

نقش ژنتیک در نزدیک بینی

*رامش رنجبار، رامین شکرپور^۱

۱. گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی، اصفهان، ایران

* پست الکترونیک مسئول مکاتبات: Ranjbar.Ramesh@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: نزدیک بینی یکی از عیوب انکساری است، که موجب تاری دید در مشاهده اجسام دور می شود. این اختلال شایع ترین اختلال چشمی انسان در جهان و یک مشکل قابل توجه در بهداشت عمومی است، زیرا با افزایش خطر از دست دادن بینایی همراه است. در این مطالعه به بررسی موردی این بیماری و نقش ژنتیک در این اختلال می پردازیم.

روش بررسی: این پژوهش یک مطالعه مروری است و در این پژوهش از بانک های اطلاعاتی ایرانی و خارجی همچون NCBI, PUBMED و ... برای جمع آوری اطلاعات استفاده شده است.

یافته ها: براساس یافته های به دست آمده بسیاری از ژن هایی که با عیوب انکساری چشم انسان ارتباط دارند می توانند در شبکه های بیولوژیکی مشترک قرار گیرند. بزرگترین مجموعه ای این ژن ها در رشد بافت همبند و سازمان دهی مجدد ماتریکس خارج سلولی نقش دارد. این گروه شامل ژن هایی است که متالوپروتئینازهای ماتریس، فاکتورهای رشد و گیرنده های فاکتور رشد و کلاژن ها را کد می کنند.

نتیجه گیری: طبق مقالات بررسی شده و مستندات به دست آمده و با توجه به مطالعات وراثت پذیری، ثابت شده است نزدیک بینی معمولاً به صورت غالب به ارث می رسد. افراد مبتلا به نزدیک بینی شدید با خطر از دست دادن بینایی همراه با سایر مشکلات جدی چشم روبرو هستند؛ بنابراین خانواده هایی با سابقه نزدیک بینی شدید باید تحت بررسی های ژنتیکی جهت بررسی میزان احتمال ابتلاء جنین به این اختلال قرار گیرند.

کلمات کلیدی: نزدیک بینی، بیان ژن، عیوب انکساری

مجله تحقیقات

ژنتیک پزشکی

سال : ۱۴۰۰ - شماره : ۱

مجله تحقیقات ژنتیک پزشکی

Medical Genetic Research



www.mgr.ir



The Role of Genetics in Myopia

*Ramesh Ranjbar¹, Ramin Shokripour¹

1. Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Ashrafi University of Isfahan, Isfahan, Iran.

* Correspondence E-mail: Ranjbar.Ramesh@gmail.com

Abstract

Background and objective: Nearsightedness (Myopia) is one of the problems caused by refractive errors of the eye, which causes blurred vision when looking at distant objects. This disorder can be considered one of the most common human eye disorders and public health that can even lead to vision loss. In this study, we will examine the role of genetics in causing this disorder.

Method: This research is a review study and Iranian and foreign databases such as PUBMED, NCBI, etc. have been used to collect information in this research.

Results: Many of the genes that cause refractive errors in the eye can be grouped in one group. The largest set of these genes plays a key role in the growth of connective tissue and the reorganization of the extracellular matrix. This set includes genes that encode matrix metalloproteinases, growth factors and growth factor receptors, and collagens.

Conclusion: According to the reviewed articles and the obtained documents, Inheritance studies have shown that myopia is a common inherited disease. People with severe myopia are mostly at risk for vision loss and other eye problems. Therefore, families with a history of myopia should undergo genetic testing to assess their likelihood of developing the disorder.

Key words: Myopia, gene expression, Refractive errors

مقدمه

ماکولا که قسمت مرکزی شبکه‌ی آسیب دیده و منجر به از دست دادن بینایی می‌شود قرار می‌گیرند [۱, ۲].

نزدیک بینی اطفال یکی از نگرانی‌های بهداشت عمومی است که کودکان خردسال را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد و با بسیاری از بیماری‌های چشم همراه است.

طبق مطالعات، کودکان با یک والد نزدیک بین ۲/۹۱ برابر بیشتر احتمال دارد که نزدیک بینی داشته باشند در حالی که در آن‌هایی که هر دو والد نزدیک بین هستند ۷/۷۹ برابر خطر افزایش دارد [۱, ۲].

