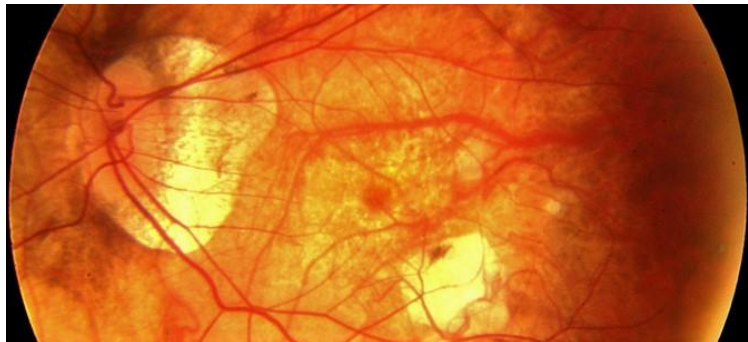




**Universidad de Valladolid. IOBA.
Subespecialidades Oftalmológicas
Retina**

TRABAJO DE FIN DE MASTER

**Revisión sistemática de la Fisiopatología de la Miopía
Patológica. Importancia de la genética.**



Presentado por
Víctor Andrés Flórez Revelo

Tutor
Rosa María Coco Martín

Valladolid 2021

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. LISTA DE ABREVIATURAS
3. INTRODUCCIÓN
4. OBJETIVOS
5. METODOLOGÍA
6. RESULTADOS :
 - 6.1 MIOPÍA SIMPLE, ALTA MIOPÍA Y MIOPÍA PATOLÓGICA: DEFINICIONES
 - 6.2 EPIDEMIOLOGÍA
 - 6.3 FISIOPATOLOGÍA
 - 6.3.1 FACTORES HEREDITARIOS
 - 6.3.1.1 PREVALENCIA DE LA MIOPÍA EN DISTINTAS POBLACIONES
 - 6.3.1.2 RASGOS FENOTÍPICOS DE LA MIOPÍA
 - 6.3.1.3 ESTUDIOS DE GEMELOS
 - 6.3.1.4 INTERACCIÓN DE FACTORES GENÉTICOS CON ESTRÉS AMBIENTAL
 - 6.3.1.5 ANÁLISIS DE LOS LOCI GENÉTICOS DE LA MIOPÍA
 - 6.3.1.6 LOCI Y GENES IDENTIFICADOS EN FAMILIAS CON MIOPÍA PATOLÓGICA
 - 6.3.1.7 ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA PARA ERROR REFRACTIVO, LONGITUD AXIAL, GROSOR MACULAR Y MIOPÍA ALTA
 - 6.3.2 FACTORES AMBIENTALES
7. DISCUSIÓN
 - 7.1 FACTORES HEREDITARIOS DE LA MIOPÍA
 - 7.2. FACTORES AMBIENTALES DE LA MIOPÍA
8. CONCLUSIONES
9. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN

La miopía en la actualidad se ha convertido en un problema común que afecta a casi un tercio de la población mundial, debido al rápido aumento de su prevalencia que la convierte en un importante desafío para la Salud Pública. Dentro de este colectivo, es de especial interés el subgrupo con Miopía Patológica (MP) pues estos pacientes pueden experimentar una considerable pérdida de visión debido a la aparición de complicaciones como la maculopatía miópica en sus variedades atrófica, neovascular o traccional, generalmente secundarias a un estafiloma, así como debido a desprendimientos de retina y/o glaucoma.

La aparición y la progresión de la Miopía dependen de factores tanto genéticos como ambientales. Los estudios genéticos basados en el análisis de ligamiento, estudios de asociación, análisis de secuenciación y estudios experimentales de la miopía, han logrado identificar muchos de los loci y genes asociados. Y en el futuro, estos estudios genéticos permitirán comprender mejor los mecanismos relacionados con la miopía. Por su parte, y aunque no está claro el mecanismo, si se ha demostrado que los factores ambientales influyen también en el desarrollo de la miopía. Hábitos como menor tiempo de actividades al aire libre, mayor actividad de visión cercana, mala iluminación en espacios de estudio y trabajo, aumento de carga académica y otros factores influyen tanto en su aparición como en su evolución. Por lo tanto, los factores implicados en el desarrollo de la miopía son multifactoriales, y deben ser objeto de estudio y seguimiento para prevenir la aparición o progresión de la miopía.

