11.23	80.36 kb	609413	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome cerebro-oculo-facio-esquelético tipo 1</li> <li>Síndrome de Cockayne tipo B</li> <li>Síndrome De Sanctis-Cacchione</li> <li>Síndrome UV-sensitivo tipo 1</li> <li>Susceptibilidad al cáncer de pulmón</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 6	613757	Retina and anterior neural fold homeobox 2	RAX2	19p13.3	3.13 kb	610362	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distrofia de cono-bastones tipo 11</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 7	610149	HtrA serine peptidase 1	HTRA1	10q26.13	53.38 kb	602194	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome CARASIL</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 8	613778	Age-related maculopathy susceptibility 2	ARMS2	10q26.13	2.69 kb	611313	
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 9	611378	Complement component 3	C3	19p13.3-p13.2		120700	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de C3</li> <li>Susceptibilidad al síndrome urémico hemolítico atípico</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 10	611488	Toll-like receptor 4	TLR4	9q33.1		603030	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiporrespuesta a endotoxinas</li> <li>Susceptibilidad al cáncer colorrectal</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 11	611953	Cystatin C	CST3	20p11.21	4.28 kb	604312	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angiopatía amiloide cerebral</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 12	613784	Chemokine (C-X3-C motif) receptor 1	CX3CR1	3p22.2	18.24 kb	601470	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rápida aparición del SIDA tras la infección del virus VIH1</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 13	615439	Complement factor I	CFI	4q25	18.13 kb	217030	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de complemento factor I</li> <li>Susceptibilidad al síndrome urémico hemolítico atípico</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 14	615489	Complement component 2	C2	6p21.33	18.13 kb	613927	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de C2</li> </ul>
		Complement factor B	CFB	6p21.33	6.00 kb	138470	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de complemento factor B</li> <li>Susceptibilidad al síndrome urémico hemolítico atípico</li> </ul>
Degeneración Macular asociada a la edad, tipo 15	615591	Complement component 9	C9	5p14-p12		120940	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de C9</li> </ul>

# Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE): generalidades e implicación genética

Vilagarcía de /

28 ABR. 2016

ASOO. Nº José Rosende Galbán  
TEL: 35 447.786-W



Carlos Sevillano

OSU 15 10 2016 16:00:00

## Conclusiones

La DMAE es una enfermedad degenerativa en cuya base descansa la hipoxia, la inflamación y la oxidación. Con el avance de la genómica lograremos determinar qué sujetos tienen mayor predisposición y así realizar un tratamiento precoz, y, en el mejor de los casos, conseguir nuevos tratamientos basados en corregir los errores genéticos que propulsan dichas alteraciones

## Referencias Bibliográficas:

1. American Academy Ophthalmology. Retina and Vitreous. In Basic and Clinical science course, section 12. San Francisco, USA: American Academy of Ophthalmology; 2008.
2. Lalaurie F, Martín E. Causas del deterioro visual entre los mayores afiliados a la ONCE. Integración 2008; 55:20-25.
3. Díaz Granda MJ, Esteban González E, García Layana A, et al. Degeneración macular asociada a la edad (Sección IX). In: Armada F, Fonseca A, Encinas JL, García-Arumí J, Gómez-Ulla F, Ruiz JM, Vilaplana D, eds. Patología y Cirugía de la Mácula. Madrid, Spain: Sociedad Española de Oftalmología, 2010:587-774.
4. Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration – clinical review and genetics update. Clin Genet 2013; 84:160-6.
5. Lai K, Ianda G. Current Choice of treatments for neovascular AMD. Expert Clin Pharmacol 2015; 8:135-40.
6. Cascella R, Ragazzo M, Strafeila C et al. Age-related macular degeneration: insights into inflammatory genes. J Ophthalmol 2014; 2014:582842.
7. Clemons TE, Milton RC, Klein R, et al. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. Ophthalmology 2005; 112:533-9.
8. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122:564-72.
9. Makarev E, Cantor C, Zhavoronkov A, et al. Pathway activation profiling reveals new insights into Age-related Macular Degeneration and provides avenues for therapeutic interventions. Aging 2014; 6:1064-75.
10. Gemenetzis M, Lotery AJ. The role of epigenetics in age-related macular degeneration. Eye 2014; 28:1407-17.
11. Restrepo NA, Spencer KL, Goodloe R, et al. Genetic determinants of age-related macular degeneration in diverse populations from the PAGE Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55:6839-50.
12. Schramm EC, Clark SJ, Triebwassera MP, et al. Genetic variants in the complement system predisposing to age-related macular degeneration: A review. Mol Immunol 2014; 61:118-25.
13. Cheng C, Yamashiro K, Jia Chen, et al. New loci and coding variants confer risk for age-related macular degeneration in East Asians. Nat Commun 2015; 6:6093.
14. Gupta D, Gupta V, Singh V et al. Study of Polymorphisms in CX3CR1, PLEKHA1 and VEGF genes as risk factors for age-related macular degeneration in Indian patients. Arch Med Res 2014; 45:489-94.
15. Fritsche LG, Chen W, Schu M et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. Nat Genet 2013; 45:433-9.
16. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 2005; 308:385-9.
17. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. Hum Mol Genet 2005; 14:3227-36.
18. Mavija M, Alimanovic E, Jaksic V, et al. Therapeutic Modalities of exudative DMAE. Med Arch 2014; 68:204-8.
19. Wong WL, Su X, Li X et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health 2014; 2:e106-16.
20. Ferris FL 3<sup>rd</sup>, Wilkinson CP, Bird A et al. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology 2013; 120:844-51.
21. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. Ophthalmology 2006; 113:373-80.
22. Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, et al. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. Arch Ophthalmol 2007; 125:55-62.
23. Lin H, Qian J, Castillo AC, et al. Effect of miR-23 on oxidant-induced injury in human retinal pigment epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 6308-14.
24. Shen J, Yang X, Xie B, et al. MicroRNAs regulate ocular neovascularization. Mol Ther 2008; 16:1208-16.
25. Lukiw WJ, Surjadyapita B, Dua P, et al. Common micro RNAs (miRNAs) target complement factor H (CFH) regulation in Alzheimer's disease (AD) and in age related macular degeneration (AMD). Int J Biochem Mol Biol 2012; 3:105-16.
26. Sofat R, Casas JP, Webster AR. Complement factor H genetic variant and age-related macular degeneration: effect size, modifiers and relationship to disease subtype. Int J Epidemiol 2012; 41:250-62.
27. Haapasalo K, Jarva H, Siljander T, et al. Complement factor H allotype 402H is associated with increased C3b opsonization and phagocytosis of Streptococcus pyogenes. Mol Microbiol 2008; 70:583-94.
28. Avery R. The plague and macular degeneration. Ophthalmology 2010; 117:2442.
29. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. N Engl J Med 2007; 357:553-61.
30. Montes T, Tortajada A, Morgan BP. Functional basis of protection against age-related macular degeneration conferred by a common polymorphism in complement factor B. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106:4366-71.
31. Kondo N, Bessho H, Honda S, et al. Additional evidence to support the role of a common variant near the complement factor I gene in susceptibility to age-related macular degeneration. Eur J Hum Genet 2010; 18:634-5.
32. Józsi M, Heinen S, Hartmann A. Factor H and atypical hemolytic uremic syndrome: mutations in the C-terminus cause structural changes and defective recognition functions. J Am Soc Nephrol 2006; 17:170-7.
33. Seddon JM, Yu Y, Miller EC. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration. Nat Genet 2013; 45:1366-70.