

ZUSAMMENFASSUNG ALLER KLINISCHEN

IMI Genetische Disposition von Kurzsichtigkeit

Milly Tedja MD

IMI Committee Member

Department of Ophthalmology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Caroline Klaver MD PhD

IMI Committee Chair

Department of Ophthalmology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands
Department of Ophthalmology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

EINFÜHRUNG

Dieser Bericht beschreibt die aktuellen genetischen Erkenntnisse zur Kurzsichtigkeit und die zukünftigen Forschungsrichtungen. Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren können häufig Fehlsichtigkeit, insbesondere Kurzsichtigkeit, bestimmen. Mit der Einführung großer Genom Assoziationsstudien (GWAS) ist die Identifizierung von Refraktionsfehlergenen im Zusammenhang mit Kurzsichtigkeit aufgeblüht.

WICHTIGE ERGEBNISSE

Fehlsichtigkeit, einschließlich Myopie, werden durch ein komplexes Zusammenspiel vieler häufig vorkommender genetischer Faktoren und Umweltfaktoren (Naharbeit, Draußensein) verursacht. Mittlerweile wurden fast 200 genetische Loci für Refraktionsfehler und Myopie veröffentlicht, die zumeist ein geringes Risiko bergen, aber häufig in der Allgemeinbevölkerung anzutreffen sind. Die identifizierten Gene haben eine Vielzahl von Funktionen, und alle Netzhautschichten scheinen Expressionsstellen zu sein, die eine Rolle bei der synaptischen Übertragung, Zell-Zell-Adhäsion, Calciumionenbindung, Kationenkanalaktivität und extrazellulären Matrixkomponenten spielen.

Viele sind lichtabhängig und hängen mit dem Zellzyklus und den Wachstumspfaden zusammen. Eine GWAS-Metaanalyse bestätigte eine lichtabhängige Signalkaskade von Retina zu Sklera für die Kurzsichtigkeitsentwicklung und bestimmte mögliche pathologische molekulare Treiber.

Eine GWAS-Metaanalyse bestätigte eine lichtabhängige Signalkaskade von Retina zu Sklera für die Kurzsichtigkeitsentwicklung und bestimmte mögliche pathologische molekulare Treiber.

Vor achtzig Jahren erkannte Sir Duke-Elder als einer der Ersten eine „hereditäre Tendenz zur Myopie“, und Zwillingsstudien zeigten eine hohe Heritabilität des Refraktionsfehlers (90% vs. 10%). In der Allgemeinbevölkerung wurden nur 5% bis 35% der Variation des Brechungsfehlers durch die Vererbbarkeit erklärt. Menschen mit einem hohen genetischen Risiko können basierend auf den polygenetischen

Risikobewertungen (Risiko, das von allen Genen bestimmt wird, die zu einem Merkmal beitragen) ein bis zu 40-mal höheres Kurzsichtigkeitsrisiko aufweisen als Menschen mit einem niedrigen genetischen Risiko.

Kürzlich identifizierte das Internationale Konsortium für Fehlsichtigkeit und Kurzsichtigkeit (CREAM) und das Personal Genomic Company 23andMe viel mehr genetische Varianten und kombinierten ihre Ergebnisse, wobei die 161 für Fehlsichtigkeit identifizierten häufigen Varianten ungefähr 8% der Varianz erklärten. Dies deutet ferner darauf hin, dass Umweltfaktoren eine Schlüsselrolle für den jüngsten epidemischen Anstieg der Kurzsichtigkeit spielen.

Genom-environment-wide interaktions Studien (GEWIS) ergaben eine Gen-Umwelt-Interaktion; diejenigen Menschen, die gut ausgebildet und mit einer hohen genetischen Disposition belastet sind, schienen ein weitaus höheres Risiko für Kurzsichtigkeit zu haben. Bis heute gibt es kaum Anhaltspunkte dafür, dass das genetische Kurzsichtigkeitsrisiko zwischen Europäern und Asiaten sehr unterschiedlich ist. Sowie das der jüngste weltweite Anstieg der Kurzsichtigkeitsrate auf genetische Faktoren zurückzuführen ist, obwohl der Grad der Myopie möglicherweise noch unter genetischer Kontrolle ist.

Die sekundären Kurzsichtigkeiten, die mit anderen systemischen oder Augenanomalien einhergehen können, für die es eine starke genetische Grundlage gibt, sind im Allgemeinen monogen (beteiligt oder werden von einem einzelnen Gen kontrolliert). Die meisten Gene, die syndromale Formen der Myopie verursachen, sind (noch) nicht an häufigen Formen der Myopie beteiligt, obwohl sie sich geringfügig überschneiden. Die Gesamt-Exom-Sequenzierung (WES) und die Gesamt-Genom-Sequenzierung (WGS), die Mendelsche Randomisierung (MR) und die Epigenetik wurden ebenfalls eingesetzt, um die Kurzsichtigkeit-Genetik näher zu beleuchten.

FAZIT

Die Forschung zu Kurzsichtigkeits-Genetik, genetischer Epidemiologie und Epigenetik wächst und bietet eine Fülle von Erkenntnissen über neue Moleküle, die an der Kurzsichtigkeit-Genese beteiligt sind. Da der größte Teil der phänotypischen Varianz von Fehlsichtigkeit noch ungeklärt ist, sind Studien in größerem Maßstab mit einer tieferen Abdeckung des Genoms erforderlich, bei denen die neuesten technologischen Fortschritte, Studienpopulationen mit mehreren Quellen, Umweltgenomik und Systembiologie verwendet werden, um alle Ergebnisse mit Methoden der Big-Data-Analyse zu integrieren. Die Erweiterung unseres Wissens über pathologische Mechanismen und die Fähigkeit, Risikopersonen für eine gezielte Therapie zu identifizieren, würde das Patientenmanagement und letztendlich die Prävention von Komplikationen und Sehstörungen aufgrund von Kurzsichtigkeit verbessern.

Reference: Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, Kaprio J, Mackey DA, Guggenheim JA, et al. IMI - Myopia Genetics Report. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M89-M105. <https://iovs.arvojournals.org/issues.aspx?issueid=937872#issueid=937872>

Acknowledgment

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Myopia Genetics Report, and the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Nicole Liu for her professional assistance in this summary. The publication and translation cost of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon and Vision Impact Institute.

Correspondence

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
imi@bhvi.org