نزدیک بینی پاتولوژیک یا درجه بالا معمولاً در دوره‌ی پری ناتال شروع به تکوین می‌کند و از آن‌جا که چشم به رشد خود ادامه می‌دهد به طور معمول تا بیست سالگی پیشرفت می‌کند [۱, ۲].

مطالعات نشان می‌دهد که میزان کلاژن و اسید هیالورونیک در زجاجیه بیماران مبتلا به نزدیک بینی در مقایسه با چشم‌های غیر نزدیک بین به طور قابل توجهی کمتر است و این نشان می‌دهد که چشم‌های نزدیک بین در مقایسه با چشم‌های غیر نزدیک بین تحت تأثیر روند تخریب قرار می‌گیرند. علاوه بر این حجم حفره‌ی زجاجیه در چشم‌های بسیار نزدیک بین یا دچار نزدیک بینی شدید افزایش می‌یابد که تخریب زجاجیه و سوراخ‌های ماکولا را توضیح می‌دهد، که با وجود این حفره‌ها بیماران در صورت عدم درمان جراحی دچار کاهش شدید بینایی و در نهایت جدا شدگی شبکه‌ی می‌شوند [۱, ۲]

عیوب انکساری به عنوان یکی از مهمترین دلایل نقص بینایی شناخته شده است و افراد را در هر سن، نژاد، جنسیت و قومیتی تحت تأثیر قرار می‌دهد. عیوب انکساری زمانی رخ می‌دهد که چشم در تمرکز صحیح پرتوهای نور از یک جسم بر روی صفحه‌ی شبکه‌ی دچار نارسایی شود، در نتیجه تصویر حاصل تار بوده و برای مشاهده‌ی واضح اصلاح انکساری لازم است [۱, ۲]. عیوب انکساری چشم را می‌توان به دوربینی، نزدیک بینی و آستیگماتیسم تقسیم کرد. عیوب انکساری قابل پیشگیری نیستند و اختلال بینایی ناشی از عیوب انکساری اصلاح نشده می‌تواند عواقب بسیار جدی از جمله نابینایی بر جای بگذارد [۱, ۲]. نزدیک بینی به دلیل زیاد بودن تحدب قرنیه چشم که منجر می‌شود نقطه کانونی عدسی روی شبکه‌ی قرار نگیرد ایجاد می‌شود و موجب تاری دید در مشاهده‌ی اجسام دور می‌شود. این اختلال بینایی یک فنوتیپ پیچیده است که تحت تأثیر عوامل محیطی و ژنتیکی قرار دارد. طبق مطالعات وراثت‌پذیری ثابت شده است که این بیماری معمولاً به صورت غالب به ارث می‌رسد [۱, ۲]. نزدیک بینی شدید یکی از دلایل اصلی نابینایی است و افراد مبتلا به این اختلال در معرض خطرات بیشتری برای سایر مشکلات جدی چشم از جمله: ۱- لکه‌های ابری آب مروارید که در داخل عدسی چشم ایجاد و منجر به آب مروارید زودرس در فرد می‌شود ۲- مایع گلوکوم که در داخل چشم جمع می‌شود و در صورت عدم درمان بینایی را تهدید می‌کند ۳- جدا شدگی شبکه‌ی که می‌تواند باعث کاهش بینایی شود و تخریب

جدول ۱. ژن‌های دخیل در نزدیک بینی

منبع	عملکرد	کروموزوم	لوکوس (جایگاه های کروموزومی)
------	--------	----------	------------------------------

