

湿性年龄相关性黄斑变性药物遗传学的研究进展

郑思梦, 张璐

引用: 郑思梦, 张璐. 湿性年龄相关性黄斑变性药物遗传学的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(1):70-73

基金项目: 黑龙江省留学归国人员科学基金(No.LC2017036)
作者单位: (150001) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院
作者简介: 郑思梦, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障、青光眼、各种遗传眼病的发病机制。
通讯作者: 张璐, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 白内障、青光眼、各种遗传眼病的发病机制. 13796089809@163.com
收稿日期: 2019-04-12 修回日期: 2019-11-27

摘要

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种多因素疾病,其中遗传因素在它的发病机制中起着重要的作用。目前抗血管内皮生长因子药物的眼内注射是湿性ARMD的首选治疗手段,但疗效却存在个体差异。本文概括总结了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因、补体因子H(complement factor H, CFH)基因、年龄相关性黄斑病变易感因子2(age-related maculopathy susceptibility 2, ARMS2)基因和高温需求蛋白A-1(high-temperature requirement A-1, HTRA1)基因的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNP)在湿性ARMD药物遗传学方面的研究,以期进一步了解疾病的遗传机制,为临床个体化精准治疗及预测预后提供依据。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 单核苷酸多态性; 药物遗传学

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.16

Research progress of pharmacogenetics with wet age-related macular degeneration

Si-Meng Zheng, Lu Zhang

Foundation item: Heilongjiang Province Science Foundation (No. LC2017036)

Hospital of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Lu Zhang. Hospital of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. 13796089809@163.com

Received: 2019-04-12 Accepted: 2019-11-27

Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is a

multifactorial disease, genetic factors play important roles in the pathogenesis of the disease. To date, intraocular injection of anti-vascular endothelial growth factor drugs is the first choice for the treatment of wet ARMD, but the response is variable. This review summarizes vascular endothelial growth factor (VEGF) gene, complement factor H (CFH) gene, age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) gene and high-temperature requirement A-1 (HTRA1) gene single-nucleotide polymorphisms (SNP) in the study of pharmacological genetics of wet ARMD. It is still worthy of further investigations that the genetic mechanism of the disease, so that we can provide individualized treatment sequences and predict the response to anti-VEGF therapy.

• KEYWORDS: ARMD; SNP; pharmacogenomics

Citation: Zheng SM, Zhang L. Research progress of pharmacogenetics with wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(1):70-73

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是西方发达国家老年人中央视力丧失的主要原因。在全球范围内约有8.7%的人口患ARMD^[1]。ARMD的晚期阶段分为两种类型:萎缩性(干性)ARMD和渗出性(湿性)ARMD。湿性ARMD是造成患者失明的主要原因,视力下降和视物变形的症状可能在几天到几周内迅速发展。临床检查的特征性表现为视网膜下脉络膜新生血管(CNV)、视网膜水肿、出血和瘢痕形成,视网膜神经胶质增生,导致永久性的视力丧失。虽然大多数湿性ARMD患者通过玻璃体内注射抗VEGF抗体治疗在提高视力和黄斑水肿消退方面获得了显著改善的治疗效果,但在临床实践中发现患者对这种疗法具有差异性反应,部分湿性ARMD患者疗效有限^[2]。

迄今为止,全基因组关联研究发现了34个基因位点的52种遗传变异与ARMD的发病相关,占全球ARMD风险的46%~71%^[3]。单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNP)是指在基因组水平上由单个碱基的转换、颠换、插入或缺失所导致核苷酸的变异而引起的DNA序列的多态性。DNA序列的遗传差异导致表型变异,影响疾病风险和对环境的反应。它在人类基因组中广泛存在,是人类可遗传的变异中最常见的一种。因此,SNP作为第三代遗传标志可以解释很多疾病的遗传易感性^[4]。