2.LISTA DE ABREVIATURAS

ACP1 - Acid Phosphatase 1
AM – Alta miopía
APLP - Amyloid Beta Precursor Like Protein
BGN – Biglycan
cM - Centimorgan
CNGA - Cyclic Nucleotide Gated Channel Subunit Alpha
DCN - decorina
DMAE - Degeneración macular relacionada con la edad
DR - Desprendimiento de Retina
EE - Equivalente esférico medio
EEUU: Estados Unidos
FAM150B - Family with sequence similarity 150, member B
FBN1 - Fibrillin 1
GJD - Gap Junction Protein Delta
GPR - Gen Protein-Coupled Receptor
GWAS - Genome-wide association studies
HUGO - HGNC Gene Nomenclature Committee
LRPAP - LDL Receptor Related Protein Associated Protein
LUM - Lumican
MP - Miopía patológica
MYP - Myopia
OMIM - Herencia mendeliana en el hombre en línea
OMS - Organización mundial de la salud
OPN – Osteopontin
PRRG – Gen Proline Rich y Gla Domain
RASGRF - Ras Protein Specific Guanine Nucleotide Releasing Factor
RBFOX - RNA Binding Fox-1 Homolog
RT-PCR - reverse transcription - polymerase chain reaction
SAPG3 - Proteoglicano -3 de sulfato de dermatán
SNP - Polimorfismo de un solo nucleótido
TGF - Factor de Crecimiento Transformante
UV – Ultravioleta
VIPR - Vasoactive Intestinal Peptide Receptor
ZNF - Zinc Finger Protein

3. INTRODUCCIÓN

La miopía es el estado refractivo del ojo por el cual los rayos de luz paralelos se enfocan por delante de la retina. Sin embargo, existe una confusión con respecto al concepto de «Miopía Patológica», pues la definición no ha sido estandarizada entre los diferentes estudios, y podemos encontrar otros términos que se solapan como alta miopía, o bien miopía degenerativa, progresiva, magna o maligna, que son usados por diferentes autores y publicaciones, empleando distintos rangos de equivalente esférico y longitud axial (1-3).

Actualmente, la miopía patológica (MP) constituye una de las principales causas de discapacidad visual y se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial por su creciente prevalencia en algunas zonas geográficas (4,5). Se estima que a nivel global para el 2015 había aproximadamente 312 millones de miopes, cifra que puede ascender a 324 millones para el 2025 y a 4,758 millones para el 2050 (6).

Su etiopatogenia es multifactorial, y tanto factores genéticos como distintos factores ambientales son determinantes en esta patología (7,8).

El propósito de esta revisión es identificar y caracterizar los factores asociados que intervienen en el desarrollo y progresión de la miopía patológica (hereditarios y ambientales) que se conocen en la actualidad, prestando especial atención a los factores genéticos.

4. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en realizar una búsqueda bibliográfica de la literatura existente que recoja, analice y sintetice la evidencia disponible sobre aspectos cualitativos y cuantitativos en relación con la Fisiopatología de la miopía patológica, incluyendo la implicación en la misma de factores tanto hereditarios como ambientales.

5. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática en la literatura científica para localizar los artículos relacionados con la fisiopatología de la miopía patológica. Para ello se utilizaron fuentes de búsqueda como PubMed (Medline), Google Scholar, Embase (Scencedirect), Scielo, lilacs.

Se utilizaron estrategias de búsqueda con términos *medical subject headings (MeSH)*, operadores booleanos (AND y OR) y términos en formato libre como: *high myopia review, pathological myopia, prevalence of myopia, factors associated with myopia genetic of high myopia, environmental factors of high myopia, outdoor activities myopia, near work myopia*. Se realizaron, además, búsquedas manuales de referencias cruzadas de los artículos incluidos.

El idioma de búsqueda se realizó en inglés y español, utilizando filtros por año (10 años, siendo el 50% en los últimos 5 años) haciendo así uso preferente de los artículos más recientes.

Se encontró un total de 494 resultados en PubMed (en un rango de 10 años), 4.420 resultados en Google Scholar (en un rango de 5 años), en Embase un total de 2.198 resultados (366 fueron revisiones de artículos, 1006 artículos, Enciclopedia 46, capítulos de libros 435, conferencias 38, y otros), 54 resultados en SciELO y 10 en lilacs.

Los criterios para la valoración de los estudios se basaron en artículos que respondían a la pregunta PICO: paciente, población (jóvenes o adultos), intervención (miopía patológica), desenlace (progresión basada en factores hereditarios y ambientales).

Inicialmente, se realizó una evaluación general, identificando las revisiones bibliográficas que cumplían los criterios de búsqueda para poder desarrollar esta revisión. Una vez completado este proceso, se realizó una lectura crítica y un análisis cuantitativo y cualitativo de los artículos seleccionados que permitieron obtener datos más específicos relacionados con la revisión.

