

(26)

# Wysoka rodzinna krótkowzroczność – wyzwanie dla współczesnej genetyki

## Familial high myopia – challenge of modern genetics

Joanna Adamiec, Maria Hanna Niżankowska

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Hanna Niżankowska

**Summary:** In this paper has been accomplished an estimation of contemporary achievement in molecular researches domain of pathology in familial high myopia. Clinical observations of monozygotic and dizygotic twins groups and also among family members with this type of myopia disclosing in following generations show, that it has inborn character. Nowadays, it has been identified three gene loci connected with heritage of this illness unit: 18p11.31, 12q21-31, 7q36. Above incontestable achievements do not interpret mechanism uprising this disease. Problem is still, to define the products planned by exchanged area of DNA, conditioning progress of high familial myopia.

**Słowa kluczowe:** wysoka rodzinna krótkowzroczność, choroba dziedziczna, locus, wada refrakcji.

**Key words:** familial high myopia, hereditary diseases, locus, refractive error.

Krótkowzroczność (miopia) to wada refrakcji, która wynika ze zbyt silnej mocy łamiącej układu optycznego oka w stosunku do długości osi gałki ocznej w jej wymiarze przednio-tylnym. O ile w krótkowzroczności niskiego stopnia, nieprzekraczającej -6,0 dioptrii (D), częściej odgrywa rolę pierwszy z czynników, tzn. nieprawidłowości strukturalne poszczególnych elementów układu optycznego oka przy prawidłowej długości osiowej gałki, to w przypadku tzw. wysokiej krótkowzroczności istotę stanowi progresywny wzrost wymiaru przednio-tylnego gałki.

Wysoka krótkowzroczność jest jednostką chorobową o charakterze degeneracyjnym i postępującym, w której optyczna wada refrakcji jest jedynie następstwem postępu procesu zwyrodnienia i stanowi tylko jeden z elementów charakteryzujących chorobę. Najbardziej istotne klinicznie są natomiast procesy zanikowe w obrębie naczyńki i siatkówki. One właśnie prowadzą do praktycznej lub całkowitej utraty wzroku, która następuje najczęściej w wyniku zwyrodnienia plamki, odwarstwienia siatkówki lub jaskry. Jakkolwiek wyżej wymienione zmiany rozwijają się z wiekiem, to jednak jakość życia tych osób, u których krótkowzroczność występuje we wczesnym dzieciństwie, już w tym okresie jest wyraźnie gorsza. Późniejsze, poważne powikłania choroby występujące często jeszcze w okresie aktywności zawodowej chorego są dalszym elementem pogarszającym wybitnie jakość życia.

W mechanizmie powstawania krótkowzroczności podkreśla się zarówno rolę czynników środowiskowych, jak i uwarunkowania genetyczne. Wśród przyczyn egzogennych, wynikających z codziennego trybu życia, szczególnie podkreśla się niekorzystny wpływ długotrwałej pracy wzrokowej z bliskiej odległości – np. czytania. Jednakże rozmaite próby wyeliminowania akomodacji u dzieci z krótkowzrocznością osiową – zarówno farmakologiczne, jak i optyczne – nie mają istotnego wpływu na jej wzrost (8). Ten fakt, jak również

rodzinne występowanie krótkowzroczności degeneracyjnej może świadczyć o dominującej roli czynnika genetycznego.

Sugestie dotyczące dziedzicznego uwarunkowania krótkowzroczności osiowej do końca lat 80. były oparte jedynie na obserwacjach zbliżonych wartości wad refrakcji u bliźniąt jedno- i dwujajowych. Rozważano zarówno możliwość typu dziedziczenia autosomalnego recesywnego, dominującego i mieszanego (5). Dopiero w ostatnim dziesięcioleciu stała się możliwa szczegółowa analiza roli czynników genetycznych w patogenezie krótkowzroczności. Zastosowanie nowoczesnych metod izolacji i identyfikacji zmutowanych odcinków DNA umożliwiło precyzyjne określenie genów odpowiedzialnych za nieprawidłowy wzrost osiowej gałki ocznej.

Wykorzystując możliwość oceny określonych elementów układu optycznego oka krótkowzrocznych bliźniąt jedno- i dwujajowych, ustalono, że u bliźniąt monozygotycznych (MZ), u których informacja genetyczna jest identyczna, stopień jej ekspresji może być modyfikowany przez czynniki środowiskowe. W związku z powyższym wykazano, że zakres wady jest w większym stopniu porównywalny u bliźniąt MZ (84%-86% przypadków) niż u bliźniąt dwuzygotycznych (DZ). Uwzględniając fakt, że druga grupa analizowanych bliźniąt ma około 50% wspólnego materiału genetycznego, zrozumiałe stają się wyniki badań zespołu Hammonda (1), wskazujące na zbieżność poziomu krótkowzroczności u tych osób na poziomie 40%.

