

Hospital Oftalmológico Docente "Ramón Pando Ferrer"

AVANCES EN LA GENÉTICA DE LOS GLAUCOMAS

Elier Ortiz González,¹ Maritza Miqueli Rodríguez,² Alberto Omar González García³ y Aracely Lantigua Cruz⁴

RESUMEN: Con esta revisión los autores se han planteado el objetivo de motivar el interés de los oftalmólogos -en especial aquellos involucrados en el diagnóstico y tratamiento de los individuos afectados de glaucoma-, por conocer los avances genéticos de esta entidad. Se actualizan los conocimientos genéticos en el glaucoma primario de ángulo abierto del adulto (GPAA), glaucoma primario de ángulo abierto de comienzo juvenil (GJAA) y glaucoma congénito primario (GC), presentándose tablas que resumen la actualización genética de los glaucomas y la relación de síndromes monogénicos en los que el glaucoma constituye una característica importante del cuadro clínico.

Descriptores DeCS: **GLAUCOMA/diagnóstico; GLAUCOMA/genética; GLAUCOMA/terapéutica; GLAUCOMA DE ANGULO ABIERTO/genética.**

Mucho se ha avanzado desde que en 1794 un físico, químico y naturalista inglés nombrado *Dalton*, describiera su propia ceguera y la de su hermano con relación a los colores, pues en el momento actual ya se conocen los mecanismos genético-moleculares implicados en el desarrollo de muchas enfermedades oculares, incluyendo ésta.

Respecto a lo anterior y por su importancia, podemos destacar los avances ocurridos en el estudio de la genética del retinoblastoma, que ha permitido la carac-

terización de uno de los primeros genes supresores tumorales, o la investigación acerca de la neuropatía óptica de Leber, que ha aportado nuevos datos sobre el ADN mitocondrial y las diferencias entre éste y el ADN nuclear, así como acerca de la connotación de sus mutaciones.

El concepto de que algunas causas de glaucoma pueden ser heredadas fue sugerido por primera vez hace 150 años.

Se estima que aproximadamente el 50 % de las cegueras que surgen en la infancia son resultado de las mutaciones de uno o

¹ Especialista de II Grado en Oftalmología. Jefe de Servicio de Glaucoma.

² Especialista de II Grado en Oftalmología. Vicedirectora Docente.

³ Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

⁴ Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Genética Clínica. Profesora Titular. Jefa del Departamento de Genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica.

más genes. El conocimiento del papel etiopatogénico que juega la herencia en el desarrollo de una enfermedad, así como los mecanismos genético-moleculares implicados, es, por tanto, fundamental desde el punto de vista clínico y no sólo interesa a pediatras y genetistas, sino a todos los profesionales de la medicina.

Comprender la naturaleza hereditaria del glaucoma es complicado, ya que en su patogénesis intervienen múltiples factores. Dentro de estos, los parámetros oculares más importantes son la regulación de la presión intraocular (PIO) y la susceptibilidad al daño glaucomatoso del nervio óptico. Así, mientras unos individuos con PIO elevadas no desarrollan cambios en el nervio óptico, otros con PIO normal presentan daño glaucomatoso en este nivel.

Como muestran los distintos estudios realizados, el papel de la herencia parece ser determinante en el glaucoma.¹ En ellos se muestra que del 13 al 50 % de los glaucomatosos poseen al menos un familiar que padece la enfermedad; los individuos con antecedentes familiares de glaucoma son 10 veces más propensos a padecerla que aquéllos que no lo presentan y que en los primeros, la característica más temprana de la entidad es el aumento del radio de la excavación papilar.² La prevalencia en la población general se sitúa entre el 0,4 y el 0,8 %, mientras que en parientes cercanos de glaucomatosos se eleva a cifras entre el 3,5 y el 19 %. La alta prevalencia entre afroamericanos, comparada con la observada entre caucasoides, pudiera reflejar así mismo este factor genético subyacente.^{3,4}

El modelo de herencia mendeliana simple no se considera adecuado. La variabilidad en la edad de comienzo, la aparente penetrancia incompleta y la prevalencia de la enfermedad, parecen indicar la posibilidad de que más de un gen sea res-

ponsable de la transmisión. Se trata además de un enfermedad multifactorial, con una importante heterogeneidad genética y diferente grado de penetrancia y expresividad.

El glaucoma primario de ángulo abierto es una de las variedades de glaucoma que plantea mayores problemas desde el punto de vista sanitario a causa de su elevada prevalencia.

