INTERNATIONAL MYOPIA INSTITUTE®

KLINISK SAMMANFATTNING

IMI Myopi och genetik

Monica Jong, PhD BOptom
Executive Director IMI
Brien Holden Vision Institute Sydney, Visiting Fellow School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia.

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

INTRODUKTION

Denna rapport beskriver aktuella resultat från genetiska studier om myopi och inriktning för framtida forskning. Både genetiska och miljömässiga faktorer kan reglera vanliga synfel, särskilt myopi. Introduktionen av genomtäckande associationsstudier (Genome-Wide Association Studies, GWAS) har identifierat ett antal av gener associerade med närsynthet.

VIKTIGA RESULTAT

Synfel, inklusive myopi, orsakas av ett komplext samspel mellan många vanliga genetiska faktorer och miljöfaktorer (närarbete, utomhusexponering). Nästan 200 genetiska loci har nu identifierats för synfel och myopi, som oftast har låg risk men är spridda i den allmänna befolkningen. De identifierade generna har en mängd olika funktioner, och alla retinala skikt tycks vara uttrycksställen med roller i synaptisk transmission, cell-cell adhesion, kalciumjonbindning, katjonkanalaktivitet och komponenter i extracellulär matrix. Många är ljusberoende och relaterade till cellcykel och tillväxtvägar. En GWAS meta-analys bekräftade en ljusberoende retina-till-sklera-signaleringskaskad för myopiutveckling och detekterade potentiella patologiska molekyler som driver myopiutveckling.

En GWAS meta-analys bekräftade en ljusberoende retina-till-sklera-signaleringskaskad för myopiutveckling och detekterade potentiella patologiska molekyler som driver myopiutveckling.

För åttio år sedan var Sir Duke-Elder en av de första som erkände en "ärftlig tendens till myopi" och tvillingstudier visar hög ärftlighet av synfel (90 %), men detta varierar mycket mellan olika familjestudier, med rapporter om så låga som 10 %. I den allmänna befolkningen förklarades endast 5 till 35 % av variationen i synfel av ärftlighetsfaktorer. Människor med hög genetisk risk, baserat på de polygenetiska riskbedömningarna (risk bestämd av alla gener som bidrar till en egenskap) kan ha upp till 40 gånger större risk för närsynthet än personer med låg genetisk risk.

©The International Myopia Institute 2019. Founded by BHVI.

Nyligen identifierade det internationella konsortiet för synfel och närsynthet (CREAM) samt det privatägda företaget för genomtestning, 23andMe, många fler genetiska varianter. De 161 vanliga varianter som identifierats för synfel förklarade ungefär 8% av variansen vid kombination av resultaten. Detta antyder vidare att miljön spelar en nyckelroll i den senaste epidemiomfattande ökningen i förekomsten av myopi.

Genom-miljöövergripande interaktionsstudier (Genome Environment Wide Interaction Studies, GEWIS) avslöjade en gen-miljöinteraktion, där högutbildade med hög genetisk belastning tycktes ha en betydligt större risk för myopi. Hittills saknas starka bevis som tyder på att den genetiska risken för myopi mellan européer och asiater skiljer sig. Det är osannolikt att genetiska faktorer orsakat den globala ökningen av myopi som skett på senare år, även om graden av närsynthet fortfarande kan vara genetiskt betingad.

Den sekundära myopin, som kan uppkomma sekundärt till systemiska eller okulära avvikelser för vilka det finns en stark genetisk bas, är i allmänhet monogena (involverade eller kontrollerade av en enda gen). De flesta gener som orsakar sekundär form av myopi har (ännu) inte varit inblandade i vanliga former av myopi, trots en viss överlappning.

Helexom-sekvensering (Whole-Exome Sequencing, WES) och helgenom-sekvensering (Whole-Genome Sequencing, WGS), Mendelian randomisering (MR) och epigenetik har också använts för att ytterligare utreda genetiken vid myopi.

KONKLUSION

Forskning om genetiken vid myopi, genetisk epidemiologi och epigenetik växer och ger en mängd insikter om nya molekyler som är involverade i orsakerna till myopi. Eftersom de flesta av den fenotypiska variationerna av synfel fortfarande är inkomplett utredd, krävs studier i större skala med djupare täckning av genomet, med hjälp den senaste innovativa tekniken, olika studiepopulationer från flera lokalisationer samt genomisk miljö och systembiologi för att integrera alla fynd via stora dataanalyser. Utökad kunskap om mekanismerna bakom patologiska faktorer och förmåga att identifiera risker hos individer för målinriktad behandling skulle förbättra patienthanteringen och, i slutändan, förebygga komplikationer och synskador från myopi.

Referens: 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

Tack till

En lista över IMI-kommittémedlemmarna för rapporten ”IMI myopi och genetik”, och white papers finns på https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html. Tack till Nicole Liu för hennes professionella hjälp i denna sammanfattning.
Publikationskostnaderna för den kliniska sammanfattningen stöds av donationer från Brien Holden Vision Institute, Carl Zeiss Vision, Coopervision, Essilor, Alcon och Vision Impact Institute.

Korrespondens

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
m.jong@bhvi.org
+612 9385 7516

©The International Myopia Institute 2019. Founded by BHVI.