

Relación entre los polimorfismos funcionales de nucleótido único del TGF- β 1 y el glaucoma primario de ángulo abierto en una población mexicana

Association of functional TGF- β 1 single nucleotide polymorphisms with primary open angle glaucoma in a Mexican population

Francisco J. Santa Cruz-Pavlovich¹, Tomer Ori-Guy¹, Brenda A. García-Loza², Miguel A. Carvajal-Quiñónez², Diego Navarro-Arregui¹, Beatriz Alvarado-Castillo³ y José Navarro-Partida^{1,2*}

¹Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Zapopan; ²Instituto Oftalmológico Guillermo Ávalos Urzúa, Guadalajara;

³Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara. Jalisco, Mexico

Resumen

Objetivo: La asociación entre el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) y el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) ha sido poco estudiada. El objetivo de este estudio fue buscar una asociación entre polimorfismos de nucleótido único (PNU) del gen del TGF- β 1, -509C/T (rs1800469), -800G/A (rs1800468) y +915G/C (rs1800471) con el GPAA en una población mexicana. **Método:** Los PNU fueron genotipados usando la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Se utilizaron las pruebas de χ^2 y análisis de regresión logística para buscar asociaciones entre las frecuencias alélicas, genotípicas, haplotípicas y en base a modelos (dominante, recesivo, codominante y sobredominante) y el GPAA. **Resultados:** Se incluyeron 237 sujetos, de los cuales 135 eran pacientes diagnosticados de GPAA y 102 controles. El alelo menor del PNU -800G/A aumentó significativamente el riesgo de GPAA (odds ratio [OR]: 3.38; intervalo de confianza [IC]: 1.46-8.23; $p = 0.0051$). Asimismo, en el análisis basado en modelos, el codominante (OR: 3.29; IC: 1.18-9.14; $p = 0.018$), el dominante (OR: 3.46; IC: 1.36-8.82; $p = 0.0046$) y el sobredominante (OR: 3.18; IC: 1.14-8.82; $p = 0.016$) mostraron un riesgo aumentado de GPAA con los genotipos GA, GA-AA y GA, respectivamente. Por otro lado, el PNU -509C/T otorgó protección en el modelo sobredominante (OR: 0.55; IC: 0.32-0.94; $p = 0.028$) con el genotipo CT. El análisis de haplotipos demostró que portar el alelo C del -509C/T, el alelo A del -800G/A y el alelo C del +915G/C aumentó el riesgo de padecer GPAA (OR: 2.74; IC: 1.20-6.25; $p = 0.018$). **Conclusiones:** El PNU asociado a la infraexpresión (-800G/A) del TGF- β 1 se asoció a riesgo de GPAA, mientras que el PNU asociado a la sobreexpresión (-509C/T) se asoció a la protección. Estos resultados podrían sugerir nuevos planteamientos en el funcionamiento del microambiente de la malla trabecular.

Palabras clave: Glaucoma primario de ángulo abierto. Factor de crecimiento transformante beta 1. Polimorfismo de nucleótido único. Polimorfismo funcional.

*Correspondencia:

Jose Navarro-Partida

E-mail: josenavarro@tec.mx

0187-4519 / © 2022 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 03-05-2022

Fecha de aceptación: 10-10-2022

DOI: 10.24875/RMO.M22000240

Disponible en internet: 23-12-2022

Rev Mex Oftalmol. 2022;96(4):147-154

www.rmo.com.mx

Abstract

Objective: The association between transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) and primary open angle glaucoma (POAG) has been scarcely studied. The aim of this study was to explore the association between functional single nucleotide polymorphisms (PNUs) in the TGF- β 1 gene; -509C/T (rs1800469), -800G/A (rs1800468) and +915G/C (rs1800471) with POAG in a Mexican population. **Method:** The PNUs were genotyped by real time polymerase chain reaction. Allelic, genotypic, haplotypic and model-based (dominant, recessive, codominant and overdominant) associations of the PNUs with POAG were analyzed with Chi square test and logistic regression. **Results:** 237 non-related Mexican subjects were included; 135 were POAG patients and 102 were control subjects. The minor allele from the -800G/A PNU conferred a significant risk for POAG (odds ratio [OR]: 3.38; confidence interval [CI]: 1.46-8.23; $p = 0.0051$). Concurrently, in the model-based analysis, the codominant (OR: 3.29; CI: 1.18-9.14; $p = 0.018$), dominant (OR: 3.46; CI: 1.36-8.82; $p = 0.0046$) and overdominant models (OR: 3.18; CI: 1.14-8.82; $p = 0.016$) showed an increase in POAG risk with the GA, GA-AA and GA genotypes, respectively. Besides, the -509C/T PNU conferred protection in the overdominant model (OR: 0.55; CI: 0.32-0.94; $p = 0.028$) with the CT genotype. Haplotype analysis showed that carrying the C allele from the -509C/T, the A allele from the -800G/A, and the C allele from the +915G/C PNU, conferred an increased risk of POAG (OR: 2.74; CI: 1.20-6.25; $p = 0.018$). **Conclusions:** The PNU related to under expression (-800 G/A) of TGF- β 1 was associated with risk of POAG while the PNU related to overexpression (-509C/T) with protection. These results may suggest new insights into the microenvironment of the trabecular meshwork.