Resulta evidente que toda contribución a la caracterización molecular de esta entidad es muy importante. Si se logran identificar los genes implicados en su desarrollo, o al menos marcadores genéticos asociados que facilitaran su diagnóstico precoz, se habría dado un gran paso en su prevención.

Medios de análisis

El correcto diagnóstico clínico de los glaucomas constituye el primer y más importante paso para el análisis genético de dichas entidades. Por tanto, el papel del oftalmólogo a la hora de diagnosticar y clasificar los distintos glaucomas resulta esencial.

El análisis genético ha experimentado un vertiginoso desarrollo en los últimos 25 años, lográndose una serie de avances extraordinarios en los medios de análisis, los cuales permiten el estudio genético-molecular con mayor rapidez y exactitud.⁵⁻⁹

El estudio genético de una enfermedad puede realizarse de dos formas diferentes, en dependencia de si se conoce o no con mayor aproximación la etiopatogenia y las proteínas enzimáticas o no enzimáticas involucradas. En este caso, se trata de ubicar directamente el o los genes candidatos. Los primeros fueron identificados gracias al conocimiento de las proteínas involucradas en la

patogénesis de una enfermedad, lo que sería la genética reversa.

Sin embargo, los mecanismos etiopatogénicos más íntimos de una enfermedad no siempre se conocen. Es necesario entonces realizar una aproximación por ligamento a marcadores genéticos polimórficos de ubicación genética conocida. En tal caso, el material de partida ideal es un árbol genealógico amplio con individuos correctamente diagnosticados.¹⁰

Avances genéticos en diversos tipos de glaucoma

GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO DEL ADULTO (GPAA)

De todos los glaucomas, el GPAA es el que cuenta con mayor prevalencia e incidencia. En los pacientes aquejados con este tipo de glaucoma, la cámara anterior es normal, con las características atróficas del nervio óptico y la resultante pérdida del campo visual.¹¹ Algunos pacientes cursan con PIO elevada, mientras que otros se mantienen dentro del rango de la nor-

malidad.¹² En algunos debuta a los 40 años de edad, al tiempo que en otros lo hace a los 50 o 60. Como consecuencia, resulta difícil determinar el modo exacto de herencia, pudiendo éste comportarse de forma autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al X.¹³ Sin embargo, en la mayoría de las familias que se ha estudiado sistemáticamente, ha sido demostrado el modo autosómico dominante con reducida penetrancia.¹⁴

Los conocimientos genéticos actuales se basan en estudios moleculares de ligamiento en familias con numerosos individuos afectados.

En las investigaciones que se han realizado se describen diferentes *locus* (tabla), ubicados en distintos cromosomas. Dentro de los primeros cartografiados se encuentran el GLC1B y el GLC1C, los cuales se expresan fenotípicamente de manera muy similar.¹⁵ Últimamente se ha descubierto en una familia con al menos 4 generaciones afectadas, un nuevo gen, el GLC1F. Los estudios de ligamiento genético de los diferentes tipos de GPAA indican una gran heterogeneidad y se espera que un gran número de genes esté envuelto en la causa de estos glaucomas.¹⁶

TABLA. Actualización genética del estudio de los glaucomas

Tipo de glaucoma	Locus	Localización	Herencia
Juvenil (GJAA)	GLC1A	1q21-q31	AD
Adulto (GPAA)	GLC1B	2cen-q13	AD
	GLC1C	3q21-q24	AD
	GLC1F	7q35-q36	AD
	GLC1E	10p15-p14	AD
Tensión (GTN)	GLC3A	2p21	AR
Congénito (GC)	GLC3B	1p36	AR
	RIE1	4q25	AD
S. Rieger	RIE2	13q14	AD
S. Dispersión Pig.	PDS	7q35-q36	AD
Iridodisgenesis	IGDA	6p25	AD

AD: Autosómica dominante

AR: Autosómica recesiva

GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO DE COMIENZO JUVENIL (GJAA)

La definición del GJAA no está completamente esclarecida en la literatura. Hasta hoy se define como aquél que aparece entre los 3 y 35 años de edad; se puede encontrar con o sin anomalías detectables en el ángulo camerular.^{17,18}

