

DIABETICKÁ RETINOPATIA A JEJ GENETICKÉ POZADIE

Petra PRIŠČÁKOVÁ¹, Vanda REPISKÁ¹, Ivana HOJSÍKOVÁ²

¹ Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Lekárska fakulta UK a UNB, Bratislava, Slovenská republika

² Medirex Group Academy n.o., Bratislava, Slovenská republika.

Kontakt: p.priscakova@gmail.sk

ABSTRAKT

Diabetická retinopatia je multifaktoriálne ochorenie, ktoré sa najčastejšie vyskytuje ako sprievodný znak *diabetes mellitus*. DR môže pri nedostatočnej liečbe spôsobiť vážne poruchy zraku v dôsledku poškodenia mikrovaskulatúry retíny. Genetické pozadie tohto ochorenia stále nie je úplne objasnené. Pomocou genetických analýz sa neustále hľadajú genetické markery, ktoré by mohli slúžiť na diagnostiku zvýšeného rizika DR. Do dnešnej doby neboli odhalené lokusy sukceptibility pre DR, a preto toto ochorenie neustále poskytuje nové možnosti na výskum

KLÚČOVÉ SLOVÁ: diabetická retinopatia, *diabetes mellitus*, DNA varianty

ÚVOD

Diabetická retinopatia (DR) patrí medzi mikrovaskulárne komplikácie *diabetes mellitus* (DM) a je hlavnou príčinou porúch videnia pacientov medzi 20 až 74 rokom (1), s prevalenciou u diabetických pacientov 22–37%. V prípade neliečenia DR môže nastať slepota v dôsledku pretrvávajúcich metabolických zmien vedúcich k hemoragii z retinálnych pericytov a endoteliálnych buniek (2). DR sa na základe závažnosti klasifikuje do 2 hlavných tried, menej závažná neproliferatívna diabetická retinopatia (NPDR) a závažná proliferatívna diabetická retinopatia (PDR). Hlavné retinálne zmeny vyskytujúce sa počas NPDR sú mikroaneuryzmy, tvrdé exudáty, vaskulárne presakovanie, biele vatovité ložiská na sietnici (*cotton wool spots*), intraretinálne mikrovaskulárne abnormality a sakulárne výdute žilových stien (*venous beading*) v dôsledku hypoxie. Na základe prítomnosti/nepřítomnosti spomínaných symptómov môže byť NPDR rozdelená na ľahkú, miernu a závažnú formu. Počas každej formy môže dôjsť k rozvinutiu diabetického makulárneho edému (3). Rozvoj PDR je spúšťaný hypoxickými podmienkami, ktoré indukujú expresiu angiogénnych faktorov, erytropoietínu a cytokínov, čo sa prejaví retinálnou neovaskularizáciou (4) a fibrózou. Dochádza k tvorbe nových krehkých ciev, ktoré majú tendenciu k hemoragii (5).

Etiológia tohto komplexného ochorenia zostáva neobjasnená. Riziko rozvinutia DR a jeho priebeh úzko súvisí s dĺžkou trvania DM a s chronickou hyperglykémiou. Prepojenie medzi hyperglykémiou a mikrovaskulárnymi zmenami v retine však nie je známe (6, 7). Bolo navrhnutých niekoľko možných zodpovedných biochemických dráh a genetické analýzy sa zameriavajú práve na gény v nich zahrnuté. Medzi kandidátne biochemické procesy patria polyolová dráha, aktivácia DAG-PKC dráhy, zvýšená expresia rastových faktorov (VEGF, IGF-1), hemodynamické zmeny, zvýšená tvorba koncových produktov pokročilej glykácie (AGE), systém RAAS (renín-angiotenzín-aldosterón), subklinický zápal, leukostáza, oxidatívny stres. Ďalšími možnými rizikovými faktormi sú dyslipidémia (8) a hypertenzia (6, 9). Spomínané rizikové faktory rozvinutia DR, ako je napríklad dĺžka trvania a priebeh *diabetes mellitus*, glykemická kontrola a sprievodné vaskulárne ochorenia, nie sú zodpovedné za celú susceptibilitu jedincov k DR (10). Niektorým pacientom sa rozvinie DR aj pri krátkom trvaní diabetu a dobrej glykemickej kontrole, niektorí pacienti ani po dlhodobom trvaní diabetu netrpia DR (11). Dokonca boli pozorované symptómy neodlíšiteľné od DR aj u pacientov bez DM (12). Z týchto zistení vyplýva, že na rozvoji a progresii DR sa podieľajú genetické predispozície nezávislé na DM.

Počas posledných pár rokov prebiehali štúdie s cieľom identifikovať gény a polymorfizmy s možnou asociáciou s DR prostredníctvom gemelológie, genealógie, štúdií kandidátnych génov, väzbových štúdií a celogenómových asociačných štúdií (GWAS). Gemealogické a genealogické štúdie preukázali, že riziko DR je trikrát vyššie u pacientov s výskytom DR v rodine (13) a heritabilita sa zvyšuje so závažnosťou ochorenia (14). Medzi kandidátne gény s možnou úlohou v patofyziológii DR patria enzým konvertujúci angiotenzín I (ACE), receptor pre angiotenzín II (AGTR1), angiotenzinogén (AGT), vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF), aldóza reduktáza (AKR1B1), receptor pre AGE (RAGE), glukózový transportér 1 (GLUT1), apolipoproteín E (APOE), metyléntetrahydrofolát reduktáza (MTHFR), inhibitor plasminogénového inhibítora (PAI-1), $\alpha 2\beta 1$ integrín (ITGA2), gama receptor pre aktiváciu proliferácie peroxizómov (PPAR- γ), glutation S-transferáza M1 a T1 (GSTT1, GSTT1), syntáza endoteliálneho oxidu dusnatého (eNOS3), glyoxaláza I and superoxid dismutáza II (SOD II) (15–18). Žiadna zo štúdií však nepriniesla spoľahlivý genetický marker aplikovateľný v diagnostike. Predpokladá sa, že viacero biologických dráh s rôznou mierou príspevku je súčasne zapojených do patofyziológie DR.