Keywords: Primary open angle glaucoma. Transforming growth factor beta 1. Single nucleotide polymorphism. Functional polymorphism.

Introducción

El glaucoma se caracteriza por una serie de neuropatías progresivas y crónicas que dañan las células ganglionares retinianas del nervio óptico¹ y provocan una progresiva pérdida del campo visual que, si no se trata, termina en ceguera². El glaucoma afecta a más de 70 millones de personas y es la principal causa de ceguera irreversible². También es importante mencionar que esta enfermedad es más prevalente entre la población hispana y de raza negra. Existen varios factores de riesgo asociados al glaucoma, siendo el principal la presión intraocular (PIO)².

El glaucoma se clasifica como glaucoma de ángulo abierto o cerrado. Esta clasificación se puede, a su vez, subdividir en primario (idiopático) o secundario (si está asociado a una comorbilidad detectable)³. El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el tipo más común de glaucoma que existe y corresponde al 40% de los casos de glaucoma descritos en México⁴. A finales de 2020 se llevó a cabo una estimación en virtud de la cual el glaucoma de ángulo abierto era causa de 5.9 millones de casos de ceguera bilateral.

El GPAA se caracteriza por un deterioro del drenaje del humor acuoso en la malla trabecular (MT) que provoca un aumento de la PIO, que a su vez genera estrés mecánico en la cabeza del nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas retinianas². Ha quedado demostrado que la gravedad del daño que ocasiona el GPAA a la cabeza del nervio óptico está asociado a cambios de la MT². Los factores de riesgo asociados al GPAA

son la edad avanzada, el sexo masculino, los antecedentes familiares de glaucoma, la raza, la miopía, la diabetes, el síndrome de pseudoexfoliación y el espesor corneal central, entre otros⁶. Los principales criterios diagnósticos para el GPAA son una PIO alta (> 21 mmHg), cambios en la cabeza del nervio óptico, defectos del campo visual, el ángulo de la cámara anterior, la excavación del nervio óptico y la presencia de uno o más de los factores de riesgo antes citados⁷.

Son muchos los estudios que han aludido a la herencia genética del GPAA. Se han observado mutaciones en algunos genes identificados que pueden provocar GPAA por sí solos (el 5% de los casos) y que se transmiten como rasgos mendelianos⁸. Algunos ejemplos de estos genes son *MYOC*, *OPTN* y *WDR36*⁹. Concurrentemente, también se han identificado alelos de riesgo. Estos alelos no provocan GPAA por sí solos, pero sí pueden aumentar el riesgo de desarrollarlo, precisando para ello factores medioambientales u otros alelos de riesgo⁸. En lo referente a estos alelos de riesgo, se han hallado polimorfismos en diferentes genes (*TLR4*, *SOD2*, *SRBD1*, *ELOVL5*, *CAV1/CAV2* y *TGF- β 2*, entre otros) que aumentan el riesgo de GPAA¹⁰⁻¹⁴.

La patogénesis del GPAA no termina de estar clara, aunque se ha postulado que un mal drenaje del humor acuoso a la MT podría estar detrás del aumento de la PIO y provocar glaucoma¹⁵. Un mecanismo propuesto que enturbia el drenaje a la MT es la sobreproducción de la matriz extracelular (MEC) y la inhibición de la proliferación celular en la MT que está regulada por la

familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β , *transforming growth factor beta*)¹⁶.

La familia del TGF- β es una superfamilia citoquínica compuesta por proteínas morfogenéticas óseas, activinas, inhibinas y factores de crecimiento y diferenciación¹⁷. Varios estudios han asociado el TGF- β 1 y el TGF- β 2 a la fisiopatología del glaucoma. Los valores altos de TGF- β 2 se asocian a un mayor riesgo de desarrollar GPAA, mientras que los del factor TGF- β 1 se han asociado a otras formas de glaucoma¹⁸. El TGF- β se produce predominantemente en los ojos a través del epitelio ciliar y el cristalino, y se secreta en el humor acuoso¹⁹.