6. RESULTADOS

6.1 MIOPIA SIMPLE, ALTA MIOPIA Y MIOPIA PATOLÓGICA: DEFINICIONES

La miopía es el estado refractivo del ojo por el cual los rayos de luz paralelos se enfocan por delante de la retina. Desde un enfoque óptico la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la alta miopía (AM) como un defecto refractivo igual o mayor de -5,0 dioptrías (D) (3). Sin embargo, la mayoría de los estudios la definen como un defecto refractivo mayor de -6/-8D siempre y cuando la potencia media de la córnea sea de +43,5D, en ausencia de microesferofaquia y cataratas nucleares; o bien con una longitud axial mayor de 26/26,5 mm (9). Estos pacientes con AM tienen mayor riesgo de desarrollar cambios retinocoroideos debido a un alargamiento axial excesivo que induce la formación de estafiloma y dando lugar a lo que llamamos miopía patológica (MP). Por lo tanto, desde el punto de vista clínico se considera que hay MP si se encuentra una refracción y/o longitud axial compatibles asociados a cambios degenerativos en esclera y retinocoroideos en el estafiloma y que son consecuencia de la elongación excesiva del globo ocular (4,9). Por otra parte, si aparecen lesiones en la mácula hablamos de maculopatía miópica (MM), que puede subclasificarse en atrófica, traccional o neovascular (10).

6.2 EPIDEMIOLOGÍA

Los últimos estudios epidemiológicos han detectado un aumento significativo de la miopía a nivel global (5). Geográficamente la distribución de la miopía (incluyendo la patológica y la no patológica) varía significativamente en el mundo (11), con valores que oscilan desde el 6.1% para Marruecos (África) hasta el 96.5% para Corea (Asia) (5). El contraste étnico y los hábitos de vida en poblaciones asiáticas y africanas son los potenciales factores asociados, aunque tal afirmación continúa sin una clara confirmación científica (6).

En Europa Occidental, según algunas publicaciones la proporción de individuos miopes ronda el 30-35% (6). En España, al igual que en otras regiones la prevalencia de la miopía se ha ido incrementando en los últimos años (12).

En América, en poblaciones latinas como Brasil, la prevalencia en población adulta era del 29.7% para el año 2009, con una menor prevalencia en Argentina (1.2%), en Colombia en el periodo de 2010 fue del 22% con mayor prevalencia en el grupo de 5

a 14 años seguido del de 15 a 44 años. Un estudio realizado en el periodo entre 1971 –1972 en Estados Unidos (*NHANES study provided the first U.S*), reportó una prevalencia de miopes del 25%, datos que luego fueron comparados con otro estudio realizado entre 1999-2004 que evidenció un incremento de miopes, con una prevalencia que ascendió al 33,1% entre las edades de 12 a 54 años (5,13). Además, otro estudio realizado en EEUU demostró una mayor prevalencia de la miopía patológica en la población blanca que en la negra, siendo más frecuente en mujeres con una prevalencia de un 9,2% y de un 5,6% en hombres (13).

En otros estudios se evidencia una alta prevalencia en individuos con un alto nivel de estudios y también en ausencia de actividad física independientemente de la región geográfica en la que habitan (14).

Por otra parte, la progresión de la prevalencia de la miopía alta (6), aumenta el riesgo de catarata (15), glaucoma, desprendimiento de retina (16) o de maculopatía miópica, en concreto de neovascularización coroidea (17), condiciones que amenazan grave y con frecuencia irreversiblemente la visión.

Por último, se ha estimado que en 2020 un 5,2% de la población mundial tendría miopía alta, lo que supone alrededor de 399 millones de personas (6).

6.3 FISIOPATOLOGÍA

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN DE LA MIOPIA PATOLÓGICA.

La refracción presenta cambios dinámicos durante el transcurso de la vida. Los recién nacidos presentan una hipermetropía de origen axial en la mayoría de los casos que, a medida que crece el globo ocular, puede evolucionar a miopía (18). Aunque aún están en investigación se cree que factores prenatales, posnatales (19), tabaquismo de los padres, peso al nacer, lactancia materna y orden de nacimiento pueden influir en el desarrollo de miopía (20).

Durante la infancia la mayoría de los ojos se convierten en emétopes en un proceso de emetropización activo que se puede ver afectado por enfermedades como la catarata o la ptosis congénita, procesos que conducirían a una miopía elevada. Sin embargo, a la edad de 6 años, un valor refractivo $\leq 0.50D$ puede hacer sospechar

que el sujeto será miope en la adolescencia. Además, durante el proceso académico en la primaria, la prevalencia de miopía se encuentra en el 13.7%, cifra que aumenta drásticamente en la secundaria (69.7%) probablemente relacionado, no sólo con la edad, sino también con el estilo de vida y el incremento en la carga escolar (21).

La edad del debut miópico, la tasa de progresión del defecto refractivo durante el primer año tras el diagnóstico y el mayor tiempo dedicado a lectura o al trabajo de cerca frente a actividades al aire libre (22) aumentan las probabilidades de padecer MP en relación también con la edad. También se ha encontrado que un tercio de los niños que reciben su primera corrección miópica entre los 8 y los 12 años tendrán miopía alta en la edad adulta (23).

