

病理性近视遗传学研究

杨俊林¹, 吴晋晖²

作者单位:¹(200433)中国上海市,第二军医大学研究生管理大队;²(200433)中国上海市,第二军医大学附属长海医院眼科
作者简介:杨俊林,男,在读本科。
通讯作者:吴晋晖,男,主治医师,讲师,在读博士研究生,研究方向:眼外伤。wjh2042@yahoo.com.cn
收稿日期:2010-05-12 修回日期:2010-05-26

Research on genetics of pathological myopia

Jun-Lin Yang¹, Jin-Hui Wu²

¹Post-Graduate Administration Company, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Changhai Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Jin-Hui Wu. Department of Ophthalmology, Affiliated Changhai Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China. wjh2042@yahoo.com.cn
Received:2010-05-12 Accepted:2010-05-26

Abstract

• Myopia is generally considered to be resulted from both environmental and genetic factors. Moreover, the genesis of pathological myopia is highly relevant to genetic factors. The purpose of this paper is to summarize the results of its gene-related research.

• KEYWORDS: pathological myopia; genetics/gene; advancement

Yang JL, Wu JH. Research on genetics of pathological myopia. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(7):1341-1343

摘要

近视的发生通常认为是环境与遗传因素共同作用的结果。而病理性近视的发生,目前认为与遗传因素高度相关。我们就病理性近视基因方面的研究做一综述。

关键词:病理性近视;遗传学/基因;进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.07.034

杨俊林,吴晋晖.病理性近视遗传学研究.国际眼科杂志2010;10(7):1341-1343

0 引言

病理性近视,亦称高度近视或恶性近视,是指屈光度 > -6.00D,视力进行性下降,且多伴有眼轴延长和眼基质改变等并发症的致盲性眼病。病理性近视占近视人群的27%~33%,有明显的遗传倾向,存在种族差异^[1]。

近视的病因学研究,目前尚无肯定的结论,但仍以环境因素^[2]和遗传因素^[3]为主。遗传因素在近视中的作用已有流行病学证据,尤其是病理性近视。病理性近视可能

的遗传模式有性连锁隐性遗传(XR),常染色体隐性遗传(AR)和常染色体显性遗传(AD),并且有遗传异质性^[4-6]。

目前,通过全基因组扫描和连锁分析和DNA序列分析等分子生物学方法,已肯定的病理性近视基因位点主要有6个,包括MYP1, MYP2, MYP3, MYP4, MYP5和MYP11。此外,某些眼部及全身疾病与病理性近视有着密切关联,相关的基因定位也有初步进展。也有学者认为病理性近视是一种自身免疫性疾病。我们就此做一综述。

1 基因及其定位

1.1 MYP1 基因(XR) 1990年Schwartz等^[4]将MYP1基因定位在Xq28,与色盲基因及视网膜萎缩基因相连锁。2004年Young等对另两个丹麦裔家系进行研究并将两个家系的MYP1基因分别进一步定位在Xq28的34.4和6.8厘摩尔根(cM)的区域内,且发现色盲基因与近视等其他眼部异常基因不存在连锁。

1.2 Xq23-25(XR) Zhang等^[7]通过对一个X性连锁隐性遗传病理性近视的中国家系的研究,发现DXS1001和DXS8059的最大两点LOD值分别为2.75和2.29,最终该候选基因被定位在Xq23-q25上,间距25cM的区域(DXS1210-DXS8059),该位点和MYP1间至少相距16.66Mb。此外,该家系的色盲基因与病理性近视无连锁。

1.3 18p11.31(MYP2 基因) 1998年Young等^[8]应用全基因组扫描法对8个常染色体显性遗传的病理性近视家系进行基因的连锁和定位分析,最后通过LOD(优势对数评分)将MYP2基因定位在18p11.31 7.6cM的范围内(D18S118-D18S59)。2001年,Young等用TDT(transmission disequilibrium test 传递不平衡检验)将MYP2更精确地定位。他们发现18p11.31最接近D18S52,且位于D18S63和D18S52之间,间距为0.8cM。这为进一步在MYP2进行定位克隆和候选基因分析奠定了基础。