<i>ACTC1</i>	15q	در شبکه بیان می شود پروتئین رمزگذاری شده این ژن متعلق به خانواده اکتین است. آلفا اکتین در بافت های عضلانی یافت می شود و یکی از ترکیبات اصلی دستگاه انقباضی است.	۹
<i>ADAMTS10</i>	19p	پروتئازهایی هستند که نقش مهمی در سازمان بافت همبند مهاجرت سلول و رشد نقش دارند جهش های هموزیگوت در این دو ژن موجب نزدیک بینی می شود.	۱۰
<i>ADAMTS17</i>	15q		
<i>ADORA2A</i>	22q	گیرنده های آدنوزین در سراسر بدن یافت می شوند مشخص شده است که انتاگونیست های گیرنده آدنوزین مانند ۷-متیل گزانتین روند نزدیک بینی را در انسان و مدل های حیوانی کاهش می دهد.	۱۱
<i>ARMS2</i>	10q	جهش در این ژن موجب تخریب ماکولا می شود این بیماری در درجه اول قسمت مرکزی شبکه چشم انسان که ماکولا نامیده می شود را مختل می کند و در نتیجه باعث کاهش تدریجی نزدیک بینی می شود.	۱۲
<i>COL1A1</i>	17q	کلاژن پروتئینی است که بسیاری از بافت های بدن از جمله صلبیه، غضروف و استخوان را تقویت و پشتیبانی می کند. این کلاژن کره چشم (زجاجیه)، گوش داخلی و قسمت مرکزی دیسک ها را در بین مهره های ستون فقرات پر می کند.	۴
<i>COL2A2</i>	12q		
<i>PAX6</i>	11p	این ژن در سیستم عصبی در حال رشد چشم بیان می شود.	
<i>BFSP2</i>	3q	جهش در این ژن موجب آب مروارید مادرزادی نیز می گردد.	۱۳

۲. نزدیک بینی را می توان به عنوان نزدیک بینی غیر سندرومیک (نزدیک بینی اولیه) و سندرومیک (ثانویه) دسته بندی کرد که نزدیک بینی سندرومیک می تواند همراه با سایر ناهنجاری های سیستمیک یا چشمی باشد این سندروم ها طیف گسترده ای از تظاهرات بالینی را دارند در بین این اختلالات بسیاری از سندروم های عقب ماندگی ذهنی نیز وجود دارد، که در جدول شماره ۲ و ۳ به چند مورد از این سندروم های ذهنی و چشمی مرتبط با نزدیک بینی ثانویه پرداخته شده است.

با توجه به خطرات ناشی از نزدیک بینی شدید که خصوصاً بینایی افراد را تحت تأثیر قرار می دهد شناسایی ژن های دخیل در نزدیک بینی چشم ممکن است به توسعه ژن درمانی و در آینده به بهبود وضعیت چشم کمک کند. در جدول ۱ تعدادی از مهمترین ژن های دخیل در نزدیک بینی آورده شده است. همچنین نزدیک بینی با نازک شدن صلبیه همراه است. صلبیه انسان از یک لایه واحد از بافت همبند فیبری با فیبروبلاست و میوفیبروبلاست در یک ماتریس اسکالر خارج سلولی کلاژنی تشکیل شده است [۱].

جدول ۲. سندروم های سیستمیک مرتبط با نزدیک بینی ثانویه

منبع	فنوتیپ چشمی غیر از نزدیک بینی	ژن	سندرم‌های مرتبط با نزدیک بینی و فنوتیپ چشمی همراه با آن
۱۵ و ۱۴	دوربینی، آستیگماتیسم، هیپوپدیگمنتاسیون چشمی	<i>UBE3A</i>	سندروم انجلمن
	آب مروارید، ناهنجاری‌های اتاق قدامی	<i>JAG1</i>	سندروم الاگیل
	آب مروارید، تیرگی لنز، فرسایش قرنیه	<i>COL4A5, COL4A3</i>	سندروم الپورت
	دیستروفی شبکیه	<i>IFT122</i>	دیسپلازی کرانیکتودودرمال

جدول ۳. سندروم‌های چشمی مرتبط با نزدیک بینی ثانویه

منبع	علائم بیماری	ژن	سندروم چشمی
۱۶ و ۱۷	به این بیماری آلبنیسم چشمی نیز گفته می‌شود و نوعی کوری مادرزادی شبانه است.	<i>GPR143</i>	Aland Island eye disease
۱۸	این بیماری اتوزوم مغلوب است و با کاهش قدرت بینایی و افزایش حساسیت به نور همراه است.	<i>CNGB3</i>	Achromatopsia
۱۹	این افراد مشکل شب‌کوری و کاهش قدرت بینایی و رنگ‌ها را تجربه می‌کنند.	<i>CYP4V2</i>	Bietti crystalline corneoretinal dystrophy

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات لی و همکارانش در سال ۲۰۱۷ و طبق نتایج معاینات نزدیک بینی بر روی ۲۸۸۸ کودک چینی مشخص شده است که شیوع نزدیک بینی با تعداد والدین نزدیک بین از نظر آماری به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و این به این معنا است که کودکانی

طبق مستندات به دست آمده و مطالعات وراثت‌پذیری ثابت شده است که عوامل ژنتیکی در نزدیک بینی مؤثراند و ژن‌های مربوط به نزدیک بینی شامل بیش از ۷۰ جایگاه ژنتیکی است [۱، ۲]. طبق

نابینایی در جهان نامبرده شده، اقدامات لازم جهت جلوگیری از نزدیک‌بینی پاتالوژیک را تأیید می‌کند [۱، ۲].

