

SOMMARIO CLINICO

Resoconto IMI sulla genetica della miopia

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

INTRODUZIONE

Questo resoconto descrive quali sono le attuali scoperte della genetica sulla miopia e le direzioni di ricerca future. Sia fattori genetici che ambientali possono agire sul comune vizio refrattivo, in particolare nel caso della miopia. Con l'introduzione di grandi studi di associazione sull'intero genoma (GWAS), è stato possibile abbinare l'identificazione di particolari geni ai vizi refrattivi.

RISULTATI CHIAVE

I vizi refrattivi, inclusa la miopia, sono causati da una complessa interazione tra molti fattori genetici comuni e fattori ambientali (lavoro da vicino, esposizione all'aria aperta). Attualmente sono stati indicati quasi 200 geni specifici associati ai vizi refrattivi e alla miopia, che per lo più comportano un basso rischio che però si trovano comunemente nella popolazione generale. I geni identificati hanno una vasta gamma di funzioni e tutti gli strati retinici sembrano siti della loro espressione, con ruoli in trasmissione sinaptica, adesione cellula-cellula, legame ione-calcio, attività del canale cationico e componenti della matrice extracellulare. Molti sono dipendenti dalla luce e correlati al ciclo cellulare e ai percorsi di crescita. Uno studio di meta-analisi dei GWAS ha confermato la presenza di segnali a cascata tra retina e sclera, dipendenti dalla luce che portano allo sviluppo della miopia e ha anche rilevato potenziali driver molecolari patologici.

Uno studio di meta-analisi dei GWAS ha confermato la presenza di segnali a cascata tra retina e sclera, dipendenti dalla luce che portano allo sviluppo della miopia e ha anche rilevato potenziali driver molecolari patologici.

Ottanta anni fa, Sir Duke-Elder è stato uno dei primi a riconoscere una "tendenza ereditaria nella miopia" e gli studi sui gemelli mostrano un'ereditabilità elevata dei vizi refrattivi (90%), anche se questo varia ampiamente se confrontato con altri studi sulla familiarità, con risultati che possono arrivare ad appena il 10%. Nella popolazione generale, solo dal 5% al 35% della variazione di un vizio refrattivo è stata spiegata dall'ereditarietà. Le persone ad alto rischio genetico, basate sui punteggi poligenici di rischio (rischio determinato da tutti i geni che contribuiscono ad una caratteristica) possono avere un rischio di sviluppare miopia fino a 40 volte maggiore rispetto alle persone a basso rischio genetico.

Recentemente, il Consorzio Internazionale per i vizi refrattivi e la Miopia (CREAM) e la società 23andMe, focalizzata sullo studio dei genomi, hanno identificato molte altre varianti genetiche. Combinando i risultati ottenuti, si è riscontrato che le 161 varianti identificate per i vizi refrattivi hanno avuto circa l'8% della varianza. Questo ci suggerisce che l'ambiente gioca un ruolo chiave nel recente aumento dell'epidemia nella prevalenza della miopia.

Gli studi di interazione tra l'intero genoma e l'ambiente (GEWIS) hanno rivelato una forte interazione gene-ambiente; coloro che sono altamente istruiti e presentano un elevato carico genetico sembrano avere un rischio maggiore di sviluppare una miopia. Ad oggi mancano prove concrete sul fatto che il rischio genetico della miopia tra soggetti europei ed asiatici sia diverso. Inoltre il recente aumento della miopia a livello mondiale non è ancora strettamente legato a fattori genetici, sebbene l'entità della miopia possa essere ancora sotto controllo genetico.

Le miopie secondarie, quelle che possono accompagnare altre anomalie sistemiche o oculari per le quali esiste una forte base genetica, sono generalmente monogeniche (coinvolte o controllate da un singolo gene). La maggior parte dei geni che causano le forme sindromiche di miopia non sono state (ancora) associate alle forme comuni di miopia, nonostante una leggera sovrapposizione.

Per far luce sulla genetica della miopia sono stati utilizzati il sequenziamento dell'intero esoma (WES) ed il sequenziamento dell'intero genoma (WGS), la randomizzazione Mendeliana (MR) e l'epigenetica.

CONCLUSIONI

La ricerca sulla genetica della miopia, l'epidemiologia genetica e l'epigenetica sta crescendo fornendo una vasta gamma di approfondimenti su nuove molecole coinvolte nella genesi della miopia. Poiché la maggior parte della varianza fenotipica dei vizi refrattivi è ancora inspiegabile, sono necessari studi su larga scala con una più profonda copertura del genoma, utilizzando gli ultimi progressi tecnologici, studi con popolazioni a provenienza multipla, genomica ambientale e biologia dei sistemi per integrare tutti i risultati tramite analisi dei dati. Ampliare la nostra conoscenza dei meccanismi patologici e la capacità di identificare gli individui indicati per terapie mirate migliorerebbe la gestione dei pazienti oltre a prevenire le complicanze e le riduzioni visive associate alla miopia.

Referimenti: 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>

Riconoscimenti:

Un elenco dei membri del comitato IMI, in particolare quelli che hanno partecipato al Resoconto IMI sulla genetica della miopia, e l'intero white paper possono essere trovati alla pagina <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Grazie a Nicole Liu per la sua assistenza professionale nella realizzazione di questo resoconto. I costi della pubblicazione delle sintesi cliniche è stato supportato dalle donazioni del Brien Holden Vision Institute di ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, HOYA, Théa, and Oculus.

Corrispondenza

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