

КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Международный Институт Миопии. Генетика

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

ВВЕДЕНИЕ

В этом отчете представлены актуальные результаты поисков роли генетического фактора в развитии миопии и дальнейшие направления исследований. Как генетические, так и факторы окружающей среды могут стать причиной возникновения рефракционной ошибки, особенно это касается близорукости. С появлением полногеномного поиска ассоциаций (**GWAS -genome-wide association studies, GWA study, GWAS**) — направление биологических (как правило, биомедицинских) исследований, связанных с исследованием ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками), распознавание генов рефракционной ошибки связанных с миопией вступили в период расцвета.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Рефракционные ошибки, в том числе близорукость, обусловлены сложным взаимодействием между многочисленными общими генетическими факторами и факторами окружающей среды (работа на близком расстоянии, время, проводимое на улице). В настоящее время описано около 200 генетических локусов для рефракционной ошибки и миопии, которые в основном связаны с низким риском и широко распространены в общей популяции. Опознанные гены имеют широкий спектр функций, и все слои сетчатки являются местом экспрессии, играя роль в передаче, клеточной адгезии, связывания ионов кальция, активности катионного канала и компонентов внеклеточного матрикса. Многие из них зависят от света и связаны с клеточным циклом и алгоритмами роста. Мета анализ GWAS подтвердил зависимый от света каскад передачи сигналов сетчатка-склера в развитии миопии и обозначил потенциальные патологические молекулярные факторы.

Восемьдесят лет назад, сэр Дьюк - Старший был одним из первых, кто признал «наследственную предрасположенность к близорукости», и исследования близнецов подтверждают высокую наследуемость рефракционной ошибки (90%), но это широко варьирует среди других семейных исследований, с отчетами вплоть до 10%. В общей популяции процент взаимосвязи рефракционной ошибки с наследственностью варьирует от 5% до 35%. Люди с высоким генетическим риском, основанные

на показателях полигенного риска (риск определяется всеми генами, которые способствуют проявлению признака), имеют риск развития близорукости в 40 раз выше, чем люди с низким генетическим риском.

Недавно, Международный Консорциум по исследованию рефракционной ошибки и миопии (CREAM-Consortium Consortium for Refractive Error And Myopia) и частная биотехнологическая компания 23and Me идентифицировали еще множество генетических вариаций. По результатам объединенных исследований, был идентифицирован 161 неспецифический вариант, связанный с рефракционной ошибкой. Полученные данные объяснили приблизительно 8% дисперсии. Этот факт подтверждает ключевую роль окружающей среды в недавнем эпидемическом характере роста распространенности миопии.

Исследования взаимодействия генома с окружающей средой (GEWIS) выявили взаимодействие ген-среда; у высокообразованных людей с отягощенной генетической нагрузкой, риск развития близорукости намного выше. На сегодняшний день нету достоверных доказательств, что генетический риск близорукости у европейцев и азиатов сильно различается. И хотя недавний глобальный рост распространенности миопии наврядли обусловлен генетическими факторами, степень миопии все же может быть под контролем генов. Вторичные миопии, сопутствующие системным или офтальмологическим заболеваниям с высокой генетической обусловленностью, обычно являются моногенными (охватываются или контролируются одним геном). Большинство генов, вызывающих синдромальные формы близорукости, (пока) не были причастны к распространенным формам близорукости, несмотря на наличие некоторых незначительных совпадений.

Полное секвенирование экзома (WES), как и полное секвенирование генома (WGS), Менделевская рандомизация (MR) и эпигенетика также использовались для прояснения роли генетики в возникновении близорукости.

ВЫВОД

Исследований в области генетики, генетической эпидемиологии и эпигенетики близорукости становится все больше и информация о новых молекулах, участвующих в генезе миопии постоянно обновляется. Поскольку большая часть фенотипического разнообразия рефракционной ошибки до сих пор не объяснена, требуются дополнительные масштабные исследования с более глубоким охватом генома, с использованием новейших технологических достижений, исследований с использованием множества источников, экологической геномики и системной биологии для интеграции всех результатов с помощью аналитики больших данных. Расширение наших знаний о патологических механизмах и способность выявлять подверженных риску лиц для целевой терапии могло бы привести к повышению качества ведения пациентов с прогрессирующей близорукостью и, предотвращению осложнений и зрительных нарушений вследствие миопии.

Ссылки: Tedja MS, Naarman 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>

Благодарность: Всем членам комитета Международного Института Миопии. Все документы Международного Института Миопии можно найти по адресу: <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Выражаем свою признательность Николь Лю за ее профессиональную помощь в подготовке документа. Финансовая поддержка публикации клинических рекомендаций осуществлена от пожертвований Института Брайена Холдена, Carl Zeiss Vision, Coopervision, Essilor, Alcon, and Vision Impact Institute.

Для корреспонденции:

Институт Брайена Холдена
Северное Крыло Строения Руперта Майерса, Баркер Стрит, строение 14
Университет Нового Южного Уэльса, UNSW NSW 2052
m.jong@bhvi.org
+612 9385 7516
Перевод Valeriya Forbes
Адаптация и редакция Катерина Шибалко