پیشنهادات

از آن جایی که شناسایی ژن‌های دخیل در نزدیک‌بینی چشم ممکن است در آینده به توسعه‌ی ژن‌درمانی و بهبود عملکرد وضعیت چشم کمک کنند حائز اهمیت است که مطالعات در ارتباط با نزدیک‌بینی و ژن‌های دخیل در این اختلال بینایی بیشتر صورت گرفته و این مسئله بسیار جدی انگاشته شود.

که والدین نزدیک بین دارند بیشتر از کودکانی که والدین نزدیک-بین ندارند شانس ابتلا به نزدیک‌بینی را دارند [۱، ۲]. همچنین طبق مطالعاتی که در سال ۲۰۱۹ توسط اسزرتوسکا و همکاران بر روی مدل حیوانی (موش) صورت گرفت و با جهش در ژن *ZFP6644* به طور تجربی نشان دادند که جهش در این ژن موجب نزدیک‌بینی با فنوتیپی شدید می‌شود [۱، ۲]. از آن جایی که افراد مبتلا به نزدیک‌بینی شدید در معرض خطرات بیشتری برای سایر مشکلات جدی چشم از جمله آب مروارید زودرس، گلوکوم، جدا شدن شبکیه و تخریب ماکولا هستند و خطرات از دست دادن بینایی در نزدیک‌بینی به قدری زیاد است که ششمین علت اصلی

منابع

۳. Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clin Genet.* 2011 Apr;79(4):301-20. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01592.x. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21155761; PMCID: PMC3058260.
۴. Yu L, Li ZK, Gao JR, Liu JR, Xu CT. Epidemiology, genetics and treatments for myopia. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(6):658-69. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.06.17. Epub 2011 Dec 18. PMID: 22553740; PMCID: PMC3340784.
۵. Pugazhendhi S, Ambati B, Hunter AA. Pathogenesis and Prevention of Worsening Axial Elongation in Pathological Myopia. *Clin Ophthalmol.* 2020 Mar 18;14:853-873. doi: 10.2147/OPTH.S241435. PMID: 32256044; PMCID: PMC7092688.
۶. Young TL. Molecular genetics of human myopia: an update. *Optom Vis Sci.* 2009 Jan;86(1):E8-

۱. Gomez-Salazar F, Campos-Romero A, Gomez-Campaña H, Cruz-Zamudio C, Chaidez-Felix M, Leon-Sicairos N, Velazquez-Roman J, Flores-Villaseñor H, Muro-Amador S, Guadron-Llanos AM, Martinez-Garcia JJ, Murillo-Llanes J, Sanchez-Cuen J, Llausas-Vargas A, Alapizco-Castro G, Irineo-Cabrales A, Graue-Hernandez E, Ramirez-Luquin T, Canizalez-Roman A. Refractive errors among children, adolescents and adults attending eye clinics in Mexico. *Int J Ophthalmol.* 2017 May 18;10(5):796-802. doi: 10.18240/ijo.2017.05.23. PMID: 28546940; PMCID: PMC5437471
۲. Schiefer U, Kraus C, Baumbach P, Ungewiß J, Michels R. Refractive errors. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Oct 14;113(41):693-702. doi: 10.3238/arztebl.2016.0693. PMID: 27839543; PMCID: PMC5143802.