药物遗传学现已在许多生物医学领域的大量研究中证明了遗传因素与药物异常反应的关系,包括神经和精神

疾病、哮喘、心血管疾病和癌症的治疗^[5]。鉴定 ARMD 风险基因的遗传变异能否在治疗反应中起作用成为了药物遗传学中的热门研究课题。下面我们将概括总结对湿性 ARMD 的发病机制有重大贡献的 SNP 的药物遗传学研究进展。

1 血管内皮生长因子基因

血管内皮生长因子(VEGF)是 VEGF 基因家族中的重要组成成员,编码血管内皮生长因子 A 蛋白,可导致血管内皮细胞的增殖、迁移和存活,是血管渗透性增加和 CNV 形成的主要调节因子。缺氧、氧化应激和补体系统激活促进视网膜色素上皮 VEGFA 的表达增加被认为是引起湿性 ARMD 的重要机制^[2]。抗 VEGF 药物是人源化单克隆抗体 Fab 片段,能够阻断 VEGFA 与高亲和力酪氨酸激酶受体 VEGFR1 和 VEGFR2 结合,抵消 VEGFA 的负面作用,使脉络膜血管稳定和静止^[6]。因此我们认为影响 VEGFA 表达的 SNP 可以参与调节对抗 VEGF 药物的应答。

意大利学者 Lazzeri 等^[7]筛选出 64 例湿性 ARMD 患者进行玻璃体内雷珠单抗治疗,并观察短期疗效,数据显示,在 3 次注射雷珠单抗后,携带 VEGFA rs699947 野生纯合 AA 基因型的患者显示早期缺乏对雷珠单抗的功能反应,纯合 CC 和杂合 AC 基因型患者的最佳矫正视力测量结果得到显著提高。同年 Fernando 等进行了前瞻性队列研究,选取了 94 例西班牙湿性 ARMD 患者接受雷珠单抗治疗 1a,结果发现 VEGFA rs699947 表达 AA 基因型的患者有更高的机会提高其最佳矫正视力。同时他们也发现 VEGFA rs833061 的等位基因分布与抗 VEGF 药物对视力提高的反应有统计学差异。携带保护基因型 CC 的患者具有更高的改善最佳矫正视力的概率^[8]。Wu 等^[9]对 VEGFA 的 8 种 SNP 进行的荟萃分析结果表明抗 VEGF 治疗对于具有 rs833061CC 基因型的湿性 ARMD 患者更有效,证实了 VEGFA rs833061 可能在抗 VEGF 治疗湿性 ARMD 中起积极作用,但是他们没有检测到 VEGFA rs699947 与抗 VEGF 治疗的应答相关。最近韩国报道评估了 394 例湿性 ARMD 患者的药物遗传学研究,发现 VEGFA rs3025039 的 TT 基因型更容易获得视力的提高^[10]。Chang 等^[11]虽然没有发现 VEGFA rs833069 与最佳矫正视力之间的显著差异,但主要等位基因纯合子 AA 基因型、杂合子 AG 基因型和风险等位基因纯合子 GG 基因型在第 3mo 的中央视网膜厚度分别降低 25.66 ± 85.40 、 86.93 ± 92.31 、 $85.30 \pm 105.30 \mu\text{m}$,风险等位基因 G 与中央视网膜厚度的下降显著相关。

虽然 VEGFA 多态性与抗 VEGF 治疗反应之间的相关性仍存在争议,部分研究受到小样本量、非标准化结果评估、随访时间的长短、使用不同的药物和不同的治疗方案的限制,造成临床研究之间存在显著差异,但大多数对 VEGFA 多态性的药物遗传学研究已经展示出了极大的研究价值。抗 VEGF 途径相关的 SNP 能做为湿性 ARMD 抗 VEGF 治疗反应的预测因子。除了最佳矫正视力外,光学相干断层扫描测定的中央视网膜厚度也可以用于评估治疗效果。同时也需要我们继续在更大的队列中确认这些结果,重点判断不同多态性对治疗的预测价值。