El gen *TGF- β 1* se localiza en el cromosoma 19q13.2, tiene una longitud de 52,3 kb y codifica la proteína del TGF- β 1 como un precursor del aminoácido 390 que, tras diversas modificaciones postranslacionales, queda reducido a 112 aminoácidos²⁰⁻²². Esta proteína forma un homodímero de aproximadamente 25.000 kDa²¹. Se ha demostrado que existen ocho polimorfismos de nucleótido único (PNU) que influyen en la expresión del TGF- β 1²³. No obstante, pocos de estos polimorfismos funcionales están asociados a patología oftálmica, incluido el GPAA; entre ellos se encuentran los PNU en la región promotora de -509C/T (rs1800469) y -800G/A (rs1800468), y el polimorfismo del exón 1 +915G/C (rs1800471)^{14,24-28}.

El polimorfismo -509C/T (rs1800469) se localiza en la primera región reguladora negativa del gen del TGF- β 1 en la posición del cromosoma 4536 (RefSeqGene NG_013364.1) y está asociado a una mayor expresión de la proteína del TGF- β 1²³. Se ha propuesto que el alelo T potencia el sitio de unión del gen YY1 sobre el promotor del TGF- β 1, lo cual a su vez provoca una sobreexpresión²⁹. El polimorfismo -800G/A (rs1800468) se localiza en la región del potenciador del gen del TGF- β 1 en la posición del cromosoma 4245 (RefSeqGene NG_013364.1). Se ha demostrado que el PNU reduce la afinidad de la proteína de unión al elemento de respuesta a AMP cíclico (CREB) con respecto a la región del potenciador 1, un importante factor de transcripción para la expresión del gen del TGF- β 1 que provoca la infraexpresión del TGF- β 1²³. Por último, en el PNU del exón 1 +915G/C (rs1800471), en la posición del cromosoma 5956 (RefSeqGene NG_013364.1), la transición G/C sobreviene en el nucleótido 74 y provoca la sustitución de arginina por prolina en el aminoácido que se encuentra en la posición 25²³, un aminoácido localizado en la región del péptido señal de la proteína del TGF- β 1 que reduce su secreción²³. La portabilidad del alelo C se asocia a niveles más bajos de plasma del gen *TGF- β 1* que la portabilidad del alelo G³⁰.

El objetivo de este estudio fue hallar una posible relación entre el PNU del TGF- β 1 y el GPAA.

Método

Diseño

Estudio de casos y controles realizado en el Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Zapopan, Jalisco (Méjico).

Pacientes

Los sujetos fueron reclutados del Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, en Jalisco (Méjico). Los criterios de inclusión fueron una PIO > 22 mmHg en ambos ojos, la determinación de los defectos del campo visual según perimetría automatizada estándar de Humphrey 24.2, una excavación papilar glaucomatosa y una relación copa-disco > 0.70 en los dos ojos. Los criterios de exclusión fueron el cierre angular, la opacidad corneal, el trauma ocular, la iridotomía láser, la enfermedad inflamatoria del ojo, la neuropatía óptica no glaucomatosa y cualquier otra patología neurooftálmica. Los criterios de inclusión para el grupo de control fueron una PIO < 22 mmHg en ambos ojos, la ausencia de antecedentes familiares de glaucoma y unos discos ópticos normales. Se obtuvo el consentimiento informado para el cribado genético de todos los sujetos casos y controles. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social. Esta investigación ha seguido los preceptos establecidos por la Declaración de Helsinki.

Preparación de la muestra y procedimiento de genotipado

El ADN genómico se extrajo de muestras de sangre congeladas empleando el PureLink™ Genomic DNA Mini Kit. Los PNU -509C/T (rs1800469), -800G/A (rs1800468) y +915G/C (rs1800471) del TGF- β 1 fueron genotipados mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con el sistema StepOnePlus™ Real-Time PCR (Applied Biosystems, Foster City, Estados Unidos) para la realización de pruebas de genotipado de PNU mediante sondas TaqMan® y Taqman® TaqPath™ ProAmp™ Master Mix. Para el volumen final por pocillo se siguieron las recomendaciones de la guía del usuario de Thermo Fisher Scientific TaqPath ProAmp Master Mixes: 12,5 μ l

Tabla 1. Frecuencias del alelo menor en el grupo con glaucoma primario de ángulo abierto y en el grupo de control

PNU	GPAAn (%)	Control n (%)	OR (IC)	p
-800G/A (rs1800468)	29 (11)	7 (3)	3.38 (1.46-8.23)	0.0051*
-509C/T (rs1800469)	122 (45)	92 (45)	1.00 (0.69-1.44)	0.98
+915G/C (rs1800471)	255 (94)	196 (96)	1.44 (0.61-3.29)	0.41

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PNU: polimorfismo de nucleótido único.

*Valor significativo.

Se observa la proporción de alelo menor, así como una estimación de la relación que existe entre el alelo menor y el GPAA.

(Master Mix), 1,25 μ l [prueba de genotipado de PNU TaqMan® PNU (20X)] y 11,25 μ l (DNA genómico molde) más agua sin DNA-asa para una concentración final de ADN de 40 ng.

