

ANÁLISIS DE MUTACIONES EN EL GEN *CYP1B1* EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA AFECTADA POR GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

López Garrido M.P.¹, Sánchez Sánchez F.¹, López Martínez F.², Aroca Aguilar J.D.¹, Coca Prados M.³ y Escribano J.¹.

¹ Área de Genética, Facultad de Medicina/Centro Regional de Investigaciones Biomédicas (CRIB), Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete; ² Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete; ³ Department of Ophthalmology and Visual Science, Yale University School of Medicine, New Haven, USA.

Los glaucomas constituyen un grupo heterogéneo de neuropatías ópticas producidas por la muerte apoptótica de las células ganglionares de la retina. Representan una de las principales causas de ceguera en países desarrollados como España. Desde el punto de vista genético existen glaucomas de herencia mendeliana y glaucomas de herencia compleja. Los primeros son raros y entre ellos se encuentra el glaucoma congénito primario (GCP), heredado de manera autosómica recesiva. El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) pertenece al segundo grupo y es el tipo más frecuente, afectando del 2 al 4% de la población mayor de 40 años. La presión intraocular elevada es el principal factor de riesgo de esta enfermedad. El gen *CYP1B1* codifica una enzima perteneciente a la superfamilia de los citocromos P450. Determinadas mutaciones de este gen causan GCP. La variabilidad fenotípica descrita en algunas familias con mutaciones en el gen *CYP1B1* (co-existencia de GCP y GPAA), así como el hallazgo reciente de mutaciones de este gen en GPAA, indican que *CYP1B1* también podría estar implicado en la patogénesis de la enfermedad en los casos de herencia compleja. Con la finalidad de determinar el papel de este gen en GPAA hemos analizado, mediante secuenciación automática de ADN, la existencia de mutaciones en las regiones codificantes (exones 2 y 3) de *CYP1B1* en 96 pacientes y en 100 individuos en los que se descartó la existencia de la enfermedad (controles). Hemos encontrado 7 mutaciones diferentes (Ser28Trp, Gly61Glu, Tyr81Asn, Gln144His, Arg145Trp, Glu229Lys y Val409Phe) en 9 (9,3%) pacientes. Todas estas mutaciones se han considerado patogénicas por cumplir al menos dos de los siguientes criterios: i) han sido encontradas exclusivamente en pacientes, ii) producen un cambio importante de las propiedades fisicoquímicas de los aminoácidos afectados, iii) se localizan en regiones con un alto grado de conservación evolutivo, correspondientes a dominios funcionales o estructurales de la proteína y iv) han sido descritas previamente. Todas las mutaciones están presentes en heterocigosis y 6 de ellas (Ser28Trp, Gln144His, Arg145Trp, Ala189Pro, Ala330Ser y Val409Phe) han sido descritas por vez primera en este estudio, mientras que las 4 restantes se encontraron previamente en enfermos de GCP. Fenotípicamente, los portadores de estas mutaciones se caracterizan por presentar una edad media de 59,9 años y alteraciones de gravedad variable en el campo visual. Estos resultados indican que, en la población estudiada, las mutaciones de *CYP1B1* desempeñan un papel importante en el desarrollo de GPAA.