2 补体因子 H 基因

补体因子 H(CFH)基因位于染色体 1q32 上,编码的 CFH 是一种可溶性糖蛋白,通过血液系统循环至需要补体防御反应的组织^[12]。补体系统有清除免疫复合物、炎症产物和凋亡细胞的作用。当补体系统中 C3 转化酶被过度激活,C3 向 C3a 和 C3b 转化增多,在 RPE-脉络膜界面形成膜攻击复合物(membrane attack complex,MAC),导致细胞外液快速流入细胞内造成细胞裂解死亡,从而损害 Bruch 膜的完整性。CFH 作为补体途径的负调节剂,能够阻止 C3 转化酶的形成,并且使 C3b 失活至 iC3b,防止形成 MAC,对发展中的 ARMD 有保护作用^[13]。因此,CFH 基因多态性引起的补体途径的失调可以增加发生 ARMD 的风险。

在 CFH 基因的众多变体中,多态性 Y402H 是最突出的遗传风险因素。在这种高风险变体中,酪氨酸残基在 402 位氨基酸位置被组氨酸取代,限制了 CFH 的调节功能^[14]。多项研究的结果表明 CFH 中的 SNP Y402H 可能影响对治疗的反应。在一个包含 139 例湿性 ARMD 患者的土耳其人群中,研究者发现 CFH Y402H CC 基因型视力预后较差,而 TT 基因型与患者良好的治疗反应相关^[15]。高加索人群中的 94 例湿性 ARMD 患者接受标准雷珠单抗治疗,结果分析也显示 CFH 风险等位基因 CC 与较差的视觉效果相关。同时他们发现了 ARMD 遗传和非遗传因素之间的累积效应,CFHCC 等位基因和吸烟史阳性的患者视力下降,而 CFH 风险等位基因与吸烟史和高血压病患者联合,视力下降更显著^[16]。随后,一项纳入 14 项相关研究,共包括 2963 例湿性 ARMD 患者的荟萃分析得出了相同的结论,携带 Y402HTT 基因型的个体比携带 CC 基因型的个体更有可能获得好的视力^[17]。Mohamad 等^[18]以马来西亚患者作为研究人群,发现 CC 基因型患者治疗后的最佳矫正视力明显更差,中央视网膜厚度也有增加。在 Chen 等^[19]的荟萃分析中,他们发现具有 CC 基因型的患者与湿性 ARMD 的抗 VEGF 治疗反应降低相关,CFH Y402H 更可能是高加索人群反应的预测因子,可能与高加索人群中 CFH Y402H C 等位基因的频率较高有关。

基于目前的研究,我们发现,携带 Y402HCC 基因型的患者对抗 VEGF 治疗的反应降低,CFH Y402H 在湿性 ARMD 治疗反应中具有预测作用。同时,ARMD 的发病机制是多因素的,遗传、环境因素之间可能存在累积效应,CFH Y402H 似乎在不同人种湿性 ARMD 患者中对抗 VEGF 治疗的反应有差异,但是因为对东亚人种的研究较少,难以正确地评估风险等位基因对治疗的影响。因此未来应进一步扩大样本量并扩展研究人群,积极探索多种风险因素的相互作用,了解这种潜在的药物遗传学效应,为药物遗传学的研究提供更有利的证据,为临床决策和治疗选择提供有力的依据。

3 年龄相关性黄斑病变易感因子 2 基因和高温需求蛋白 A-1 基因

遗传学研究在染色体 10q26 上发现了两个 ARMD 易感基因座:年龄相关性黄斑病变易感因子 2(ARMS2)和高温需求蛋白 A-1(HTRA1)。ARMS2 主要存在于视网膜组

织中,特别是在感光细胞的线粒体中。光感受器暴露于高水平的光和氧中,受到氧化损伤,导致线粒体编码基因突变和基因组编码的线粒体功能突变^[16]。在视网膜色素上皮及玻璃疣中研究人员发现了 *HTRA1* 基因编码的丝氨酸蛋白酶高度表达,*HTRA1* 的过表达可能会改变 Bruch 膜的完整性并加速 CNV 的发展^[11]。因此 *ARMS2* SNP *rs10490924* 和 *HTRA1* SNP *rs11200638* 也被确定为湿性 ARMD 中 CNV 生长的主要遗传因子。这两个 ARMD 风险等位基因实际上赋予 ARMD 相同的风险,其发挥的效应很难区分,因此研究中常常将他们放在一起分析。