Wyniki poczynionych obserwacji wskazują na przeważający udział czynnika genetycznego w patogenezie wysokiej krótkowzroczności. Powyższą zależność potwierdzono również w grupie rodzin obciążonych tą wadą z pokolenia na pokolenie. Na tej podstawie wysunięto hipotezę, że niska krótkowzroczność dziedziczona jest wielogenowo, z ekspresją i penetracją genów w znacznym stopniu zależnymi od współwystępujących uwarunkowań środowiskowych, nato-

miast wysoka krótkowzroczność degeneracyjna jest dziedziczona jednogenowo, autosomalnie dominująco (2).

Równocześnie Zadnik K. i wsp. (11) zwrócili uwagę na to, że potomstwo rodziców obarczonych wysoką krótkowzrocznością jest znacznie bardziej narażone na wystąpienie tej choroby (wada ujawnia się u ok. 11% badanych) niż dzieci rodziców, z których tylko jedno jest dotknięte tą chorobą (wada u 5% badanych). Zależność ta wyraża się występowaniem u tych dzieci przeciętnie głębszej komory przedniej i dłuższej komory ciała szklстого, co powoduje, że już jako noworodki są one mniej nadwzroczne niż te o prawidłowej budowie oka. Podobną regułę dziedziczenia ustalili w toku badań zespół pod kierownictwem Pacella (7). Stwierdzono 6,42-krotny wzrost ryzyka wystąpienia miopii u potomstwa dwojga rodziców obarczonych wadą w porównaniu z dziećmi zdrowych rodziców. Zauważyć również należy, że natężenie wady u dzieci najczęściej przewyższa wartości stwierdzane u rodziców, co najprawdopodobniej związane jest właśnie z dodatkowymi, niekorzystnymi uwarunkowaniami środowiskowymi (3).

Pacella i McLellan (7) w swoich badaniach dokumentują istotną zależność nasilenia wady od przedziału wiekowego jej powstania. Wczesne wystąpienie krótkowzroczności, szczególnie przed 10. rokiem życia, łączy się z większą progresją wady i większym upośledzeniem widzenia.

Wyniki szeregu obserwacji sugerują, że dodatkowy wpływ czynników środowiskowych, w tym głównie pracy z bliskiej odległości, może u dzieci z dziedzicznie występującą krótkowzrocznością zwiększyć stopień wady przez wzrost siły łamiącej układu optycznego, ale bez wpływu na wzrost osiowej gałki ocznej (11).

Przełomową datą w diagnostyce krótkowzroczności jest rok 1998. Wówczas w Ośrodku Uniwersyteckim Minnesota (USA) zespół prof. Younga (10) jako pierwszy na świecie zidentyfikował i zlokalizował gen, którego zmutowana postać determinuje powstanie wysokiej, rodzinnej krótkowzroczności. Badaniu poddano materiał genetyczny uzyskany z limfocytów krwi obwodowej pobranych od członków 8 rodzin objętych programem badawczym. Kryterium doboru stanowiło istnienie dwu lub więcej pokoleń obarczonych wadą powyżej -6,0 D oraz początek rozwoju choroby przed 12. rokiem życia.

Z wykorzystaniem znakowanych polimorficznych mikrosatelitarnych markerów przeprowadzono przesiew genomu każdego z pacjentów. Stosując znakowane fluoresceiną markery, wyizolowano odcinek helisy kwasu dezoksyrybonukleinowego odpowiadający ramieniu krótkiemu chromosomu 18. Przeprowadzone badania molekularne pozwoliły ustalić lokalizację genu odpowiedzialnego za postać wysokiej, dziedzicznej krótkowzroczności na poziomie 18p11.31 (MYP2).

Z analizy haplotypowej osób dotkniętych tą formą krótkowzroczności postępującej rozpoznano krytyczny region chromosomu 18., który ograniczony jest od strony telomerowej obszarem odpowiadającym markerowi D18S59, natomiast od strony centromerowej – markerowi D18S1138. Materiał genetyczny zlokalizowany na tym odcinku koduje m. in.: cyklazę adenylową, syntetazę tymidylową, fosfatazę tyrozyny, białkowy receptor dla fosfatazy tyrozynowej, jednostkę alfa nukleotydowego białka wiążącego guaminę, białko choroby Niemann-Pickc oraz jednostkę alfa lamininy (LAMA). Spośród wymienionych substancji właśnie LAMA jest biologicznie istotnym produktem jednego z genów 18p, które mogłoby się bezpośrednio wiązać z nadmiernym osiowym wzrostem gałki ocznej. LAMA jest bowiem częścią składową glikoproteiny będącej jednym z podstawo-

wych elementów struktury twardówki gałki.

