

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

IMI Η γενετική της μυωπίας

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

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αυτή η αναφορά περιγράφει λεπτομερώς τα τρέχοντα γενετικά ευρήματα στη μυωπία και τις μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις. Τόσο οι γενετικοί όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να ρυθμίσουν το κοινό διαθλαστικό σφάλμα, ιδιαίτερα τη μυωπία. Με την εισαγωγή μεγάλων μελετών συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα (GWAS), η αναγνώριση των γονιδίων διαθλαστικού σφάλματος που σχετίζονται με τη μυωπία βρίσκεται σε άνοδη.

ΒΑΣΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα διαθλαστικά σφάλματα, συμπεριλαμβανομένης της μυωπίας, προκαλούνται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ πολλών κοινών γενετικών παραγόντων και περιβαλλοντικών παραγόντων (κοντινή εργασία, έκθεση σε εξωτερικούς χώρους). Σχεδόν 200 γενετικοί τόποι έχουν πλέον δημοσιευτεί για το διαθλαστικό σφάλμα και τη μυωπία, οι οποίοι έχουν ως επί το πλείστον χαμηλό κίνδυνο, αλλά απαντώνται συνήθως στον γενικό πληθυσμό. Τα αναγνωρισμένα γονίδια έχουν μια μεγάλη ποικιλία λειτουργιών και όλα τα στρώματα του αμφιβληστροειδούς φαίνεται να αποτελούν θέσεις έκφρασης, με ρόλους στη συναπτική μετάδοση, την προσκόλληση κυττάρου προς κύτταρο, τη σύνδεση ιόντων ασβεστίου, τη δραστηριότητα καναλιού κατιόντων και τα συστατικά του δικτύου εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Πολλά εξαρτώνται από το φως και σχετίζονται με τον κυτταρικό κύκλο και τις οδούς ανάπτυξης. Μια μετά-ανάλυση των μελετών συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα επιβεβαίωσε μία αλληλουχία σημάτων από τον αμφιβληστροειδή προς το σκληρό, εξαρτώμενων από το φως, που καθορίζει την ανάπτυξη της μυωπίας και επισημαίνει πιθανούς παθολογικούς μοριακούς οδηγούς.

Μια GWAS μετά-ανάλυση επιβεβαίωσε μία αλληλουχία σημάτων, εξαρτώμενων από το φως, από τον αμφιβληστροειδή προς το σκληρό που καθορίζει την ανάπτυξη της μυωπίας και επισημαίνει πιθανούς παθολογικούς μοριακούς οδηγούς.

Πριν ογδόντα χρόνια, ο Sir Duke-Elder ήταν από τους πρώτους που αναγνώρισε μια «κληρονομική τάση για μυωπία» και οι μελέτες σε δίδυμα δείχνουν υψηλή κληρονομικότητα διαθλαστικού σφάλματος (90%), αλλά αυτό

ποικίλλει ευρέως σε άλλες οικογενειακές μελέτες, με αναφορές για χαμηλά ποσοστά ως και 10%. Στον γενικό πληθυσμό, μόνο 5% έως 35% της διακύμανσης του διαθλαστικού σφάλματος εξηγείται από την κληρονομικότητα. Τα άτομα με υψηλό γενετικό κίνδυνο, με βάση τις τιμές πολυγενετικού κινδύνου (ο κίνδυνος καθορίζεται από όλα τα γονίδια που συμβάλλουν σε ένα χαρακτηριστικό) μπορεί να έχουν έως και 40 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μυωπίας από τα άτομα με χαμηλό γενετικό κίνδυνο.

