

RESUMO CLÍNICO

IMI Relatório da Genética da 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**

INTRODUÇÃO

Este relatório detalha os achados genéticos atuais na miopia e as futuras direções nessa linha de pesquisa. Os fatores genéticos e ambientais podem governar o erro refrativo comum, especialmente a miopia. Com a introdução de grandes estudos de associação ampla do genoma (GWAS), a identificação de genes de erro de refração associados à miopia está florescendo.

PRINCIPAIS CONCLUSÕES

Erros de refração, incluindo miopia, são causados por uma interação complexa entre muitos fatores genéticos e ambientais (perto do trabalho, exposição ao ar livre). Já foram publicados quase 200 *loci* genéticos para erros de refração e miopia, que geralmente apresentam baixo risco, mas são genes comumente encontrados na população em geral. Os genes já identificados têm uma ampla variedade de funções e todas as camadas da retina parecem ser locais de expressão, com papéis na transmissão sináptica, adesão célula-célula, ligação celular-íon-cálcio, atividade do canal catiônico e componentes da matriz extracelular. Muitos são dependentes da luz e estão relacionados ao ciclo celular e às vias de crescimento. Uma meta-análise do GWAS confirmou uma cascata de sinalização retina-esclera dependente de luz para o desenvolvimento da miopia e marcou potenciais fatores moleculares patológicos.

Há oitenta anos, Sir Duke-Elder foi um dos primeiros a reconhecer uma “*tendência hereditária à miopia*” e estudos com gêmeos mostraram alta hereditariedade dos erros de refração (90%). Porém, há variações amplas em

alguns estudos familiares, com relatos tão baixos quanto 10%. Na população em geral, apenas 5% a 35% da variação nos erros de refração foi explicada pela genética. Pessoas com alto risco genético, com base nos “escores de risco poligênico” (risco determinado por todo os genes que contribuem para uma característica) podem ter até 40 vezes mais risco de miopia do que pessoas com baixo risco genético.

Recentemente, o Consórcio Internacional para Erros Refrativos e Miopia (CREAM) e a empresa de genômica pessoal *23andMe* identificaram muito mais variantes genéticas. Combinando as suas descobertas, as 161 variantes comuns identificadas para erros refrativos explicaram aproximadamente 8% da variação. Isso sugere ainda que o ambiente desempenha um papel fundamental no recente aumento epidêmico da prevalência da miopia.

Os estudos de interação genoma-ambiente-amplo (GEWIS) revelaram a interação gene-ambiente; aqueles que são altamente educados com uma alta carga genética pareciam ter um risco muito maior de miopia. Até o momento, há uma falta de fortes evidências para sugerir que o risco genético da miopia entre europeus e asiáticos é profundamente diferente, além de que o recente aumento global da prevalência de miopia é improvável devido a fatores genéticos isolados, embora o grau de miopia ainda possa estar sob controle genético.

A miopia secundária, aquela que pode acompanhar outras anormalidades sistêmicas ou oculares para as quais existe uma forte base genética, é geralmente monogênica (envolvidas ou controladas por um único gene). Muitos genes que causam formas sindrômicas de miopia (ainda) não foram implicados em formas comuns de miopia, apesar de alguma ligeira sobreposição.

O sequenciamento de exoma completo (WES), sequenciamento de genoma inteiro (WGS), randomização Mendeliana (RM) e epigenética também foram usadas para esclarecer ainda mais a genética da miopia.

CONCLUSÃO

A pesquisa sobre genética da miopia, epidemiologia genética e epigenética está crescendo e fornecendo uma riqueza de *insights* sobre novas moléculas envolvidas na gênese da miopia. Como a maior parte da variação fenotípica dos erros de refração ainda é inexplicável, estudos em larga escala serão necessários, utilizando uma cobertura mais profunda do genoma, adicionando os mais recentes avanços tecnológicos e populações de estudos com várias fontes (genômica ambiental e biologia de sistemas) para integrar todos os resultados através de grandes análises de dados. Expandir nosso conhecimento dos mecanismos patológicos e da capacidade de identificar indivíduos de risco para terapia direcionada melhoraria o gerenciamento do paciente e, finalmente, a prevenção da deficiência visual e das complicações da miopia.

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 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