1.4 12q21-q23(MYP3 基因) 1998年Young等^[5]对1个德国-意大利族混血常染色体显性遗传的病理性近视大家系进行研究,应用连锁分析和全基因组扫描分析,发现常染色体上第2个病理性近视基因位点(MYP3),并将其定位于12q21-q23,在30.1cM的范围内(D12S1684-D12S1605)。重要的候选基因是定位在该区的与眼结构相关联的基因decorin和lumican,它们是表达在各种细胞外基质中小间隙蛋白多糖类中的蛋白质部分,与胶原相互作用限制纤维直径的增长。2001年张清炯等^[9]初步排除了decorin基因与病理性近视的相关性。2004年Young等再次对MYP3内的lumican和fibromodulin基因进行研究,证明lumican和fibromodulin基因不是和MYP3相关性病理性近视的致病基因。

1.5 7q36(MYP4 基因) Naiglin等^[10]研究了23个低外显率的AD病理性近视家系,全基因组扫描和连锁分析,最后通过LOD值分析将该候选基因定位于7q36,间距11.7cM的区域(D7S798到染色体端粒末端)。该区域有多个未经确认的转录子、开放阅读框mRNA和一些基因,但就其已知的功能而言,没有一个可作为候选基因。

表1 引起病理性近视的遗传疾病的基因定位

| 遗传病 | 基因定位 |
|-------------------|---|
| 青少年原发性开角型青光眼 | GLCIA 基因,位于 1q21-q31, D1S44-D1S218 之间的 8cM 范围内 |
| Stickler 综合征 | I 型:胶原 2A1 基因,位于 12q13-q13.1 II 型:Collagen11A2 基因,位于 6q21.3-q22.3 上 D6S276-D6S299 之间 |
| Marfan 综合征 | Fibrillin 基因,位于 15q21.1 |
| Marshall 综合征 | COL11A1 基因(编码 XI 型胶原纤维),位于 1p21 |
| Knobloch 综合征 | COL6-A1 基因,位于 21q22.3 约 4.3cM 的范围内 |
| Smith-Magenis 综合征 | FLI, KIR2.2V, ZNF179, HUGLI, RNU3 等,位于 17p11.2 上 2~5Mb 的范围 |

1.6 17q21-q22 (MYP5 基因) 2003 年 Paluru 等^[11]研究了 1 个英国-加拿大 AD 病理性近视大家系,发现 MYP5 (17q21 ~ q22) 关键区域定位于遗传标记 D17S787 和 D17S1811 之间,间距为 7.71cM。其 LOD 值为 3.17。此研究中针对性的对位于该区域内的 COL1A1 和 CHAD 基因进行分析,发现细胞外基质蛋白 COL1A1 和 chondroadher(CHAD)基因编码区内并未出现与病理性近视相关的突变。对该区域内的其他基因的筛选工作正在进一步的研究中。

1.7 2q37.1 Paluru 等^[12]通过对一个 AD 病理性近视美国大家系的分析,发现标记 D2S2344 的最大多点 LOD 值为 4.75,并且在 D2S2344 和 D2S2348 间有连锁,最终将该候选基因定位于 2q37.1,间距 2.22cM 的区域内(D2S1279 ~ D2S2205)。该区域有八个调节或结构基因,四个假设基因和一个 cDNA 克隆,其中 S-Antigen(视紫红质抑制蛋白, SAG)和二酰基甘油激酶 8(DGK8)在生物学上与近视相关,并在人视网膜上有表达。SAG 编码一个主要的可溶性光感受器蛋白,参与光敏化转导级联反应的脱敏化作用,该基因的突变与一种罕见的常染色体隐性遗传夜盲症 Oguchi 病有关。但两基因编码区的 DNA 测序未发现与近视相关的突变。