Análisis estadísticos

Se empleó el equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) para ver si los genotipos presentaban o no una distribución estándar. Se analizaron las relaciones alélicas, genotípicas, haplotípicas y por modelo (dominante, recesivo, codominante y sobredominante) entre los PNU y el GPAA empleando PNUStats (<https://www.PNUstats.net/start.htm>), que busca diferencias entre frecuencias con la prueba de χ^2 y obtiene *odds ratios* (OR) mediante análisis de regresión logística. Las diferencias en las frecuencias alélicas y genotípicas entre casos y controles se analizaron mediante la prueba de χ^2 . Las OR para las diferencias alélicas se obtuvieron mediante tablas de contingencia. Para realizar todos estos análisis se empleó el software The GraphPad Prism versión 8.4.3. La significación estadística se definió como un valor $p < 0.05$.

Resultados

El estudio incluyó 237 sujetos no mexicanos, 135 de los cuales (63 hombres y 72 mujeres; edad: 66.37 ± 10.13 años) fueron diagnosticados de GPAA. El grupo de control incluyó 102 sujetos (42 hombres y 60 mujeres; edad: 67.38 ± 5.84 años). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo ni la edad entre los dos grupos ($p > 0.05$).

Los tres polimorfismos fueron genotipados en todos los sujetos. El EHW se analizó en todos los polimorfismos y en todos los grupos; los TGF- β 1 -800G/A (rs1800468) y -509C/T (rs1800469) mantuvieron el EHW en el grupo de control, pero no así en el grupo

Tabla 2. Frecuencias del genotipo

PNU	Genotipo	GPAAn (%)	Control n (%)	p
-800G/A (rs1800468)	A/A	5 (4)	1 (1)	NA
	G/A	19 (14)	5 (5)	
	G/G	111 (82)	96 (94)	
-509C/T (rs1800469)	C/C	53 (39)	33 (32)	0.08
	C/T	42 (31)	46 (45)	
	T/T	40 (30)	23 (23)	
+915G/C (rs1800471)	C/C	121 (90)	94 (92)	NA
	C/G	13 (10)	8 (8)	
	G/G	1 (1)	0 (0)	

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; NA: no aplicable; PNU: polimorfismo de nucleótido único.

Diferencias del genotipado entre el GPAA y el grupo de control.

GPAA; el TGF- β 1 +915 G/C (rs1800471) mantuvo el EHW en los dos grupos.

Como se aprecia en la [tabla 1](#), la frecuencia del alelo menor del TGF- β 1 -800G/A (rs1800468) fue mucho mayor en el grupo GPAA que en el grupo de control, confiriendo, por tanto, un mayor riesgo de GPAA. Los demás alelos menores no se asociaron a un riesgo de falta de protección.

Las frecuencias de genotipado se muestran en la [tabla 2](#). No se observaron diferencias significativas entre los genotipos del PNU -509C/T (rs1800469) del TGF- β 1. En lo que respecta a otros PNU, el análisis de la prueba de χ^2 no fue posible por la condición de que, como mínimo, el 20% de los valores que cabía esperar debían ser > 5 (lo cual no se logró con las frecuencias de genotipado obtenidas).

El análisis basado en modelos se muestra en la [tabla 3](#). El PNU -800G/A (rs1800468) del TGF- β 1 aumentó el riesgo de desarrollar GPAA con el genotipo GA en el

Tabla 3. Análisis basado en modelos

PNU	Modelo	Genotipo	GPAA n (%)	Control n (%)	OR (IC)	p
-800G/A (rs1800468)	Codominante	G/G G/A A/A	111 (82.2) 19 (14.1) 5 (3.7)	96 (94.1) 5 (4.9) 1 (1)	3.29 (1.18-9.14)	0.018*
	Dominante	G/G G/A-A/A	111 (82.2) 24 (17.8)	96 (94.1) 6 (5.9)	3.46 (1.36-8.82)	0.0046*
	Sobredominante	G/G-A/A G/A	116 (85.9) 19 (14.1)	97 (95.1) 5 (4.9)	3.18 (1.14-8.82)	0.016*
-509C/T (rs1800469)	Codominante	C/C C/T T/T	53 (39.3) 42 (31.1) 40 (29.6)	33 (32.4) 46 (45.1) 23 (22.6)	0.57 (0.31-1.04)	0.086
	Dominante	C/C C/T-T/T	53 (39.3) 82 (60.7)	33 (32.4) 69 (67.7)	0.74 (0.43-1.27)	0.27
	Sobredominante	C/C-T/T C/T	93 (68.9) 42 (31.1)	56 (54.9) 46 (45.1)	0.55 (0.32-0.94)	0.028*
+915G/C (rs1800471)	Codominante	C/C G/C G/G	121 (89.6) 13 (9.6) 1 (0.7)	94 (92.2) 8 (7.8) 0 (0)	1.26 (0.50-3.17)	0.5
	Dominante	C/C G/C-G/G	121 (89.6) 14 (10.4)	94 (92.2) 8 (7.8)	1.36 (0.55-3.17)	0.5
	Sobredominante	C/C-G/G G/C	122 (90.4) 13 (9.6)	94 (92.2) 8 (7.8)	1.25 (0.50-3.14)	0.63

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PNU: polimorfismo de nucleótido único.