Otro factor importante a tener en cuenta es la refracción periférica, ya que los ojos miopes presentan una relativa refracción periférica hipermetrópica que no solo serviría para predecir el inicio de la miopía, sino que explicaría el aumento de esa miopía en el proceso de emetropización activa. Por ello, para corregir este efecto se ha propuesto el uso de lentes de contacto que modifiquen el desenfoque periférico y así prevenir el desarrollo de la miopía (4).

En los adultos la miopía se asocia de forma directa con la aparición cataratas a edades más precoces (18), con cifras que ascienden desde el 16.4% en edades entre 60 y 69 años hasta el 33.6% en edades entre 70 y 79 años (23). Estudios en población adulta asiática entre 55 y 85 reportan resultados similares, con un valor del 30.1%, con un riesgo 5.4 veces mayor en personas con un nivel académico superior (24).

Además, la MP es una de las principales causas de pérdida de visión irreversible debido principalmente al glaucoma, desprendimiento de retina (DR) o maculopatía miópica. La afectación macular puede ocurrir por Neovascularización coroidea, que conduce a mancha de Fuch en torno a la edad de 50 años y que es la causa más frecuente de pérdida de visión. Pero también puede aparecer maculopatía traccional miópica que incluye la foveosquiasis y la retinosquiasis miópica, las membranas epirretinianas y los agujeros maculares que además pueden complicarse con DR. Otros hallazgos incluyen la mácula en cúpula asociada a fluido subretiniano, y también y no menos importante por maculopatía miópica atrófica, en la que el riesgo de atrofia macular aumenta mucho a partir de los 70 años (25, 10).

6.3.1 FACTORES HEREDITARIOS

Es indudable el papel que juega el factor hereditario en la aparición de la miopía, con un riesgo 10 veces mayor si se padece de miopía en el primer grado de consanguinidad, aumentando la probabilidad entre el 33 y 60% de ser miopes cuando los 2 padres presentan la condición (5, 7).

Los primeros estudios con el tipaje Rh en miopes establecieron la existencia de cierta información genética en el brazo corto del cromosoma 1 en pacientes miopes de bajo grado de defecto de refracción y esta información puede tener relación con un rasgo ocular, como es el caso de la longitud axial. Por otro lado el tipaje de la enzima fosfatasa ácida eritrocítica mostró la existencia de cierta información genética en el brazo corto del cromosoma 2 en pacientes con un alto valor de defecto de refracción, y no así en los de bajo nivel; lo que se relacionó con un tipo de miopía o bien un sustrato para todas las altas miopías (26).

Estudios de gemelos confirman esta contribución genética en el desarrollo de la miopía, con una heredabilidad entre el 50 y el 90% relacionada con el defecto refractivo y los parámetros como la longitud axial, el poder del cristalino y la curvatura de la córnea (27). Además, según algunos estudios, el hecho de que las familias compartan no solo factores genéticos sino también ambientales magnifican hasta el 4.4% de la variación en la refracción (8). Sumado a lo anterior, otro reciente estudio mostró una baja heredabilidad entre padres e hijos cuando se había producido un rápido cambio ambiental. Lo cual induce a pensar que el factor ambiental podría ser más fuerte que el genético a la hora de desarrollar la patología (28).

Además, en China la prevalencia en niños de 15 años es considerablemente mayor que la de los padres (78.4 vs. 19.8%). Este incremento puede ser explicado por la relación con otros factores como la limitada exposición al aire libre de los más jóvenes (18).

Por otra parte, la miopía se encuentra como un síntoma asociado a síndromes hereditarios relacionados con mutaciones en componentes del tejido conectivo, mutaciones de colágeno, estructuras retinianas tales como: Síndrome de Marfan, síndrome de Weill-Marchesani, síndrome de Stickler tipo 1 y 2, síndrome de Knobloch, síndrome de Ehlers-Danlos tipo 4, ceguera nocturna estacionaria tipo 1 y 2 (28).

Por último, recientes revisiones sobre la genética de la miopía han determinado que la mayoría de los casos no estaban causados por defectos estructurales de las proteínas, sino que eran defectos en el control de las proteínas estructurales. Lo anterior tiene relación con la codificación genética para la síntesis de determinados tipos de colágeno o proteínas de la matriz extracelular de la esclera. Así, las proteínas implicadas se situarían en la cadena de codificación genética de la laminina, la cual es responsable de los elementos estructurales de la esclera lo que puede estar relacionado directamente con la excesiva elongación del globo ocular (28).

