

07 DE MARZO DE 2003

Mutación génica exacerba defectos oculares en el glaucoma hereditario

Mientras estudiaban ratones que tenían un gen mutado cuya contraparte causa glaucoma hereditario en seres humanos, unos investigadores descubrieron una segunda mutación génica que empeora el defecto estructural del ojo que causa este tipo de glaucoma.

La nueva mutación génica descubierta afecta la producción de L-DOPA. Los investigadores sugieren que puede ser posible prevenir el glaucoma administrando L-DOPA, que se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

"Creemos que podrían haber los factores genéticos y/o ambientales múltiples que podrían afectar el curso de la enfermedad."

— **Simon W. M. John**

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Simon W. M. John del Laboratorio Jackson, publicaron sus resultados en el número del 7 de marzo de 2003, de la revista *Science*. Entre los colegas de John se encontraban Richard Libby y Richard Smith, del Laboratorio Jackson, y Frank Gonzalez, del Instituto Nacional del Cáncer.

En sus estudios con ratones, los investigadores exploraron cómo la ausencia del gen que codifica para la proteína Cyp1b1 el mismo defecto que ocurre en seres humanos con glaucoma congénito primario (GCP) afecta el desarrollo del glaucoma. Al examinar a los ratones, los científicos encontraron malformaciones en las estructuras de drenaje ocular que normalmente controlan la presión a medida que el líquido del humor acuoso fluye hacia el exterior del globo ocular. Estas anomalías oculares se conocen como disgenesias del segmento anterior.

Según Smith, que ha tratado a pacientes con GCP, es probable que la capacidad de identificar las anomalías en ratones sirva para avanzar en la comprensión de cómo se desarrolla la enfermedad en seres humanos. Las frustraciones en los intentos por comprender el GCP se han debido a la escasez de casos divulgados en los cuales los pacientes no han tenido glaucoma por varios años ni sido sometidos a cirugías y a múltiples

medicaciones, dijo Smith. Así que para cuando llega el momento en el que podemos examinar el tejido humano, es muy difícil determinar el defecto anatómico.

Según John, estas anomalías anatómicas son una causa subyacente del glaucoma severo que afecta a las personas con GCP. Aunque el trastorno es relativamente infrecuente ocurre en cerca de uno de cada 10.000 nacimientos en los Estados Unidos puede causar consecuencias devastadoras, dijo.

Si se tienen anomalías o un funcionamiento disminuido de las estructuras de drenaje, el ingreso de humor acuoso puede resultar en un incremento de la presión intraocular y en una forma de glaucoma muy desagradable que padecen los infantes humanos, dijo. Esta puede ser una condición dolorosa con presiones lo suficientemente altas como para rasgar la córnea y causar la pérdida de visión.

Un rompecabezas que los investigadores enfrentan, dijo John, es que algunos infantes que han heredado la condición pueden sufrir glaucoma serio, mientras que otros presentan efectos retrasados o ausencia total de ellos. Así que aunque no está aceptado ampliamente, nosotros creemos que podrían haber los factores genéticos y/o ambientales múltiples que podrían afectar el curso de la enfermedad, dijo. Tales factores podían interactuar para afectar las intrincadas estructuras de drenaje en un grado mayor en algunos casos que en otros, dijo John.

Una pista de un factor genético posible surgió al observar que los ratones albinos que carecían de *Cyp1b1* parecían presentar una peor patología que los ratones pigmentados. Una serie de cruces genéticas entre varios ratones realizadas por Libby y sus colegas produjo cepas de ratones cuya única diferencia era la presencia o la ausencia de pigmentación. Los investigadores determinaron, en última instancia, el modificador clave de la severidad del glaucoma, demostrando que en los ratones negativos para *Cyp1b1* dependían del estado del gen que codifica para la enzima tirosinasa. La enzima tirosinasa actúa en el proceso de pigmentación como catalizador clave para convertir el aminoácido tirosina en una molécula precursora de pigmentos, L-DOPA.

Los investigadores también exploraron cómo las mutaciones en el gen para la tirosina afectaban a los ratones que carecían del gen *FOXCI*, que también causa GCP y otras formas de glaucoma en seres humanos. Encontraron que los ratones *FOXCI* deficientes en tirosina también presentaban anomalías más severas en el sistema de drenaje ocular.

Para determinar si la administración de L-DOPA podía mitigar estos defectos, los investigadores administraron el producto químico al agua que bebían los ratones preñados que carecían de *Cyp1b1* y tirosinasa. Encontraron que el tratamiento prevenía las anomalías severas en las crías de los ratones que habían sido alimentados con L-DOPA.

John observó que otra enzima, la tirosina hidroxilasa, también está involucrada en la producción de L-DOPA, sugiriendo otra vía bioquímica que

afecta el desarrollo del segmento anterior del ojo y la severidad del GCP.

Todos estos resultados abren un camino nuevo para investigar la función de la L-DOPA en el desarrollo del segmento anterior y del glaucoma causados por varios genes, dijo John. Además, la identificación de la L-DOPA como una molécula clave podría relacionar las funciones de muchos de los genes conocidos que causan disgenesias del segmento anterior y glaucoma, dijo. La mayoría de estos genes conocidos puede afectar la tirosina hidroxilasa en células de la cresta neural, de donde derivan las estructuras del segmento anterior que son relevantes. Por lo tanto, nuestro trabajo proporciona una relación conceptual para los trastornos del desarrollo del segmento anterior causados por distintos genes, y proporciona un marco importante para experimentos futuros.

A pesar de que los investigadores hacen notar que la L-DOPA ya está siendo utilizada para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, son cautelosos al recomendar su uso para tratar glaucomas. La L-DOPA es una molécula que afecta al sistema nervioso, y necesitamos proceder muy cuidadosamente con estudios adicionales en animales y humanos para poder saber si tal tratamiento puede convertirse en una realidad, dijo John.

Puede darse el caso, dijo John, de que drogas que incrementen la enzima tirosinasa y no la administración de L-DOPA sean más útiles como terapéutica. Estamos muy entusiasmados porque estos resultados abren un camino nuevo para la investigación sobre estos trastornos, dijo.