*Valor significativo.

Modelo basado en el análisis del PNU del TGF- β 1.**Tabla 4.** Análisis del haplotipo

	-509C/T (rs1800469)	-800G/A (rs1800468)	+915G/C (rs1800471)	Frecuencia	OR (IC)	p
Alelos	C	G	C	0.439	1.00	-
	T	G	C	0.435	1.11 (0.78-1.57)	0.57
	C	A	C	0.070	2.74 (1.20-6.25)	0.018*
	C	G	G	0.037	1.11 (0.37-3.32)	0.85

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

*Valor significativo.

modelo codominante, con los genotipos GA y AA en el modelo dominante y, por último, con el genotipo GA en el modelo sobredominante. Concurrentemente, el PNU -509C/T (rs1800469) del TGF- β 1 mostró un efecto protector con el genotipo CT en el modelo sobredominante. El análisis basado en modelos para el TGF- β 1 +915G/C (rs1800471) no fue estadísticamente significativo.

El análisis de los haplotipos se muestra en la **tabla 4** y vino a confirmar que la portabilidad de los alelos C del PNU -509C/T (rs1800469), A del -800G/A

(rs1800468) y C del +915G/C (rs1800471) confirmaron un mayor riesgo de GPAA. Los demás análisis de haplotipos no fueron estadísticamente significativos.

Discusión

Como ya se ha mencionado, el glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en todo el mundo² y el GPAA es el tipo más común de glaucoma³. Aunque su fisiopatología todavía no se conoce del todo, uno de

los mecanismos propuestos es el endurecimiento de la MT debido a la sobreproducción de TGF- β , sobre todo TGF- β 2, que reduce el drenaje de humor acuoso y provoca un aumento de la PIO, con el progresivo e irreversible daño al nervio óptico¹⁶.

La vía de señalización del TGF- β es compleja e implica una serie de serina/treonina proteína cinasas que fosforilan en diferentes pasos para regular la expresión de los genes. Existen muchos miembros de la familia del TGF- β y hay tres isoformas del TGF- β : 1, 2 y 3. El primer paso de la vía consiste en la fijación del TGF- β a su complejo receptor, que está formado por dos componentes del receptor de tipo I (TGF- β RI) y por dos componentes del receptor de tipo II (TGF- β RII)^{31,32}. Hay diferentes tipos de receptores TGF- β RI y TGF- β RII con afinidades distintas con respecto a los diversos miembros de las proteínas de la familia del TGF- β (por ejemplo, el TGF- β 2 tiene una baja afinidad por el TGF- β RII)³³. Ambos son receptores de serina/treonina proteína cinasas. Este último transfirola a la primera que, a su vez, propaga la señal fosforilando las proteínas SMAD mediante una vía convencional^{32,33}. El siguiente proceso consiste en la fosforilación dependiente del receptor de TGF- β de proteínas Smad3 y Smad2, las cuales forman, a su vez, un complejo en el dominio citoplasmático del receptor; las proteínas Smad4 se fijan al complejo activado Smad2/3, permitiéndole translocarse al núcleo e iniciar la transcripción de los genes diana del TGF- β ³⁴. También se debe mencionar que existe una vía no convencional de fosforilación de MAP cinasas a través del receptor TGF- β RI, y que ambas vías contribuyen a los cambios que experimenta la MT en el GPAA³⁵.

Se ha demostrado, *in vitro*, que la MT secreta tanto TGF- β 1 como TGF- β 2, aunque solo el primero se ha hallado *in situ*. Esta expresión es mínima en ojos normales, pero mayor en pacientes con GPAA³⁶. En cualquier caso, las principales fuentes de TGF- β 2 son probablemente el cuerpo ciliar y el cristalino, que aumentan notablemente los niveles de humor acuoso del TGF- β 2, un hallazgo característico del GPAA³⁶⁻³⁸. Se ha documentado que este aumento de los niveles de humor acuoso del TGF- β 2 induce la degradación de la MEC de la MT. Los principales genes de la MEC que están sobreexpresados son los del colágeno I, III, IV y VI, la laminina, la elastina, la fibronectina, la trombospondina 1, la miocilina, la cochlina, la fibulina y el versicán, todos ellos presentes en la MT normal³⁶. No obstante, el TGF- β no solo induce la expresión de las proteínas de la MEC; tanto la transglutaminasa como

el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 son buenos ejemplos de ello. La primera es una enzima que se entrecrea-enlaza irreversiblemente con la fibronectina de la MT; el segundo inhibe la activación de metaloproteínasas de la matriz. Ambos contribuyen al endurecimiento de la MT que sobreviene en el GPAA^{36,39,40}. Concurrentemente, el TGF- β 2 induce la diferenciación de células de la MT fibroblásticas en un fenotipo miofibroblástico que tiene una potente actividad contráctil y contribuye, más si cabe, al endurecimiento de la MT^{35,36}.