Πρόσφατα, η διεθνής κοινοπραξία για το διαθλαστικό σφάλμα και τη μυωπία (CREAM) και η προσωπική εταιρεία γονιδιωματικών «23andMe» εντόπισαν πολλές περισσότερες γενετικές παραλλαγές και συνδυάζοντας τα ευρήματά τους, οι 161 κοινές παραλλαγές που εντοπίστηκαν για διαθλαστικό σφάλμα εξήγησαν περίπου το 8% της διακύμανσης. Αυτό υποδηλώνει περαιτέρω ότι το περιβάλλον παίζει βασικό ρόλο στην πρόσφατη αύξηση της επιδημίας στον επιπολασμό της μυωπίας.

Μελέτες αλληλεπίδρασης ολόκληρου του γονιδιώματος με το περιβάλλον (GEWIS) αποκάλυψαν αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβάλλοντος. Εκείνοι που έχουν υψηλή μόρφωση με υψηλό γενετικό φορτίο φαίνεται να έχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο μυωπίας. Μέχρι σήμερα, υπάρχει έλλειψη ισχυρών στοιχείων που να υποδηλώνουν ότι ο γενετικός κίνδυνος μυωπίας μεταξύ Ευρωπαίων και Ασιατών είναι σημαντικά διαφορετικός. Η πρόσφατη παγκόσμια αύξηση του επιπολασμού της μυωπίας είναι απίθανο να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες, αν και οι βαθμοί μυωπίας μπορεί ακόμα να βρίσκονται υπό γενετικό έλεγχο.

Οι δευτερογενείς μυωπίες, εκείνες που μπορούν να συνοδεύουν άλλες συστηματικές ή οφθαλμικές ανωμαλίες για τις οποίες υπάρχει ισχυρή γενετική βάση, είναι γενικά μονογονικές (εμπλέκονται ή ελέγχονται από ένα μόνο γονίδιο). Τα περισσότερα γονίδια που προκαλούν σύνδρομες μορφές μυωπίας δεν έχουν (ακόμη) εμπλακεί σε κοινές μορφές μυωπίας, παρά την ελαφρά επικάλυψη.

Η αλληλούχιση ολόκληρου του εξωμίου (WES) και η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος (WGS), η μεντελική τυχαιοποίηση (MR) και η επιγενετική κληρονομικότητα έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για να ρίξουν περαιτέρω φως στη γενετική της μυωπίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η έρευνα για τη γενετική της μυωπίας, τη γενετική επιδημιολογία και την επιγενετική κληρονομικότητα αναπτύσσεται και παρέχει πληθώρα πληροφοριών σχετικά με νέα μόρια που εμπλέκονται στη γένεση της μυωπίας. Καθώς το μεγαλύτερο μέρος της φαινοτυπικής διακύμανσης των διαθλαστικών σφαλμάτων εξακολουθεί να είναι ανεξήγητο, απαιτούνται μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας με βαθύτερη κάλυψη του γονιδιώματος, χρησιμοποιώντας τις τελευταίες νέες τεχνολογικές εξελίξεις, πληθυσμούς από διαφορετικά φυλές, περιβαλλοντική γονιδιωματική και βιολογία συστημάτων για την ενσωμάτωση όλων των ευρημάτων μέσω μεγάλου όγκου δεδομένων ανάλυσης. Η επέκταση των γνώσεών μας για παθολογικούς μηχανισμούς και η ικανότητα εντοπισμού ατόμων σε κίνδυνο για στοχευμένη θεραπεία θα βελτιώσει τη διαχείριση των ασθενών και, τελικά, την πρόληψη επιπλοκών και απωλειών της όρασης από τη μυωπία.

Αναφορά: 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>

Ευχαριστίες

Μια λίστα με τα μέλη της επιτροπής του IMI, καθώς και η αναφορά του IMI Η γενετική της μυωπίας βρίσκεται στη διεύθυνση <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Ευχαριστίες στη Nicole Liu για την επαγγελματική της βοήθεια σε αυτή την περίληψη. Το κόστος δημοσίευσης της κλινικής περίληψης υποστηρίχθηκε από δωρεές από το Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, HOYA, Théa, and Oculus.

Επικοινωνία

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