Väzbová analýza odhalila v ľudskom genóme regióny na chromozómoch 1, 3 a 12, ktoré vykazujú asociáciu s výskytom DR u Pima Indiánov a Mexických Američanov. LOD hodnota týchto oblastí však nedosiahla štatistickú významnosť potrebnú pre celogenómové analýzy (19). Zároveň do týchto genomických regiónov nie sú lokalizované študované kandidátne gény. Tisíciky SNP bolo testovaných prostredníctvom GWAS v súvislosti s DR, ale žiadny nedosiahol štatistickú významnosť na celogenómovej úrovni (20, 21).

DR je jedno z najkomplexnejších, heterogénnych, multifaktoriálnych ochorení študovaných genetickými analýzami. Všeobecne sa predpokladá, že na jeho rozvinutí sa

podieľa veľké množstvo alelických variant viacerých génov, ktoré majú samostatne slabý účinok a navzájom medzi sebou a s prostredím interaguje za vzniku komplexnej patológie ochorenia. Genetické analýzy neprinesli štatisticky významné výsledky a neidentifikovali lokusy sukceptibility pre DR. Doterajšie poznatky poukazujú na to, že genetika DR je stále len vo svojich počiatkoch a ponúka veľa námetov na ďalšie štúdie.

POĎAKOVANIE

Táto štúdia vznikla vďaka podpore MŠVVaŠ SR v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt: Centrum výskumu závažných ochorení a ich komplikácií, ITMS 26240120038, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

LITERATÚRA

- 1 Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. (1998) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 105 (10): 1801–1815. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.016.
- 2 Kohener EM, Stratton IM, Aldington SJ. (1993) Prevalence of diabetic retinopathy at diagnosis of NIDDM in the UKPDS. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:713.
- 3 Burditt AG, Caird FI, Draper GJ. (1968) The natural history of diabetic retinopathy. *The Quarterly Journal of Medicine* 37 (146): 303–317.
- 4 Singh K, Kant S, Singh VK, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. (2014). Toll-like receptor 4 polymorphisms and their haplotypes modulate the risk of developing diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Molecular Vision* (20): 704–713.
- 5 Petrovič D. (2013). Candidate Genes for Proliferative Diabetic Retinopathy. *BioMed Research International* 2013: 1–9. doi:10.1155/2013/540416.
- 6 Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner ER. (2004) Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Archives of Ophthalmology* 122 (11): 1631–1640.
- 7 White NH, Cleary PA, Dahms W a kol. (2001) Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *The Journal of Pediatrics* 139 (6): 804–812.
- 8 Lim LS, Wong TY. (2012) Lipids and diabetic retinopathy. *Expert opinion on biological therapy* 12 (1): 93–105. doi: 10.1517/14712598.2012.641531.
- 9 Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, a kol. (2010) Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 363 (3): 233–244. doi: 10.1056/NEJMoa1001288.
- 10 Yang Y, Andresen BT, Yang K, Zhang Y, Li X, Wang H. (2010) Association of vascular endothelial growth factor -634C/G polymorphism and diabetic retinopathy in type 2 diabetic Han Chinese. *Exp Biol Med* 235 (10): 1204–1211.
- 11 Sun JK, Keenan HA, Cavallerano JD, a kol. (2011) Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the joslin 50-year medalist study. *Diabetes Care* 34 (4): 968–974. doi: 10.2337/dc10-1675.

- 12 Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Zimmet P, Shaw J. (2008) Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 371 (9614): 736–743. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60343-8.
- 13 Kuo JZ, Wong TY, Rotter JI (2014) Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 132 (1): 96–107. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5024.
- 14 Arar NH, Freedman BI, Adler SG, a kol. (2008) Heritability of the severity of diabetic retinopathy: the FIND-Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 (9): 3839–3845. doi: 10.1167/iov.07-1633.
- 15 Radha V, Rema M, Mohan V. (2002). Genetic and diabetic retinopathy. *Indian Journal of Ophthalmology* 50 (1): 5–11.
- 16 Liew G, Klein R, Wong TY. (2009) The role of genetics in susceptibility to diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 49 (2): 35–52. doi: 10.1097/IIO.0b013e31819fd5d7.
- 17 Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. (2009) A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes* 58 (9): 2137–2147. doi: 10.2337/db09-0059.
- 18 Wu JC, Li XH, Peng YD, Wang JB, Tang JF, Wang YF. (2011) Association of two glyoxalase I gene polymorphisms with nephropathy and retinopathy in Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* (34): e343–e348. doi: 10.3275/7856.
- 19 Looker HC, Nelson RG, Chew E, a kol. (2007) Genome-wide linkage analyses to identify loci for diabetic retinopathy. *Diabetes* 56 (4): 1160–1166.
- 20 Grassi MA, Tikhomirov A, Ramalingam S, Below JE, Cox NJ, Nicolae DL. (2011) Genome-wide metaanalysis for severe diabetic retinopathy. *Hum Mol Genet* 20 (12): 2472–2481. doi: 10.1093/hmg/ddr121.
- 21 Doria A. (2010). Genetics of Diabetes Complications. *Curr Diab Rep* 10 (6): 467–475. doi: 10.1007/s11892-010-0147-x.