Aunque la participación del TGF- β en la fisiopatología del GPAA se ha estudiado extensamente, no ha sido hasta hace poco que se ha incluido el TGF- β 2. En cualquier caso, parece que el TGF- β 1 desempeña un papel en el desarrollo del GPAA. Nuestros hallazgos sugieren que existe una relación entre los polimorfismos en la región promotora de TGF- β 1, -800G/A (rs1800468) y -509C/T (rs1800469) y el GPAA. El primero aumenta enormemente el riesgo de GPAA con los genotipos portadores del alelo menor (GA y AA) (OR: 3.46; intervalo de confianza [IC]: 1.36-8.82; $p = 0.0046$), mientras que el último confiere protección. El genotipo portador del alelo menor (CT) en el PNU-509C/T (rs1800469) tuvo una OR estimada de 0.55 (IC= 0.32-0.94; $p = 0.028$). Estos hallazgos podrían ser relevantes porque sugieren que el TGF- β 1 estaría implicado en el microambiente de la MT, porque mientras el PNU -800G/A (rs1800468) del TGF- β 1 reduce la expresión del TGF- β 1, el -509C/T (rs1800469) la aumenta.

A primera vista, estos resultados parecen controvertidos, aunque un análisis puntual de anteriores estudios podría explicar nuestros resultados. Se ha documentado que los pacientes con GPAA presentan concentraciones séricas más altas de TGF- β 1. No obstante, el humor acuoso de los pacientes con glaucoma se caracteriza, como ya hemos mencionado, por un importante aumento del TGF- β 2 y una expresión limitada del TGF- β 1⁴¹⁻⁴⁶. De hecho, los pacientes con GPAA tienen concentraciones proteínicas muy bajas y, a la vez, muy altas de TGF- β 1 y TGF- β 2 (< 0.1 pg/ml frente a 1.48 ± 0.68 ng/ml) en el humor acuoso^{42,46}.

Por otro lado, al contrario de lo que reflejan nuestros resultados, en un estudio realizado en pacientes del noreste de Irán, el PNU -509C/T (rs1800469) se asoció a riesgo de desarrollar GPAA; no obstante, las OR eran bajas (< 2 en la mayoría de los casos)¹⁴. Otro estudio realizado en pacientes de India no halló ninguna relación entre este PNU y el GPAA²⁶. Estos resultados podrían parecer controvertidos y explicarse por las diferencias genéticas entre poblaciones; deben

realizarse más estudios que ayuden a aclarar esta posible relación.

Además, apoyar la idea de que concentraciones muy bajas de TGF- β 1 son relevantes en la fisiopatología del glaucoma es nuestro hallazgo en el análisis haplotípico. El haplotipo compuesto por el alelo C del PNU -509C/T (rs1800469), el alelo A del PNU -800G/A (rs1800468) y el alelo C del PNU +915G/C (rs1800471) confirió un mayor riesgo de GPAA con una significativa OR: 2,74 (IC: 1.20-6.25; $p = 0.018$). De acuerdo con este resultado, parece importante recordar que el alelo C (alelo salvaje) del PNU -509C/T (rs1800469) no influye en la expresión del TGF- β 1, el alelo A del PNU -800G/A (rs1800468) reduce la expresión del TGF- β 1 y el alelo C del PNU +915G/C (rs1800471) reduce la secreción del TGF- β 1. Esto podría significar que la combinación de menor expresión y menor secreción sin un efecto de sobreexpresión de contrapeso del PNU -509C/T (rs1800469) aumenta el riesgo de GPAA.

Concurrentemente, no se halló una relación entre el PNU del exón 1 +915G/C (rs1800471) y el GPAA, lo cual coincide con un estudio que analizó esta relación en una población diferente de pacientes²⁴. No obstante, como ya se ha mencionado, la portabilidad del alelo C (que provoca una menor secreción del TGF- β 1) se asoció a riesgos en el análisis haplotípico.

Esto, sumado a nuestros hallazgos, sugiere que es posible que diferentes concentraciones de TGF- β 1 y TGF- β 2 tengan efectos distintos en el microambiente de la MT. No obstante, hay que realizar más estudios que avalen esta hipótesis.

Las limitaciones de nuestro estudio son que, aunque se hallaron asociaciones significativas en las OR calculadas, estas se acompañaron de amplios IC, lo cual sugiere que la muestra fue pequeña. Para calcular con mayor precisión estas asociaciones, la muestra debe ser mayor. Nuestros resultados, además, deben ser confirmados en diferentes poblaciones de pacientes.