W 1995 roku Marshall i wsp. (4), stosując nowoczesne techniki immunologiczne, wykazali obecność lamininy i jej lokalizację w mikrofibryllach twardówki. Typowe dla tego obszaru anatomicznego oka mikrofibrylle składają się z systemu elastycznych włókien, które nadają tkance elastycznej większą wytrzymałość na rozciąganie niż kolagen. Autorzy sugerują, iż laminina wiąże mikrofibrylle we włókna kolagenowe. W LAMA wykazano miejsce wiążące dla niektórych elementów pozakomórkowych macierzy, w tym dla kolagenu. Laminina jest również obecna w tkance w beleczkowaniu kąta przesączania, jak również we włóknach obwodkowych soczewki.

Równocześnie wykluczono w patogenezie wysokiej rodzinnej krótkowzroczności udział genów, których mutacje wiążą się z wystąpieniem analizowanej choroby degeneracyjnej oka jako składowej szerszego zespołu chorobowego. Są to mutacje na poziomie 1q21-q31 w jaskrze młodzieńczej lub 12q13.1-q13.3 i 6p21.3 w zespole Sticklera typ 1 i 2, a także 15q21.2 w zespole Marfana.

W 1998 roku Young i wsp. (9) wyodrębnili kolejne *locus*: 12q21-q23, w obrębie którego mutacje mogą wiązać się z wystąpieniem rodzinnej postaci krótkowzroczności degeneracyjnej. Powyższa lokalizacja zmian została ustalona jedynie w genomie członków rodziny obciążonej krótkowzrocznością patologiczną (kryteria doboru: >-6,0 D, początek choroby przed 12. rokiem życia), pochodzących z Niemiec i Włoch. U osób objętych programem badawczym nie występowały jaskra młodzieńcza ani choroby tkanki łącznej.

W badaniu okulistycznym określano wielkość wady refrakcji, długość osiowej gałki ocznej oraz wykonywano keratometrię rogówki. Zastosowano podobne jak podczas poprzednich badań metody izolacji i identyfikacji pobranego materiału genetycznego. Maksymalne LOD uzyskano przy obecności markerów D12S1706 i D12S327. Markery graniczne dla *locus* 12q21-q23 (MYP3) to D12S1684 i D12S1605. Interwał pomiędzy tymi markerami wynosi 30.1-CM. Takie wyniki potwierdzają heterogenność dziedziczenia wysokiej rodzinnej miopii.

Na wyróżnionym i wyodrębnionym odcinku ramienia długiego chromosomu 12. znajduje się informacja genetyczna związana ze strukturą i funkcją m. in. PASH, lumikan, dekorin, DSPG3 (dermatan sulfate proteoglycan). Szczególną rolę w patomechanizmie powstawania krótkowzroczności osiowej przypisuje się mutacjom genu kodującego PAH (*phenylalanine hydroxylase*).

Dekorina oraz lumikan należą do białek występujących w substancji pozakomórkowej wielu tkanek. Obie te substancje oddziałują na kolagen i zapobiegają wzrostowi średnicy jego włókienek. Obie struktury białkowe są również obecne w zrębie rogówki, a także w istocie śródmiąższowej serca, aorty, mięśni szkieletowych, skóry, krążków międzykręgowych.

DSPG3, kolejny śródmiąższowy proteoglikan, występuje w chrząstce, więzadłach oraz łożysku. Istnieje hipoteza, iż synteza włókienek twardówki może być zakłócona przez mutację genów kodujących wyżej opisane białka.

Identyfikacją nowych *loci* związanych z występowaniem zwyczajnej postaci krótkowzroczności zajął się także Naiglin wraz z zespołem (6). Programem badawczym ośrodka francuskiego zostały objęte 23 rodziny (21 francuskich oraz 2 algierskie), wśród których chociaż jedna osoba obciążona była wysoką, obustronną krótkowzrocznością. Używając metod izolacji i identyfikacji określonych obszarów genomu analogicznych do zespołu Younga, wykluczono u przedstawicieli badanych rodzin obecność *loci* wskazanych przez

badaczy z Minnesoty, tj. na ramieniu długim chromosomu 12. oraz ramieniu krótkim chromosomu 18. Wyizolowano natomiast odcinek DNA zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 7 (7q36), odpowiadający obszarowi o interwale 11.7 cM, począwszy od odcinka znakowanego przez D7S798 do końca telomerowego tego chromosomu. Przeprowadzona szczegółowa analiza wskazuje na autosomalny dominujący mechanizm dziedziczenia ze słabą penetracją genu. Niemniej jednak jedna z badanych rodzin wykazuje model dziedziczenia autosomalny recesywny. Niska penetracja dominujących alleli może sugerować dziedziczenie recesywne, czego nie można całkowicie wykluczyć u niektórych chorych na zwyrodniającą postać krótkowzroczności. Należy jednak pamiętać, iż na skutek niskiej penetracji genów dominujących rodowód dominujący może się prezentować jako recesywny.

