

KLİNİK ÖZET

IMI Miyopi Genetik Raporu

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.

GİRİŞ

Bu rapor, miyopideki mevcut genetik bulguları ve gelecekteki araştırma yönlerini detaylandırmaktadır. Hem genetik hem de çevresel faktörler, özellikle miyopi olmak üzere sık görülen kırma kusurlarını yönetebilir. Geniş genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının (GWAS) çoğalmasıyla, miyopi ile ilişkili kırma kusuru genlerinin tanımlanması konusunda gelişmeler yaşanmaktadır.

ÖNEMLİ BULGULAR

Miyopi de dahil olmak üzere kırma kusurları, birçok ortak genetik faktör ve çevresel faktör (yakın çalışma, açık hava maruziyeti) arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklanır. Şu ana kadar kırma kusuru ve miyopi ile ilişkili olarak genel popülasyonda yaygın olarak bulunan ve çoğunlukla düşük risk taşıyan yaklaşık 200 genetik lokus yayınlanmıştır. Tanımlanan genlerin sinaptik iletim, hücre-hücre yapışması, kalsiyum iyonu bağlanması, katyon kanal aktivitesi ve hücre dışı matris yapısı gibi çok çeşitli bileşenlerde rolleri vardır ve tüm retina katmanlarında ekspresyonları gösterilmiştir. Genlerin birçoğu ışığa bağımlıdır ve hücre döngüsü ve büyüme yolları ile ilişkilidir. Bir GWAS meta analizi, miyopi gelişimi için ışığa bağlı olarak retinadan skleraya uzanan sinyal kaskadının varlığını doğruladı ve potansiyel olarak patolojik olabilecek moleküler sürücülerini belirledi.

Bir GWAS meta analizi, miyopi gelişimi için ışığa bağlı olarak retinadan skleraya uzanan sinyal kaskadının varlığını doğruladı ve potansiyel olarak patolojik olabilecek moleküler sürücülerini belirledi.

Bundan seksen yıl önce, Sir Duke-Elder “miyopiye kalıtsal bir eğilim” i ilk fark edenlerden biriydi ve ikiz çalışmaları kırma kusurunun kalıtsallığını %90 gibi yüksek oranlarda göstermekteydi, ancak bu sonuçlar diğer ailevi çalışmalardan büyük ölçüde farklı bulunmuş ve ilişkinin %10 gibi düşük çıktığı başka raporlar da bildirilmiştir. Genel popülasyonda, kırma kusurundaki varyasyonun sadece %5 ila %35'i kalıtımla açıklanmıştır. Poligenetik risk skorlarına (bir özelliğe katkıda bulunan tüm genler tarafından belirlenen risk) dayalı olarak tespit edilen yüksek genetik riske sahip kişiler, düşük genetik riske sahip insanlara göre 40 kat daha fazla miyopi riskine sahip olabilir.

Son zamanlarda, Uluslararası Kırma Kusuru ve Miyopi Konsorsiyumu (CREAM) ve kişisel genomik şirket 23andMe, daha birçok genetik varyant belirledi ve bulgularını birleştirerek, kırma kusuru için tanımlanan 161 ortak varyant, varyansın yaklaşık %8'ini açıkladı. Bu bulgular bize çevresel faktörün, miyopi prevalansındaki en son gözlenen salgın benzeri artışta anahtar bir rol oynadığını göstermektedir.

Genom-çevre arasında etkileşim çalışmaları (GEWIS) gen-çevre etkileşimini ortaya çıkardı; hem yüksek eğitilmiş olup hem de yüksek genetik yükü olanların miyopi riskinin çok daha yüksek olduğu görüldü. Bugüne kadar, Avrupalı topluluklar ile Asyalı topluluklar arasında miyopiye ait genetik riskin belirgin biçimde farklı olduğunu gösteren güçlü bir kanıt rastlanmadı. Son olarak, miyopi prevalansında gözlenen son küresel artışın genetik faktörlerden kaynaklanmadığı ancak mevcut miyopinin derecesinin hala genetik kontrole bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Güçlü bir genetik temeli olan ve sistemik veya oküler anormalliklere eşlik edebilen ikincil miyopiler genellikle monojeniktir (tek bir gen tarafından tutulur veya kontrol edilir). Miyopinin sendromik formlarına neden olan genlerin çoğu, hafif bir örtüşmeye rağmen (henüz) yaygın miyopi formlarında ima edilmemiştir.

Miyopi genetiğine daha fazla ışık tutmak için tüm ekzom dizileme (WES) ve tüm genom dizileme (WGS), Mendelian randomizasyon (MR) ve epigenetik metodları da kullanılmıştır.

SONUÇ

Miyopi genetiği, genetik epidemiyoloji ve epigenetik üzerine araştırmalar giderek artmakta ve miyopi oluşumunda yer alan yeni moleküller hakkında bize zengin bilgiler sağlamaktadır. Kırma kusurlarının fenotipik varyansının çoğu hala açıklanamadığından, tüm bulguları büyük veri analizi yoluyla bütünleştirmek için en yeni teknolojik gelişmeleri, çok kaynaklı çalışma popülasyonlarını, çevresel genomikleri ve sistem biyolojisini kullanarak genomun daha derinlemesine analizini de içeren daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Patolojik mekanizmalar hakkındaki bilgimizi artırmak ve hedefe yönelik tedavi için risk altındaki bireyleri belirleme becerimizi geliştirmek, bize hasta yönetimini geliştirme ve nihayetinde miyopi kaynaklı komplikasyonları önleme ve miyopiye bağlı görme kaybını engelleme olanağını taniyacaktır.

Kaynak: 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/article.aspx?articleid=2727314>.

Teşekkür

IMI komite üyelerinin bir listesi, özellikle IMI Miyopi Genetik Raporu ve teknik incelemenin kendisi <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html> adresinde bulunabilir. Bu özeteki profesyonel yardımı için Nicole Liu'ya teşekkür ederiz. Klinik özetin yayın maliyeti, Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon and Vision Impact Institute. başlıklarla desteklenmiştir.

İletişim

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