Conclusiones

El hallazgo de que los polimorfismos funcionales del gen *TGF- β 1* que modifican la expresión de la proteína TGF- β 1 se asocian al GPAA pone de manifiesto la relación que existe entre esta citocina y el proceso fibrótico que sobreviene en la MT en esta patología. Se deben realizar estudios genéticos sobre los PNU aquí analizados en diferentes poblaciones y con muestras más grandes. También hay que realizar estudios que analicen el papel que desempeñan los distintos

tipos de TGF- β en el microambiente de la MT para aclarar el grado de implicación de este factor en el GPAA.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El estudio fue aprobado por el comité ético del Instituto Mexicano del Seguro Social. Este estudio ha seguido las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y está en consonancia con la Declaración de Helsinki. Al final de este documento puede consultarse la aprobación del comité ético.

Confidencialidad. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los controles y sujetos casos para el cribado genético.

Privacidad. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. No se han divulgado nombres, iniciales ni números de registro de las historias médicas (así como tampoco ningún otro dato irrelevante para los investigadores que pudiese servir para identificar a los pacientes).

Bibliografía

- Bertaud S, Aragno V, Baudouin C, Labbé A. Le glaucome primitif à angle ouvert. *La Revue de Médecine Interne*. 2019;40(7):445-52.
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-11.
- King A, Azuara-Blanco A, Tuulonen A. Glaucoma. *BMJ: British Medical Journal*. 2013;346:f3518.
- ME G-L, M G-H, N R-Q, F G-C, A G-L, H C-R. Estudio epidemiológico de glaucoma en población mexicana. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2010;84(2):89-90.
- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(3):262-7.
- McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *Journal of Optometry*. 2017;10(2):71-8.
- Prum BE, Jr., Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Mori SE, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Patterns^[®] Guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P41-P111.
- Abu-Amero K, Kondkar AA, Chalam KV. An Updated Review on the Genetics of Primary Open Angle Glaucoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):28886-911.
- Challa P. Glaucoma Genetics. *International Ophthalmology Clinics*. 2008; 48(4):73-94.
- Navarro-Partida J, Alvarado Castillo B, Martínez-Rizo AB, Rosales-Díaz R, Velazquez-Fernandez JB, Santos A. Association of single-nucleotide polymorphisms in non-coding regions of the TLR4 gene with primary open angle glaucoma in a Mexican population. *Ophthalmic Genetics*. 2017;38(4):325-9.
- Abu-Amero KK, Kondkar AA, Mousa A, Osman EA, Al-Obeidán SA. Association of Mn-SOD Mutation (c.47T>C) with Various POAG Clinical Indices. *Ophthalmic Genetics*. 2014;35(2):85-90.