6.3.1.1 PREVALENCIA DE LA MIOPIA EN DISTINTAS POBLACIONES

Distintos estudios han demostrado que los factores genéticos influyen de una manera importante en la aparición y progresión de la MP (29). Además, se ha identificado que la heredabilidad de la miopía en gemelos supera el 90% (27). Otros estudios han demostrado claramente la alta prevalencia de la miopía en diferentes poblaciones, especialmente en Asia oriental con hasta un 90% entre los estudiantes de secundaria (4), en Europa con una prevalencia de 30,6% (30) y en Estados Unidos un 41,6% (19) sugiriendo que el sustrato genético pueda tener un papel importante.

6.3.1.2 RASGOS FENOTÍPICOS DE LA MIOPIA

Como se menciona anteriormente, la dinámica en el desarrollo refractivo presenta cambios a lo largo de la vida. Durante el periodo neonatal existen cambios variables de refracción, ligado al crecimiento gradual del ojo, para después experimentar cambios refractivos lentos, que a menudo conducen a la miopía (31).

La curvatura de la córnea parece permanecer relativamente estable después de los 6 años y, por lo tanto, no juega un papel importante en la miopía juvenil y adulta, pero el grosor de la córnea es altamente heredable y este se asocia a errores de refracción (32).

Dentro de los cambios relacionados con el fondo de ojo asociados con la miopía patológica son muy frecuentes la palidez y un fondo de ojo *tese/ado* o atigrado (90%), la atrofia peripapilar (81,2%) y la inclinación del disco óptico (57,4%). Las principales manifestaciones patológicas son el estafiloma (23,0%) (Siendo el estafiloma posterior

exclusivo de la MP, excepto el estafiloma inferior que se debe al síndrome del disco inclinado) y sus complicaciones como la la maculopatía miópica, la maculopatía traccional, la neuropatía óptica miópica (glaucoma), atrofia coriorretiniana o la aparición de estrías de laca que pueden dar lugar a neovascularizaciones coroideas como ya se ha dicho (19,3%) (33).

6.3.1.3 ESTUDIOS DE GEMELOS

Una forma ideal para estimar el componente hereditario de la miopía es a través de estudios de gemelos. Hay que tener en cuenta que los gemelos monocigóticos son idénticos en material genético, mientras que los gemelos dicigóticos comparten el 50% de su material genético y por lo tanto, se considera que los gemelos monocigóticos tendrían que tener más similitud en el fenotipo de las enfermedades genéticas. Por ello, si se puede comparar la similitud en el poder de refracción entre gemelos monocigóticos y dicigóticos para evaluar la heredabilidad de la miopía. Uno de los primeros estudios que utilizó esa estrategia encontró que el 95% de los gemelos monocigóticos tenían un poder de refracción similar, mientras solo el 29% de los gemelos dicigóticos tenían tal similitud (34). Posteriormente estudios de gemelos a gran escala y de diferentes países han confirmado este hallazgo, encontrando que la heredabilidad varía entre el 75% y el 94%. Además, el impacto de los factores genéticos y ambientales en la miopía se ha analizado mediante el estudio del poder de refracción en 1.152 gemelos monocigóticos y 1.149 gemelos dicigóticos encontrando que el 77% de la diferencia en el poder de refracción se explica por componentes genéticos, mientras que el 7% de la diferencia se explica por factores ambientales (35). Este resultado apoya una vez más la importancia de los factores genéticos en el desarrollo de la miopía.

6.3.1.4 INTERACCIÓN DE FACTORES GENÉTICOS CON ESTRÉS AMBIENTAL

Existen interacciones entre genes, así como interacciones entre genes y ambiente en la patogénesis de la miopía, y hay múltiples factores a considerar, pero por si solos los factores genéticos no pueden explicar el rápido aumento de la prevalencia de la miopía durante las dos últimas generaciones. Estudios epidemiológicos muestran que la actividad al aire libre disminuye la prevalencia de miopía, reduciendo

el riesgo de miopía frente a otros factores que lo aumentarían como el trabajo a corta distancia, el aumento de tiempo dedicado a la educación y un mayor nivel socioeconómico (36).

6.3.1.5 ANÁLISIS DE LOS LOCI GENÉTICOS DE LA MIOPIA

Hasta la fecha, se han descubierto 25 loci de miopía mediante análisis de ligamiento y se han analizado múltiples genes candidatos dentro de los intervalos de ligamiento (Tabla 1). Estos datos se encuentran en la base de datos de herencia mendeliana en el hombre en línea (OMIM). Su localización cromosómica se muestra en la Figura 1. Entre estos loci, 22 loci están en cromosomas autosómicos y los otros 3 están en el cromosoma X. (Tabla 1).

Tabla 1. Loci relacionados con la Miopía que aparecen en OMIM.