Etiopatogeneza izolowanej wysokiej krótkowzroczności pozostaje nadal nieznana. Badania potwierdzają heterogenność procesów dziedziczenia tej postaci wady. Nie zidentyfikowano produktu kodowanego przez wyizolowany obszar chromosomu 7. Nie wykazano również genu, który mógłby łączyć „podejrzane” obszary chromosomu 7q, 12q i 18p. Zatem pomimo określenia trzech *loci* związanych z występowaniem wysokiej rodzinnej krótkowzroczności nadal nie udało się określić i wyizolować produktu bądź też produktów kodowanych przez obszary DNA zlokalizowane w obrębie 7q36, 12q21-23 oraz 18p11-31. Patomechanizm nadmiernego wzrostu osiowego gałki ocznej pozostaje więc wciąż zagadką. Badania genetyczne są kontynuowane, poszukiwania nadal trwają. Ponad wszelką wątpliwość identyfikacja genu i kodowanej przez niego substancji odpowiedzialnych za rozwój tej ciężkiej, nieuchronnie postępującej choroby degeneracyjnej przyczyni się do lepszego zrozumienia mechanizmów jej powstawania i otworzy być może drogę do poszukiwania skutecznych metod leczenia z wykorzystaniem inżynierii genetycznej.

**PIŚMIENNICTWO:** 1. Hammond Ch. J., Snieder H., Gilbert C. E., Spector T. D.: *Genes and environment in refractive error: the twin eye study*. IOVS, 2001, 42, 1232-1236. 2. Karen R.: *Myopia*. Br. J. Ophthalmol., 1998, 82, 1220. 3. Krause U. H., Rautakallio P. T., Koiranen M. J., Mottonen J. K.: *The development of myopia up to the age of twenty and a comparison of refraction in parents and children*. Arctic. Med. Res., 1993, 52 (4), 161-165. 4. Marshall G. E.: *Human scleral elastic system: an immunoelectron microscopic study*. Br. J. Ophthalmol., 1995, 79, 57-64. 5. Naiglin L., Clayton J., Gazagne C., Dallongeville F., Malecaze F., Calvas P.: *Familial high myopia: evidence of autosomal dominant mode of inheritance and genetic heterogeneity*. Ann. Genet., 1999, 42, 140-6. 6. Naiglin L., Gazagne C., Dallongeville F., Thalamas C., Idder A., Rascol O., Malecaze F., Calvas P.: *A genome wide scan for familial high myopia suggests a novel locus on chromosome 7q36*. J. Med. Genet., 2002, 39, 118-124. 7. Pacella R., Mc Lellan J., Grice K., Del Bono E. A., Wiggs J. L., Gwiazda J. E.: *Role of genetic factors in the etiology of juvenile-onset myopia based on a longitudinal study of refractive error*. Optom. Vis. Sci. 1999, 76 (6): 381-386. 8. Seang-Mei S., Shih-Yen E. C., Koh A., Tan D.: *Interventions to retard myopia progression in children*. Ophthalmology, 2002, 109, 3, 415-421. 9. Young T. L., Ronan S. M., Alvear A. B., Wildenberg S. C., Oetting W. S. et al.: *A second locus for familial high myopia maps to chromosome 12q*. Am. J. Hum. Genet., 1998, 63, 1419-1424. 10. Young T. L., Ronan S. M., Drahozal L. A., Wildenberg S. C., Alvear A. B. et al.: *Evidence that a locus for familial high myopia maps to chromosome 18p*. Am. J. Hum. Genet., 1998, 63, 109-119. 11. Zadnik K., Satariano W. A., Mutti D. O., Sholtz R. I., Adams A. J.: *The effect of parental history of myopia of children's eye size*. JAMA, 1994, 271 (17), 1323-1327.

Praca wpłynęła do Redakcji 30.07.2002 r. (135).

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

Joanna Adamiec  
Katedra i Klinika Okulistyki Akademii Medycznej  
we Wrocławiu  
ul. Chałubińskiego 2a  
50-368 Wrocław