12. Zhou Y, Shuai P, Li X, Liu X, Wang J, Yang Y, et al. Association of SOD2 Polymorphisms with Primary Open Angle Glaucoma in a Chinese Population. *Ophthalmic Genetics*. 2015;36(1):43-9.
13. Fingert JH. Primary open-angle glaucoma genes. *Eye*. 2011;25(5):587-95.
14. Derakhshan A, Abadi JSA, Tavakkol-Afshari J, Nikpoor AR, Daneshvar R, Rad SS, et al. Significant Association and Increased Risk of Primary Open Angle Glaucoma with TGFB2 Rs991967 Gene Polymorphism in North Eastern Iranian Patients. *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*. 2019;7(2):-.
15. Saik OV, Konovalova NA, Demenkov PS, Ivanisenko TV, Petrovskiy ED, Ivanisenko NV, et al. Molecular associations of Primary Open-Angle Glaucoma with potential comorbid diseases (POAG-associome). *Biología Aplicada*. 2016;33:3201-6.
16. Wang J, Harris A, Prendes MA, Alshawa L, Gross JC, Wentz SM, et al. Targeting Transforming Growth Factor- β Signaling in Primary Open-Angle Glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2017;26(4):390-5.
17. de Caestecker M. The transforming growth factor- β superfamily of receptors. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2004;15(1):1-11.
18. Prendes MA, Harris A, Wirostko BM, Gerber AL, Siesky B. The role of transforming growth factor β in glaucoma and the therapeutic implications. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(6):680-6.
19. Saika S. TGF β pathobiology in the eye. *Laboratory Investigation*. 2006;86(2):106-15.
20. MedlinePlus. TGFB1 gene [updated 2017]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/tgfb1/>.
21. Deryck R, Jarrett JA, Chen EY, Eaton DH, Bell JR, Assoian RK, et al. Human transforming growth factor- β complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. *Nature*. 1985;316(6030):701-5.
22. Archive!Ensembl. Gene: TGFB1 2017 [Available from: http://may2017.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENS-G00000105329;r=19:41301587-41353911].
23. Cebinelli GCM, Trugilo KP, Garcia SB, de Oliveira KB. TGF- β 1 functional polymorphisms: a review. *European Cytokine Network*. 2016;27(4):81-9.
24. Karmiris E, kourtis N, Pantou MP, Degiannis D, Georgalas I, Papaconstantinou D. The Association between TGF- β 1; 1 G915C (Arg25Pro) Polymorphism and the Development of Primary Open Angle Glaucoma: A Case-Control Study. *Medical Hypothesis, Discovery and Innovation Ophthalmology*. 2018;7(1):-.
25. Lumi X, Jelen MM, Zupan A, Bošnjancic E, Ravnik-Glavac M, Hawlina M, et al. Single nucleotide polymorphisms in retinal detachment patients with and without proliferative vitreoretinopathy. *RETINA*. 2020;40(5):811-8.
26. Sripriya S, George R, Arvind H, Baskaran M, Raju P, Ramesh SV, et al. Transforming Growth Factor β -1 -509C>T Polymorphism in Indian Patients with Primary Open Angle Glaucoma. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2007;11(3):151-4.
27. Cooke RWI, Drury JA, Mountford R, Clark D. Genetic Polymorphisms and Retinopathy of Prematurity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(6):1712-5.
28. Meng B, Li S, Yang Y, Yang Z, Sun F, Kang M-t, et al. The association of TGFB1 genetic polymorphisms with high myopia: a systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8:11:20355-67.
29. Silverman ES, Palmer LJ, Subramaniam V, Hallock A, Mathew S, Vallone J, et al. Transforming Growth Factor- β 1 Promoter Polymorphism C-509T Is Associated with Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(2):214-9.
30. Kiliś-Pstrusińska K, Mastalerz-Migas A, Zwolińska D, Grzeszczak W, Zachwieja K, Zachwieja J, et al. The rs1800471 Polymorphism of TGFB1 Gene, Serum TGF-Beta1 Level and Chronic Kidney Disease Progression. In: Pokorski M, editor. *Lung Cancer and Autoimmune Disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 37-46.
31. Meng X-m, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12(6):325-38.
32. Massagué J. TGF β signalling in context. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012;13(10):616-30.
33. Frangogiannis NG. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(3).
34. Tzavkali K, Moustakas A. TGF- β Signaling. *Biomolecules*. 2020;10(3):487.
35. Buffault J, Labbé A, Hamard P, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications. A review of the literature. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2020;43(7):e217-e30.
36. Fuchshofer R, Tamm ER. The role of TGF- β in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Cell and Tissue Research*. 2012;347(1):279-90.
37. Allen JB, Davidson MG, Nasisse MP, Fleisher LN, McGahan MC. The lens influences aqueous humor levels of transforming growth factor- β 2. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1998;236(4):305-11.
38. Heibig H, Kittredge KL, Coca-Prados M, Davis J, Palestine AG, Nussenblatt RB. Mammalian ciliary-body epithelial cells in culture produce transforming growth factor-beta. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1991;229(1):84-7.
39. Welge-Lüben U, May CA, Lütjen-Drecoll E. Induction of Tissue Transglutaminase in the Trabecular Meshwork by TGF- β 1 and TGF- β 2. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2000;41(8):2229-38.
40. Fleenor DL, Shepard AR, Hellberg PE, Jacobson N, Pang I-H, Clark AF. TGF β 2-Induced Changes in Human Trabecular Meshwork: Implications for Intraocular Pressure. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47(1):226-34.
41. Kuchtey J, Kunkel J, Burgess LG, Parks MB, Brantley MA, Jr, Kuchtey RW. Elevated Transforming Growth Factor β 1 in Plasma of Primary Open-Angle Glaucoma Patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(8):5291-7.
42. Tripathi RC, Li J, Chan WA, Tripathi BJ. Aqueous Humor in Glaucomatous Eyes Contains an Increased Level of TGF- β 2. *Experimental Eye Research*. 1994;59(6):723-8.
43. Ozcan AA, Ozdemir N, Canataroglu A. The Aqueous Levels of TGF- β 2 in Patients with Glaucoma. *International Ophthalmology*. 2004;25(1):19-22.
44. Agarwal P, Daher A, Agarwal R. Aqueous humor TGF- β 2 levels in patients with open-angle glaucoma: A meta-analysis. *Molecular vision*. 2015;21:612-20.
45. Jampel HD, Roche N, Stark WJ, Roberts AB. Transforming growth factor- β in human aqueous humor. *Current Eye Research*. 1990;9(10):963-9.
46. Ochiai Y, Ochiai H. Higher Concentration of Transforming Growth Factor- β in Aqueous Humor of Glaucomatous Eyes and Diabetic Eyes. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2002;46(3):249-53.