1.8 4q22-q27 (MYP11 基因) 2005 年 Zhang 等^[13]将其定位于 4q22-q27。其关键区域定位于遗传标记 D4S1578 和 D4S1612 之间,间距为 20.4cM,其 LOD 值为 3.61。

1.9 其他 有学者提出,TGFβ 基因 10 号密码子的多态性可促成病理性近视的遗传倾向。也有学者报道肝细胞生长因子(HGF)可能是中国汉族人群病理性近视相关的潜在基因^[14]。

尽管有不少候选基因位点已被提出,但上述候选基因的发现,均是基于小部分家系的研究,而在其他家系中连锁关系的重复性较差。Farbrother 等^[15]对 51 个英国 AD 高度近视家系的研究结果发现:位于 12q 的 MYP3 基因位点有连锁,位于 17q 的位点有弱的连锁,无证据表明 18p 的 MYP2, COL2A1, COL11A1 和 FBN1 基因存在连锁,提示位于 12q 的 MYP3 基因位点可能是英国约 25% AD 高度近视的致病基因,但位于 18p 和 17q 的基因不是英国常见的致病基因,同时还可能存在导致英国人高度近视的其他基因位点。再如,Liang 等^[16]通过病例对照研究排除了 MMP3 和 TIMP1 基因作为中国台湾年轻人病理性近视的候选基因。表明这些位点可能只与发生病理性近视的小部分人群有关,而在另一部分人群中并不适用。遗传异质性非常明显。

2 继发改变

某些全身疾病与病理性近视有着密切关联。这些疾病通常是由基因改变导致某种蛋白合成障碍,进而引起全

身疾病,而病理性近视仅是其在眼部的表现。现将对可引起病理性近视的遗传疾病的基因定位的研究结果总结(表 1)。

3 自身免疫学说

此外,有学者认为病理性近视是一种自身免疫性疾病。Wang 等^[17]发现病理性近视与 HLA 抗原的 B15 抗原呈负相关,与 HLA B8 呈正相关。李寿玲等^[18]发现 HLA-DQB1 基因中的 0301 等位基因与病理性近视有明显的相关性,也提示自身免疫在病理性近视发病中可能起一定作用。由于致病胶原基因的表达,导致生长期巩膜胶原代谢的紊乱,表现出病理性近视眼的巩膜异常。病理性近视眼巩膜胶原的改变与破坏与自体免疫反应也有关。Lazuk 等^[19]发现在各种类型近视眼患者的血清中,50% ~ 70% 存在自身胶原抗体,说明病理性近视眼的发病机理中有胶原自体免疫反应存在。

4 治疗现状及展望

现阶段可行的干预方法主要是通过控制眼轴变长来减缓近视度数的进行性加深^[20]。可能有效的药物有毒草碱拮抗剂哌仑西平^[21],多巴胺及其激活剂。手术治疗以准分子激光手术较为常见,后巩膜加固术被认为能一定程度上提高术后视力或保持屈光度稳定,眼轴增长趋于缓慢^[22]。

近视致病基因领域的研究已取得一些突破性成果,但基因治疗目前正处于实验阶段,仍存在许多悬而未决的问题,譬如:环境因素是否对基因表达产生作用以及如何起作用;病理性近视致病基因的定位及克隆工作尚未完成;病理性近视致病基因的突变、表达及调控尚不清楚;如何将多种因素串联起来综合分析来进一步解释病理性近视的发生机制等。随着分子生物学的发展及研究的深入,人们对病理性近视基因的定位、突变、功能、表达和调节等会有更深的认识,从而进一步揭示病理性近视的发病机制和遗传特性,为有效地预防和治疗病理性近视开拓新的途径。