En muchas familias con glaucoma juvenil se ha mostrado una herencia autosómica dominante,^{17,18} en que la enfermedad aparece asociada con marcadores en la región del brazo largo del cromosoma 1 (1q21-q31).¹⁹⁻²¹ Se ha demostrado la gran heterogeneidad de GLC1A, gen ubicado en dicha zona del cromosoma 1, ya que distintas familias con GJAA, cartografiadas para este gen, han tenido diferente presentación clínica con respecto al *debut* de la enfermedad y los niveles de PIO.²² En estudios realizados se ha observado que pacientes no portadores de la entidad presentan delección en el *locus* GLC1A, lo que indica que la pérdida de la función de una de las copias no es suficiente para producir el fenotipo. Ello, sin embargo, no descarta el *debut* de la enfermedad en edades más avanzadas.²³ Estudios recientes sugieren que un segundo *locus* cercano al anterior podría también estar implicado. A favor de esta tesis estaría la existencia de algunas diferencias clínicas en algunos árboles genealógicos.²⁴

PATOGÉNESIS

El gen GLC1A se descubrió en 1997, fecha a partir de la cual la secuencia completa de genes se ha identificado y clonado; además, han sido identificadas otras formas de la familia GLC. Al inicio de este

descubrimiento se consideraba que el GLC1A era la causa del 3 al 4 % de los glaucomas, fundamentalmente del juvenil. Actualmente también se le atribuye el glaucoma del adulto.

Desde la aparición del informe de *Edwin Stone* y otros, las mutaciones en la proteína TIGR (*Trabecular meshwork-Inducible-Glucocorticoid-Response*) han sido encontradas en casos de glaucoma causadas por el gen GLC1A.

La proteína TIGR se encuentra naturalmente en la cámara anterior y en la malla uveal. Se piensa que puede participar en la normal resolución de la facilidad del flujo de salida del humor acuoso. En pacientes glaucomatosos, la TIGR segregada se encuentra a lo largo de toda la malla trabecular y en esta forma se postula que obstruye el flujo al nivel del tejido conectivo yuxtacanalicular. Esta proteína puede unirse a las glicoproteínas celulares, células trabeculares, ácido hialurónico y a otras proteínas, incluida ella misma; puede interactuar con muchas moléculas, por lo que es posible que juegue su papel inclusive en el glaucoma pseudoexfoliativo. Se han postulado también otros mecanismos, ya que se encuentra inducida por glucocorticoides, expresándose tanto extra como intracelularmente y así puede interferir con el flujo por oligomerización, agregación o unión con las células trabeculares, así como con los elementos del tejido conectivo.

El conocimiento de la patogénesis comienza a utilizarse para el hallazgo de formulaciones como la del diclofenaco, el cual, como se ha visto, inhibe la producción de TIGR en cultivo de células y órganos. Tal conocimiento también facilita el hallazgo de medios diagnósticos como el simple examen hematológico dirigido a reconocer el gen responsable de la TIGR.

GLAUCOMA CONGÉNITO PRIMARIO (GC)

El GC es un defecto genético del ojo, que se manifiesta en los primeros meses de vida. En estos casos, el glaucoma puede estar acompañado de características dismórficas, anomalías multisistémicas, retraso en el desarrollo y de un estudio citogenético anormal.

Aunque esta condición generalmente se hereda de forma autosómica recesiva, alguna aparente transmisión vertical en familias puede explicarse por pseudo-dominancia.¹⁵

En 1995, en un grupo de 17 familias con GC con múltiples sujetos afectados, fue cartografiado un primer *locus*, en la región 2p21, llamado GLC3A.²⁵⁻²⁷ Más adelante se descubrió un segundo *locus* GLC3B en la región 1p36.²⁸

GLAUCOMA Y OTRAS ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

Muchos casos con el síndrome de *Axenfeld-Rieger* con delección en el brazo largo del cromosoma 4 (4q), sugieren un gen importante en esta región.^{29,30} En otros estudios se ha encontrado una significativa asociación entre este síndrome y marcadores en la región 4q25,³¹ y otros en la 6p25 nombrado FKHL7.³²

Un gen candidato, clonado en seres humanos, y nombrado PAX6 (*Paired Box Homeotic Gene-6*), contiene propiedades estructurales que lo implican fuertemente con la patogénesis de la aniridia.³³⁻³⁷ Otros autores han observado en varias familias asociación entre la aniridia y la región 11p13, AN1 y 2 (gen de la aniridia).³⁸

En otras entidades, como el síndrome de *Lowe*, se han encontrado pacientes

con mutaciones en el gen OCRL1 (Xq26.1).³⁹ Recientemente se descubrió en 4 familias un nuevo *locus* relacionado con el síndrome de dispersión pigmentaria en la región 7q35-q36.⁴⁰

Cualquiera de los genes (tabla) envueltos en uno de los más de 50 síndromes relacionados con el glaucoma, puede ser candidato responsable en su patogénesis. A continuación señalamos las entidades de herencia mendeliana relacionadas con el glaucoma:

Autosómicas Dominantes

Aniridia
Síndrome de *Axenfeld-Rieger*
Síndrome de *Marfán*
Retinosis Pigmentaria
Síndrome de *Von Hippel-Lindau*
Tetralogía de *Fallot*
Síndrome *Rubenstein-Taybi*
Amiloidosis primaria familiar
Síndrome de *Stickler*
Neurofibromatosis I
Síndrome *Prader-Willi*
Recesivas Ligadas al X
Síndrome de *Hunter*
Hipoplasia de iris
Acidosis renal tubular II

Autosómicas recesivas

Síndrome de *Ackerman*
Síndrome de *Bowen*
Síndrome de *Pierre Robin*
Síndrome de *Gillespie*
Síndrome de *Krause-Kivlin*
Síndrome de *Weill-Marchesani*
Síndrome de *Morquio*
Síndrome *Walter-Warburg*
Nanofalmo
Síndrome *Zellweger*
Síndrome *Hurler-Scheie*

Los avances sobre la participación genética en el glaucoma están proporcionando información en la prevención, no sólo preconcepcional y prenatal, sino también de tipo preclínico, con las ventajas que este conocimiento puede tener en ensayos de tratamiento precoz, como podría ser el caso del GJAA y la proteína TIGR.

Teniendo en cuenta la importancia que reviste el conocimiento de los mecanismos genético-moleculares implicados en la génesis del glaucoma, con vistas a mejorar la atención a nuestros pacientes, los oftalmólogos en un futuro no muy lejano necesitarán convertirse en genetistas.

SUMMARY: The authors of this review are aimed at arousing the interest of ophthalmologists- specially those involved in the diagnosis and treatment of glaucoma patients- in learning the genetic advances of this disease. Genetic knowledge on adult primary open-angle glaucoma, juvenile-onset primary open-angle glaucoma, and primary congenital glaucoma are updated, and tables summarizing the genetic updating of glaucoma and the listing of monogenic syndromes in which glaucoma is an important characteristic of their clinical pictures are presented.

Subject headings: **GLAUCOMA/diagnosis; GLAUCOMA/genetics; GLAUCOMA/therapy; GLAUCOMA, OPEN-ANGLE/genetics.**

Referencias Bibliográficas

1. Leske MC. Risk factors for open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1995;113:918-24.
2. Wolf CW, Klaver CW, Ramrattan RS, Duijn CM van Hofman A, Jong VM, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1998;116:1640-5.
3. Tielsh JM. The epidemiology of primary open-angle glaucoma. Ophthalmol Clin North Am 1991;4:649-57.
4. Tielsh JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variation in the prevalence of primary open-angle glaucoma: The Baltimore eye survey. JAMA 1991;266:369.
5. Nelson DL. Alu-primed polymerase chain reaction for regional assignment of 110 yeast artificial chromosome clones for the human x chromosome: identification of clones associated with a disease locus. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:6157.
6. Mullis KB. The unusual origin of the polymerase chain reaction. Sci Am 1990;262:56-61.
7. Matis TC, Perlin M, Chakravarti A. Automated construction of genetic linkage maps using an expert system (multimap): a human genome linkage map. Nature Genet 1994;6:384-90.
8. Reed PW, Davies JL, Copeman JB, Bennet ST, Palmer SM, Pritchard LE, et al. Chromosome-specific microsatellite sets for fluorescence-based, semi-automated genome mapping. Nature Genet 1994;7:390-5.
9. Buetow K, Weber J, Ludwigsen S, Scherpbier-Heddema T, Duyk GM, Sheffield VC, et al. Integrated human genome-wide maps constructed using CEPH reference panel. Nature Genet 1994;6:391-3.
10. Gyapay G, Morissette J, Vignal DC, Fizames C, Millasseau P, et al. The 1993-94 genethon human genetic linkage map. Nature Genet 1994;7:246-339.
11. Quigley HA. Open-angle glaucoma. N Engl J Med 1993;328:1097-1106.
12. Grosskrutz C, Nethland PA. Low tension glaucoma. Int Ophthalmol Clin 1994;34:173-85.
13. Nethland PA, Wiggs JL, Dreyer EB. Inheritance of glaucoma and genetic counselling of glaucoma patients. Int Ophthalmol Clin 1993;3(2):101-20.
14. Wirtz MK, Samples JR, Kramer PL, Rust K, Topinka JR, Yount J, et al. Mapping a gene for adult-onset primary open-angle glaucoma to chromosome 3q. Am J Hum Genet 1997;60:296-304.
15. Sarfarazi M. Recent advances in molecular genetics of glaucomas. Hum Mol Genet 1997;10:1667-77.