一项澳大利亚的研究证明了这两种 SNP 纯合子风险等位基因与玻璃体内抗 VEGF 注射治疗效果之间的强烈遗传关联,*ARMS2* *rs10490924* 纯合子 GG 基因型与 *HTRA1* *rs11200638* 纯合子 AA 基因型患者可能会获得较差的视力^[20]。John 等发现携带 *ARMS2* *rs10490924* 的纯合子 TT 基因型的患者抗 VEGF 治疗效果不佳,中央网膜厚度没有明显的变化^[21]。Yamashiro 等虽然没有发现 *ARMS2*/*HTRA1* 多态性与治疗结果相关,但他们发现 *rs10490924* 可用于预测患者在用雷珠单抗进行初始治疗后是否需要额外治疗,当患者在 *rs10490924* 中具有一个 G 等位基因时,预计额外治疗的必要性降低至 63%。T 风险等位基因的纯合子需要在 48mo 的随访中进行更多的再次治疗^[22-23]。Park 等^[10]筛选 394 例未接受过治疗的韩国患者进行前瞻性研究,发现 *ARMS2* *rs10490924* 和 *HTRA1* *rs11200638* 两者的次要等位基因纯合子 GG 基因型在第 12mo 与其他基因型相比中央黄斑厚度明显降低。最近的一项荟萃分析显示 *HTRA1* 基因的 SNP *rs11200638* 与湿性 ARMD 的抗 VEGF 治疗的反应之间没有关联,基于人种的亚组分析也没有发现统计学上的药物遗传学关联^[24]。

我们可以发现,对于这两种基因,药物遗传学的研究目前还比较少,虽然 *ARMS2* 和 *HTRA1* 可能预测 ARMD 的发展,但还缺乏足够的预测对抗 VEGF 药物视觉效果的影响,需要更多的研究来进一步证明。由于我们进行的实验大多是小样本回顾性分析,因此精心设计高质量大样本的前瞻性干预研究是我们得出准确结果的必要前提。鉴于这两种 SNP 可能对疾病所需注射次数的影响,判断患者基因型,以尽可能少的注射次数或更强化的治疗方案,为患者实现最佳视觉结果,这一发现可能对抗 VEGF 疗法的优化产生重大意义。

4 结语

一个人的基因组成不仅对 ARMD 的发生和发展产生影响,而且还可以决定对 ARMD 治疗的反应程度,每位患者的基因构成对抗 VEGF 的治疗反应起着重要作用。ARMD 药物遗传学研究目前还面临的的关键的问题是各个群体的反应并不一致,缺乏对治疗反应良好和不良的统一定义,没有单一的 SNP 有足够的预测治疗结果。尽管如此,通过研究抗 VEGF 药物治疗对不同基因型患者的反应,临床医生可以为患者提供更有针对性、个性化的治疗方案,并可以避免患者接受不必要的治疗。同时也促进了很多 ARMD 新疗法的研究,如基因治疗和干细胞治疗。几种 SNP 同时存在时,对抗 VEGF 治疗的反应的可能

是一个新的研究方向。总而言之,药物遗传学主要研究了基因多态性与湿性 ARMD 患者抗 VEGF 疗效的相关性,有利于眼底病专家评估湿性 ARMD 患者的治疗需求,预测患者的功能预后,提高 ARMD 个性化医疗的准确性,预测复发风险,为湿性 ARMD 患者设计更合适的后续治疗策略,并能准确地识别那些反应好的患者,改进临床治疗方案,作出准确的临床决策,避免不良反应的发生,成为真正实现精准医疗的指导工具。