Lugar	OMIM	Localización	Herencia	Gen relacionado	Gravedad de la miopía	Raza	Referencias	Causalidad
Varias razas								
MYP1	310460	Xq28	Ligado al cromosoma X	<i>OPN1LW</i>	-6 a -23D	Caucasoide y mongoloide (chino)	(Bartsocas y Kastrantas, 1981); (Schwartz et al., 1990); (Guo et al., 2010); (Ratnamala et al., 2011); (Li et al., 2015)	No confirmado. ¿Sindrómico?
MYP2	160700	18p11.31	ANUNCIO	<i>TGIF</i>	-6 a -21D	Caucasoide y mongoloide (chino)	(Young y col., 1998a); (Young et al., 2003); (Lam et al., 2003)	Polémico.
MYP3	603221	12q21-q24	ANUNCIO	<i>DCN, LUM</i>	-6,25 a -15D	Caucasoide y mongoloide (chino) y australoide	(Young y col., 1998b); (HJ Lin y col., 2010a); (Hui Ju Hui Ju Lin et al., 2010b); (Metlapally et al., 2010)	Polémico.
MYP6	608908	22q13	ANUNCIO	<i>SCO2</i>	no menos de -6D	Caucasoide y mongoloide (chino)	(Stambolian et al., 2004); (Klein et al., 2007); (Tran-Viet et al., 2013)	Polémico.
MYP7	609256	11p13	Multifactor	<i>PAX6</i>	-12,12 a +7D	Caucasoide y mongoloide (chino)	(Hammond et al., 2004); (Han et al., 2009); (Liang et al., 2011); (Jiang et al., 2011); (Tang et al., 2014)	No confirmado.
MYP17	608367	7p15, 7q31	ANUNCIO	<i>VIPR2</i>	> -6D	Caucasoide y negroide	(Naiglin, 2002); (Paget et al., 2008); (Klein et al., 2007); (Shi et al., 2013)	No confirmado.
MYP21	614167	1p22.2	ANUNCIO	<i>ZNF644</i>	-6,27 a -20D	Mongoloide (chino), Caucasoide y Negroide	(Shi et al., 2011a); (Tran-Viet et al., 2012)	Replicado.
MYP23	615431	4p16.3	Arkansas	<i>LRPAP1</i>	> -17D	Caucasoide y mongoloide (chino)	(Aldahmesh et al., 2013); (Jiang et al., 2015)	Replicado.
Caucasoide								
MYP5	608474	17q21-q23	ANUNCIO	<i>COL1A1, COL1A2</i>	-5,5 a -50D	Caucasoide	Paluru y col. (2003)	No confirmado. ¿Sindrómico?
MYP8	609257	3q26	Multifactor	NR	-12,12 a +7D	Caucasoide	Hammond y col. (2004)	No confirmado.
MYP9	609258	4q12	Multifactor	NR	-12,12 a +7D	Caucasoide	Hammond y col. (2004)	No confirmado.

Revisión Sistemática de la Fisiopatología de la Miopía Patológica

MYP10	609259	8p23	Multifactor	NR	-12,12 a +7,	Caucasoide	(Hammond et al., 2004); (Meng et al., 2012)	No confirmado.
MYP12	609995	2q37.1	ANUNCIO	<i>SAG, DGKI</i>	-7,25 a -27	Caucasoide	Paluru y col. (2005)	No confirmado.
MYP14	610320	1q36	NR	NR	-3,46D (me	Caucasoide	Wojciechowski y col. (2006)	No confirmado.
MYP15	612717	10q21.1	ANUNCIO	<i>CDH15, ZW</i>	-7D (media)	Caucasoide	(Nallasamy et al., 2007); (Meng et al., 2012)	No confirmado.
mongoloide								
MYP11	609994	4q22-q2	ANUNCIO	<i>RRH</i>	-5 a -20 D	Mongoloide (chino)	Zhang y col. (2005)	No confirmado.
MYP13	300613	Xq23-q2	Ligado al cr	NR	-6 a -20 D;	Mongoloide (chino)	(Zhang et al., 2006 , 2007)	No confirmado.
MYP16	612554	5p15.33	ANUNCIO	NR	> -6D	Mongoloide (chino)	(CY Lam et al., 2008a , Lam et al., 2008b)	No confirmado.
MYP18	255500	14q22.1	Arkansas	NR	> -6D	Mongoloide (chino)	Yang y col. (2009)	No confirmado.
MYP19	613969	5p15.1-p	ANUNCIO	<i>CDH6, CDF</i>	<-6D	Mongoloide (chino)	Ma et al. (2010)	No confirmado.
MYP20	614166	13q12.12	ANUNCIO	<i>MIPEP, C1</i>	<-6D	Mongoloide (chino)	Shi y col. (2011b)	No confirmado.
MYP22	615420	4q35.1	ANUNCIO	<i>CCDC111</i>	<-6D	Mongoloide (chino)	Zhao y col. (2013)	Polémico.
MYP24	615946	12q13.3	ANUNCIO	<i>SLC39A5</i>	<-6D	Mongoloide (chino)	Guo y col. (2014a)	Replicado.
MYP25	617238	5q31.1	ANUNCIO	<i>P4HA2</i>	-6 a -20 D	Mongoloide (chino)	Guo y col. (2015)	Replicado.
MYP26	301010	Xq13.1	Ligado al cr	<i>ARR3</i>	> -6D	Mongoloide (chino)	Xiao y col. (2016)	

