

22 DE JULIO DE 04

Se encuentran defectos genéticos en la degeneración macular relacionada con la edad

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han descubierto que defectos sutiles en un único gen son la base de una forma hereditaria de degeneración macular relacionada con la edad, que es la causa principal de pérdida irreversible de la visión en el mundo desarrollado.

Aunque las mutaciones genéticas descubiertas por los investigadores afectan a sólo cerca del dos por ciento de los pacientes con el trastorno, los resultados ofrecen pistas importantes para los investigadores que intentan entender la degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés).

“El trastorno clínico que llamamos AMD consiste, en realidad, en unas cincuenta enfermedades”, dijo el autor líder del estudio, el investigador del HHMI Edwin M. Stone, quien se encuentra en la Facultad de Medicina Carver de la Universidad de Iowa. “Parecen tan similares simplemente porque los clínicos las llaman de la misma forma. Debido a tal complejidad, no entendemos muy bien los mecanismos moleculares de la enfermedad, y esto ha limitado nuestra capacidad de desarrollar terapias preventivas para la misma.

"Tales distinciones son importantes, porque las compañías farmacéuticas ya podrían tener un tratamiento que quizás funcione en el cinco por ciento de los pacientes con AMD."

- Edwin M. Stone

“La búsqueda de las causas genéticas de la AMD promete ser muy importante dado que nos ayudará a identificar los mecanismos de la enfermedad”, dijo. “El conocer las bases genéticas de la AMD también nos permitiría crear un modelo animal que se podría utilizar para probar distintas terapéuticas. Y, si entendíamos varios de los mecanismos, podríamos dividir

a la población de pacientes en subgrupos relevantes clínicamente, de modo que podríamos dirigir tratamientos específicos a quienes tienen mayores probabilidades de beneficiarse con los mismos”.

Stone y el investigador Val C. Sheffield del HHMI condujeron al equipo de investigación que publicó sus resultados en el número del 22 de julio de 2004, de la revista *New England Journal of Medicine (NEJM)*. Stone y Sheffield realizaron el estudio en colaboración con colegas de la Universidad de Iowa y la Universidad de Southampton.

La AMD es un problema mundial que afecta a unos siete millones de personas sólo en los Estados Unidos. La pérdida de la visión ocurre cuando depósitos de proteínas y de grasas se acumulan debajo del centro de la retina, comprometiendo y destruyendo en última instancia su función.

Para el estudio publicado en *NEJM*, los investigadores reclutaron a 402 personas con AMD y a 429 individuos sanos. Obtuvieron muestras de sangre de los sujetos de estudio, a partir de las cuales extrajeron ADN que luego examinaron para identificar variaciones en los genes que codifican para las proteínas llamadas fibulinas. Los investigadores eligieron los genes fibulinas porque estudios anteriores realizados por Stone, Sheffield y sus colegas habían identificado la presencia de una mutación en uno de los genes, *FBLN3*, en una enfermedad semejante a la AMD.

En su estudio, los investigadores realizaron la búsqueda genética de variaciones en *FBLN1*, *FBLN2*, *FBLN4*, *FBLN5* y *FBLN6* que pudieran afectar la función de las proteínas fibulinas resultantes. Para determinar si existían mutaciones que pudieran causar la enfermedad, compararon los genes de los pacientes con los de los individuos controles que no padecían AMD.

Los investigadores encontraron variaciones en *FBLN1*, *FBLN2*, *FBLN4* y *FBLN6* que podrían haber contribuido a la AMD, pero estos cambios no eran estadísticamente significativos en términos de su ocurrencia cuando se comparaba a los pacientes con AMD y a los controles sanos.

Sin embargo, los investigadores encontraron que siete de los 402 pacientes con AMD tenían un cambio distinto en el gen *FBLN5* que no se encontraba en el grupo control de individuos sanos. Seis de estos siete cambios alteraban un aminoácido en la proteína fibulina 5 que se encuentra altamente conservada a lo largo de la evolución.

“El descubrimiento de que el gen *fibulina 5* está implicado en la AMD es un gran avance”, dijo Timothy Schoen, director del programa de terapia médica de la Fundación para la Lucha Contra la Ceguera. “A medida que aprendamos más sobre los genes que causan enfermedad degenerativa retiniana, los tratamientos se podrán adaptar mejor a los pacientes individuales”.

Stone cree que los descubrimientos ofrecen una lección importante sobre la búsqueda de las causas genéticas para la AMD. “Hace quince años, otros y nosotros creíamos que habría un solo gen que sería responsable de un porcentaje substancial de AMD”, dijo. “Este experimento sugiere que en realidad una causa genética significativa de la AMD puede afectar a sólo un dos por ciento del total. Y por eso, si hace quince años hubiéramos hecho un experimento con 100 personas y hubiéramos visto un cambio en una sola persona, no se habría ajustado a nuestro concepto de la enfermedad, y probablemente la hubiéramos ignorado por completo”.

Stone enfatizó que las búsquedas futuras para las mutaciones causantes de AMD deben ser cuidadosas en su precisión e incluir a una gran cantidad de pacientes. “Es muy probable que algunas de las variaciones que encontramos en los otros genes fibulinas también causen AMD, pero que con las limitaciones analíticas actuales, no sean detectables”.

Los pasos siguientes de los investigadores incluirán la producción de cultivos de células y modelos animales que contengan las mutaciones identificadas en el estudio de *NEJM*. Estos pasos ayudarán a que los investigadores determinen si las proteínas fibulinas tienen alterada su función de forma tal que produzcan AMD.

El descubrimiento de las mutaciones relacionadas con la AMD en los genes para fibulinas abrirá la puerta para estudiar si otros componentes de la maquinaria celular que involucra a las fibulinas podrían estar alterados por mutaciones que causan AMD, dijo Stone.

“La implicación clínica más directa de estos resultados es que si pudiéramos utilizar mutaciones en el gen fibulina para distinguir a un grupo particular de pacientes con AMD, podríamos explorar si un cierto tipo de tratamiento les sienta mejor que a otros pacientes con AMD”, dijo. “Tales distinciones son importantes, porque las compañías farmacéuticas ya podrían tener un tratamiento que quizás funcione en el cinco por ciento de los pacientes con AMD. Pero si trataran a cien pacientes con tal compuesto, concluirían que no funciona, porque no sería efectivo en el noventa y cinco por ciento de esos pacientes”.