参考文献

- 1 Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e106-e116
- 2 Huang Q, Xiang Y. Polymorphisms in Selected Genes and Their Association with Age-Related Macular Degeneration in a Chinese Population. *Med Sci Monit* 2018;24:1693-1700
- 3 Fritsche LG, Ig W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 2016;48(2):134-143
- 4 Stephanie D, Carmen P, Yoonus A, et al. Molecular Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):2926
- 5 Albassam A, Alshammari S, Ouda G, et al. Knowledge, perceptions and confidence of physicians and pharmacists towards pharmacogenetics practice in Kuwait. *PLoS One* 2018;13(9):e0203033
- 6 Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, et al. VEGF-A and VEGFR-2 Gene Polymorphisms and Response to Anti-VEGF Therapy in the Comparison of AMD Treatments Trials(CATT). *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(5):521-527
- 7 Lazzeri S, Figus M, Orlandi P, et al. VEGF-A polymorphisms predict short-term functional response to intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Pharmacogenomics* 2013; 14(6): 623-630
- 8 Cruz-Gonzalez F, Cabrillo-Estévez L, López-Valverde G, et al. Predictive value of VEGFA and VEGFR2 polymorphisms in the response to intravitreal ranibizumab treatment for wet AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(3):469-475
- 9 Wu MX, Xiong HB, Xu Y, et al. Association between VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms and response to treatment of neovascular AMD with anti-VEGF agents: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(7):976-984
- 10 Park UC, Shin JY, McCarthy LC, et al. Pharmacogenetic associations with long-term response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular AMD patients. *Mol Vis* 2014;20:1680-1694
- 11 Chang W, Noh DH, Sagong M, et al. Pharmacogenetic association with early response to intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration in a Korean population. *Mol Vis* 2013;19:702-709
- 12 Gemenetian M, Lotery AJ. Complement pathway biomarkers and age-related macular degeneration. *Eye* 2016;30(1):1-14
- 13 Christopher BT, Lincoln VJ, Catherine BR. Complement Factor H in AMD; Bridging Genetic Associations and Pathobiology. *Prog Retin Eye Res* 2018;62:38-57
- 14 Toomey CB, Kelly U, Saban DR, et al. Regulation of age-related macular degeneration-like pathology by complement factor H. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(23):E3040-E3049
- 15 Dikmetas O, Kadayifcilar S, Eldem B. The effect of CFH polymorphisms on the response to the treatment of age-related macular degeneration (AMD) with intravitreal ranibizumab. *Mol Vis* 2013; 19: 2571-2578

- 16 Piermarocchi S, Miotto S, Colavito D, *et al.* Combined effects of genetic and non-genetic risk factors affect response to ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2015;93(6):e451-457
- 17 Hong N, Shen Y, Yu CY, *et al.* Association of the polymorphism Y402H in the CFH gene with response to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2016;94(4):334-345
- 18 Mohamad NA, Ramachandran V, Ismail P, *et al.* Analysis of the association between CFH Y402H polymorphism and response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD). *Bosn J Basic Med Sci* 2018;18(3):260-267
- 19 Chen G, Tzekov R, Li WS, *et al.* Pharmacogenetics of Complement Factor H Y402H Polymorphism and Treatment of Neovascular AMD with Anti-VEGF Agents: A Meta-Analysis. *Sci Rep* 2015;5:14517
- 20 Abedi F, Wickremasinghe SS, Richardson AJ, *et al.* Genetic Influences on the Outcome of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Neovascular Age - related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(8):1641-1648
- 21 Kitchens JW, Kassem N, Wood W, *et al.* A pharmacogenetics study to predict outcome in patients receiving anti-VEGF therapy in age related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1987-1993
- 22 Yamashiro K, Mori K, Honda S, *et al.* A prospective multicenter study on genome wide associations to ranibizumab treatment outcome for age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2017;7:9196
- 23 Valverde-Megías A, Veganzones-de-Castro S, Donate-López J, *et al.* ARMS2 A69S polymorphism is associated with the number of ranibizumab injections needed for exudative age - related macular degeneration in a pro re nata regimen during 4 years of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(11):2091-2098
- 24 Zhou YL, Chen CL, Wang YX, *et al.* Association between polymorphism rs11200638 in the HTRA1 gene and the response to anti-VEGF treatment of exudative AMD: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2017;17:97