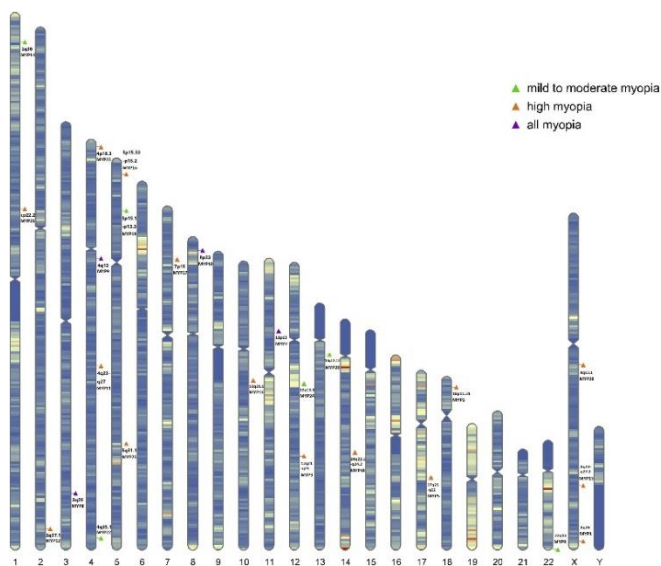


Figura 1. Localización cromosómica de los genes implicados en la miopía.

6.3.1.6 LOCI Y GENES IDENTIFICADOS EN FAMILIAS CON MIOPIA PATOLÓGICA

En el análisis genético de la miopía alta no sindrómica, se han identificado 12 loci mediante estudios de ligamiento (Tabla 1). Estos loci se observaron con frecuencia en familias con miopía alta mendeliana, caracterizada por inicio en la primera infancia (≤ 7 años) y herencia monogénica. Se han replicado o refinado varios loci en familias independientes utilizando el mismo enfoque.

MYP1 (Tabla 1) fue el primer locus identificado para la miopía. Se estudió en una familia griega en la que 3 hermanos miopes tenían 5 nietos con miopía. El linaje se consideró como un pedigrí ligado al cromosoma X convincente, ya que las portadoras no se vieron afectadas o tenían una miopía leve que no requería lentes correctoras (37). En 1990, el análisis de vinculación de una familia danesa con miopía ligada al cromosoma X sugirió una asignación provisional para el locus a Xq28 (38). En 2010, se confirmó la herencia recesiva ligada al cromosoma X del locus MYP1 en una gran familia china con miopía alta no sindrómica (39). Sin embargo, no se identificó ninguna mutación causal ni en regiones codificantes ni en regiones intrónicas adyacentes de los Genes *GPR50*, *PRRG3*, *CNGA2* o *BGN*. En 2011, se describieron 2 pedigríes indios asiáticos multigeneracionales con miopía no sindrómica (40) que parecía seguir un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, en que solo los varones se veían afectados, con una edad de inicio entre los 4 y los 12 años. El grado de miopía fue variable, oscilando entre -6 y -23 D y con un valor medio de -8,48 D. En la región crítica de Xq28, los investigadores buscaron mutaciones en 13 genes candidatos, pero no detectaron ninguna mutación patogénica en este locus de interés. Respecto a este loci, en 2015 se identificó una mutación única en el gen *OPN1LW* mapeado en el haplotipo LVAVA de MYP1 para la miopía alta tanto sindrómica como no sindrómica y se identificó una mutación *frameshift* en *OPN1LW* que cosegregaba con los afectos en una familia multigeneracional con miopía alta ligada al cromosoma X (41). Sin embargo, recientemente se observó que estos pacientes desarrollaron distrofia de conos de inicio tardío (42), lo que indica que la enfermedad causada por esta mutación es esta última y que cursa con miopía alta asociada.