16. Wirtz MK, Samples JR, Rust K, Lic J, Nordling L, Kramer PL, et al. GLC1F, a new primary open-angle glaucoma locus, maps to 7q35-q36. *Arch Ophthalmol* 1999;117:237-41.
17. Johnson AT. Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology* 1993;10(4):524-9.
18. Young TL, Ronan SM, Drahozal LA, Wildenberg SC, Alvear AB, Oetting WS, et al. Evidence that a locus for familial myopia maps to chromosome 18p. *Am J Hum Genet* 1998;63(1):109-19.
19. Richards JE. Mapping of a gene for autosomal dominant juvenile onset open-angle glaucoma to chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1994;54:62-70.
20. Wiggs JL. Genetic linkage of autosomal dominant juvenile glaucoma to 1q21-q31 in three affected pedigrees. *Genomics* 1994;21:299-303.
21. Morissette J. A common gene for juvenile and adult onset primary open-angle glaucoma confined on chromosome 1q. *Am J Ophthalmol* 1995;56:1431-42.
22. Brezin AP, Bechettoille A, Hamard P, Valtot F, Berkani M, Belmorden A, et al. Genetic heterogeneity of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: linkage to GLC1A associated with an increased risk of severe glaucomatous optic neuropathy. *J Med Genet* 1997;34:546-52.
23. Vallrath D, Kerns J, Reardon MS, Wiggs JL. Genetic and clinical evaluation of a patient homozygous for GLC1A locus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;32:2683.
24. Craff C. Confirmation of linkage 1q21-q31 in a Danish autosomal dominant juvenile onset glaucoma family and evidence of genetic heterogeneity. *Hum Genet* 1995;96(3):285-9.
25. Sarfarazi M. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics* 1995;30(2):171-7.
26. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three truncating mutation in cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (buphthalmos) families linked to the GLC3A locus on 2p21. *Hum Mol Genet* 1997;6:641-7.
27. Plasilova M, Ferakona E, Kadasi L, Palakova H, Gerinec A, Oh J. Linkage of autosomal recessive primary congenital glaucoma to the GLC3A locus in Roms. *Hum Hered* 1998;48(1):30-3.
28. Akarsu AN, Turachi ME, Akton SG, Borsoum-Homsy M, Cheurette L, Sayli BS, et al. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to 1q36 region. *Hum Mol Genet* 1996;5(8):1199-203.
29. Vaux AT. Evidence that Rieger syndrome maps to 4q25 or 4q27. *J Med Genet* 1992;29:256.
30. Murray JC. Linkage of Rieger syndrome to the region of the epidermal growth factor gene on chromosome 4. *Nature Genet* 1992;2:46.
31. Hodes BL, Noecker RJ, Prendiville KJ. Autosomal dominant inheritance of iridogoniodysgenesis and cataract. *Ophthalmology* 1993;100:168.
32. Nishimura DY, Swiderski RE, Alward WL, Searby CC, Patil SR, Bennet SR, et al. The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotype which maps to 6p25. *Nature Genet* 1998;19(2):140-7.
33. Ton CCT, Miwa H, Saunders GF. Small eyes (sey): cloning and characterization of the murine homolog of the human aniridia gene. *Genomic* 1992;13:251.
34. Ton CCT. Positional cloning and characterization of a paired box-and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell* 1991;67:1059.
35. Hanson IM. PAX6 mutations in aniridia. *Hum Mol Genet* 1993;7:915.
36. Jordan T. The human PAX6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nature Genet* 1992;1:328.
37. Glaser T, Walton DS, Maas RI. Genomic structure, evolutionary conservation, and aniridia mutation in the human PAX6 gene. *Nature Genet* 1992;2:232.
38. Lyons LA. Resolution of the two loci for autosomal dominant aniridia. AN1 and AN2, to a single locus on chromosome 11p13. *Genomics* 1992;13:925.
39. Leahey AM, Charnas LR, Nussbaum RL. Nonsense mutations in the OCRL1 gene in patients with the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Hum Mol Genet* 1993;100:461.
40. Anderson J, Pralea A, Bono EA de Haines JL, Gorin MB, Schuman JS et al. A gene responsible for the pigment dispersion syndrome maps to chromosome 7q35-q36. *Arch Ophthalmol* 1997;15:384-8.

Recibido: Iro. de julio de 1999. Aprobado: 12 de julio de 1999.

Dr. *Elier Ortíz González*. Hospital Oftalmológico docente "Ramón Pando Ferrer". Ciudad de La Habana, Cuba.