参考文献

- 1 Young TL, Ronan SM, Drahozal LA, et al. Evidence That a Locus for Familial High Myopia Maps to Chromosome 18p. *Am J Hum Genet*1998; 63(1):109-119
- 2 Schaeffel F. Local changes in eye growth induced by imposed local refractive error despite active accommodation. *Vision Res*1997; 37(6): 659-668
- 3 Rose KA, Morgan IG, Smith W, et al. High heritability of myopia does not preclude rapid changes in prevalence. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30(3):168-172
- 4 Schwartz M, Haim M, Skarshoim D. X-linked myopia; Bornholm eye disease-linkage to DNA markers on the distal part of Xq. *Clin Genet* 1990;38(4):281-286
- 5 Young TL, Ronan SM, Alvear AB, et al. A second locus for familial

high myopia maps to chromosome 12q. *Am J Hum Genet*1998;63(5):1419-1424

6 Young TL, AtwoodLD, RonanSM, *et al.* Further refinement of the MYP2 locus for autosomal dominant high myopia by linkage disequilibrium analysis. *Ophthalmic Genet*2001;22(2):69-75

7 Zhang Q, Guo X, Xiao X, *et al.* Novel locus for X linked recessive high myopia maps to Xq23-q25 but outside MYP1. *J Med Genet*2006;43(5):20

8 Young TL, Ronan SM, Drahozal LA, *et al.* Evidence that a locus for familial high myopia maps to chromosome 18p. *Am J Hum Genet*1998;63(1):109-119

9 张清炯,易军晖,郭向明,等.90例高度近视先证者中核心蛋白聚糖基因突变筛查.中华医学遗传学杂志 2001(4):327-328

10 Naiglin L, Cazagne C, Dallongeville F, *et al.* A genome wide scan for familial high myopia suggests a novel locus on chromosome 7q36. *J Med Genet*2002;39:118-124

11 Paluru P, Ronan SM, Heon E, *et al.* New locus for autosomal dominant high myopia maps to the long arm of chromosome 17. *Invest Ophthalmol Vis Sci*2003, 44:1830-1836

12 Paluru PC, Nallasamy S, Devoto M, *et al.* Identification of a novel locus on 2q for autosomal dominant high-grade myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2300-2307

13 Zhang Q, Guo X, Xiao X, *et al.* A new locus for autosomal dominant

high myopia maps to 4q22-q27 between D4S1578 and D4S1612. *Mol Vis* 2005;11:554-560

14 Lin H J, Wan L, Tsai Y, *et al.* The TGF beta 1 gene codon 10 polymorphism contributes to the genetic predisposition to high myopia. *Mol Vis*2006;12:698-703

15 Farbrother JE, Kirov G, Owen MJ, *et al.* Linkage analysis of the genetic loci for high myopia on 18p, 12q and 17q in 51 U. K. families. *Invest Ophthalmol Vis Sci*2004;45:2879-2885

16 Liang CL, Wang HS, Hung KS, *et al.* Evaluation of MMP3 and TIMP1 as candidate genes for high myopia in young Taiwanese men. *Am J Ophthalmol*2006;142(3):518-520

17 Wang RF, Chu RY, Guo BK. HLA-A,B antigens and the relation between high myopia and high myopia with glaucoma. *Chin Med J*1986;99:775-776

18 李寿玲,陈逊,褚仁远,等.病理性近视与HLA-DQB1基因关联的家系研究.眼科新进展 2001;21(2):78-80

19 Lazuk AV, Slepova OS. Study of immune reactions to collagen in patients with myopia. *Vestn Oftalmol*1995;111(2):14-16

20 刘乔.后巩膜加固术远期效果观察.眼视光学杂志 1999;1(2):83-85

21 戴淑真,曾骏文,王丽娅.仑西平对鸡形觉剥夺性近视的疗效及作用机制.中华眼科杂志 2006;2(1):42-47

22 唐建明,刘南琳,吴乃川.后巩膜加固术治疗病理性近视的临床体会.临床眼科杂志 2006;14(4):324-326