- 2018 Sep;174:40-50. doi: 10.1016/j.exer.2018.05.020. Epub 2018 May 21. PMID: 29792846; PMCID: PMC6110972.
- Chakravarthy U, McKay GJ, de Jong PT, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Vingerling JR, Vioque J, Young IS, Sofat R, Hingorani AD, Fletcher AE. ARMS2 increases the risk of early and late age-related macular degeneration in the European Eye Study. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120(2):342-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.08.004. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23098369.
- Ma X, Li FF, Wang SZ, Gao C, Zhang M, Zhu SQ. A new mutation in BFSP2 (G1091A) causes autosomal dominant congenital lamellar cataracts. *Mol Vis*. 2008;14:1906-11. Epub 2008 Oct 24. PMID: 18958306; PMCID: PMC2573734.
- Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, Kaprio J, Mackey DA, Guggenheim JA, Hammond CJ, Verhoeven VJM, Klaver CCW; CREAM Consortium. IMI - Myopia Genetics Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Feb 28;60(3):M89-M105. doi: 10.1167/iovs.18-25965. PMID: 30817828; PMCID: PMC6892384.
- Tedja M.S., Haarman A.E.G., Meester-Smoor M.A., Verhoeven V.J.M., Klaver C.C.W., MacGregor S. (2020) The Genetics of Myopia. In: Ang M., Wong T. (eds) *Updates on Myopia*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8491-2_5
- Naruto T, Okamoto N, Masuda K, Endo T, Hatsukawa Y, Kohmoto T, Imoto I. Deep E22. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181940655. PMID: 19104467; PMCID: PMC3718050.
- Saw SM. How blinding is pathological myopia? *Br J Ophthalmol*. 2006 May;90(5):525-6. doi: 10.1136/bjo.2005.087999. PMID: 16622078; PMCID: PMC1857043.
- Kloss BA, Tompson SW, Whisenhunt KN, Quow KL, Huang SJ, Pavelec DM, Rosenberg T, Young TL. Exome Sequence Analysis of 14 Families With High Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Apr 1;58(4):1982-1990. doi: 10.1167/iovs.16-20883. PMID: 28384719; PMCID: PMC5382835.
- raf Yusuf Rangrez, Lucia Kilian, Katharina Stiebeling, Sven Dittmann, Pankaj Yadav, Eric Schulze-Bahr, Norbert Frey, Derk Frank, Data on the role of cardiac α -actin (ACTC1) gene mutations on SRF-signaling, Data in Brief, Volume 28, 2020, 105071, ISSN 23523409, <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.105071>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352340919314271>).
- Morales J, Al-Sharif L, Khalil DS, Shinwari JM, Bavi P, Al-Mahrouqi RA, Al-Rajhi A, Alkuraya Tassan N. Homozygous FS, Meyer BF, Al mutations in ADAMTS10 and ADAMTS17 cause lenticular myopia, ectopia lentis, glaucoma, spherophakia, and short stature. *Am J Hum Genet*. 2009 Nov;85(5):558-68. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.011. PMID: 19836009; PMCID: PMC2775842.
- Beach KM, Hung LF, Arumugam B, Smith EL 3rd, Ostrin LA. Adenosine receptor distribution in Rhesus monkey ocular tissue. *Exp Eye Res*.

human disease phenotype. *Cell Biosci* 9, 21 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0280-4>

Cooper J, Tkatchenko AV. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye Contact Lens*. 2018 Jul;44(4):231-247. doi: 10.1097/ICL.0000000000000499. PMID: 29901472; PMCID: PMC6023584.

intronic GPR143 mutation in a Japanese family with ocular albinism. *Sci Rep*. 2015 Jun 10;5:11334. doi: 10.1038/srep11334. PMID: 26061757; PMCID: PMC4650666.

Weleber RG, Pillers DA, Powell BR, Hanna CE, Magenis RE, Buist NR. Aland Island eye disease (Forsius-Eriksson syndrome) associated with contiguous deletion syndrome at Xp21. Similarity to incomplete congenital stationary night blindness. *Arch Ophthalmol*. 1989 Aug;107(8):1170-9. doi: 10.1001/archophth.1989.01070020236032. PMID: 2667510.

Kohl S, Jägle H, Wissinger B, Zobor D. Achromatopsia. 2004 Jun 24 [updated 2018 Sep 20]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301591.

Vargas M, Mitchell A, Yang P, Weleber R, Bietti Crystalline Dystrophy. 2012 Apr 12 [updated 2019 Feb 7]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 22497028.

Li J, Zhang Q. Insight into the molecular genetics of myopia. *Mol Vis*. 2017 Dec 31;23:1048-1080. PMID: 29386878; PMCID: PMC5757860.

Szczerkowska, K.I., Petrezselyova, S., Lindovsky, J. et al. Myopia disease mouse models: a missense point mutation (S673G) and a protein-truncating mutation of the Zfp644 mimic