En segundo lugar, en 1998, Young *et al.* llevaron a cabo una exploración de todo

el genoma en 8 familias multigeneracionales de alta miopía para detectar loci de susceptibilidad a la miopía. Todas las familias mostraron un patrón autosómico dominante de miopía (<-6 D), y uno de los pedigríes era de etnia china, mientras que los demás eran del norte de Europa (40). Se excluyeron los loci candidatos para la miopía sindrómica, es decir, la miopía asociada con el síndrome de Stickler, el síndrome de Marfan y el glaucoma juvenil. Se encontró un vínculo significativo con el locus MYP2 en 18p (Tabla 1), y un análisis de haplotipos adicional refinó este locus de miopía a un intervalo de 7,6 cM en 18p11.31 entre los marcadores D18S59 y D18S1138. Posteriormente, Young *et al.* sugirieron que el locus de la miopía ligada a 18p11.31 (MYP2) probablemente estaba en un intervalo de 0,8 cM entre los marcadores D18S63 y D18S52, más próximo al marcador D18S52 (43). No fue hasta 2003, cuando Lam *et al.* identificaron el factor inducido por *TGF-beta* (*TGIF*) como un gen candidato probable para la miopía alta en pacientes chinos localizado en ese loci del cromosoma 18p (29). Sin embargo, estudios posteriores demostraron que las variantes de los genes *TGIF* no son responsables ni están asociados con la miopía alta, en contraste con la conclusión anterior de la causalidad de la enfermedad (39).

En otro orden de cosas se ha identificado la vinculación de la miopía alta autosómica dominante con el locus MYP3 en 12q21-q23 (Tabla 1) en una gran familia alemana/italiana (40). La decorina (*DCN*) en 12q23 y lumican (*LUM*) en 12q21.3-q22 se identificaron como genes candidatos. Además, el gen que codifica el *proteoglicano* -3 de sulfato de dermatán (*DSPG3*), localizado en 12q21, al igual que *DCN* y *LUM*, es un miembro de la pequeña familia de proteoglicanos intersticiales de proteínas expresadas en cartílagos, ligamentos y tejidos placentarios. Como componentes principales de la matriz extracelular escleral, se sugiere que los proteoglicanos están estrechamente relacionados con la fibrillogénesis de la esclerótica, y se cree que las mutaciones en estos genes candidatos explicaría la aparición de miopía alta.

Por otra parte, en un estudio de 44 familias estadounidenses de ascendencia judía asquenazí, las personas con no menos de -1,00 D en ambos ojos se clasificaron como miopes. Los resultados de la vinculación indicaron un factor genético en el locus MYP6 en 22q12 (44). En 2013, Tran-Viet *et al.* proporcionó evidencia de que el locus MYP6 es de hecho el gen *SCO2* a través del genotipado de una gran familia china de 4 generaciones con alta miopía (45).

Por su parte, en 2004, Hammond *et al.* realizaron una exploración de ligamiento de todo el genoma de 506 pares de gemelos caucásicos con un equivalente esférico medio (EE) de +0,39 D y obtuvo pruebas considerables de un pico de ligamiento en el cromosoma 11p13 (MYP7). El gen *PAX6* estaba directamente debajo del pico de enlace más alto y, por lo tanto, se consideró como el gen candidato más probable (27). En 2014, un metanálisis de datos publicados confirmó que *PAX6* rs644242 está asociado con una alta miopía (46). Teniendo en cuenta que *PAX6* es un gen de desarrollo clave que codifica un factor de transcripción que controla las fases iniciales de la morfogénesis ocular y que las mutaciones patológicas en este gen son claramente responsables de la displasia ocular grave, la mutación de *PAX6* indudablemente está involucrada en la causalidad de la enfermedad de la miopía no sindrómica.

Otro locus de interés es MYP4 que se asignó al cromosoma 7q36 mediante análisis de ligamiento de 21 familias francesas y 2 argelinas con miopía alta en 2002. Sin embargo, en 2008, Paget *et al.* estudiaron 26 familias de alta miopía, incluidas 9 familias nuevas junto con las familias publicadas previamente por Naiglin *et al.* (47), y no encontraron ningún vínculo con 7q36, pero sí un vínculo significativo con 7p15 en todas las familias. Además, Klein *et al.* y Ciner *et al.* también identificaron el locus 7p15 en familias afroamericanas. Por último, la Organización del Genoma Humano (HUGO) aprobó la sustitución de MYP4 por MYP17 como nuevo locus relacionado con la miopía. En 2013, Shi *et al.* identificaron polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP) significativamente asociados a través de un metanálisis de todo el genoma. El SNP asociado más significativamente, rs2730260, se encuentra en el gen *VIPR2* en el locus MYP4 (47).

MYP21 en el cromosoma 1p22.2 se identificó en 6 pacientes de una familia china de 5 generaciones afectas de miopía alta autosómica dominante mediante análisis de secuenciación y segregación del exoma. Se encontró que 5 mutaciones en la proteína de dedo de zinc 644 isoforma 1 (*ZNF644*) estaban relacionadas con los fenotipos de esta familia (47). Así mismo, Tran-Viet *et al.* en 2012 identificaron heterocigosidad para mutaciones en *ZNF644* (*T242M* y *E274V*) en un caucásico y un afroamericano respectivamente (45). También se han identificado mutaciones en *ZNF644* en otros pacientes chinos con alta miopía (41), lo que respalda el papel de la mutación *ZNF644* en la causalidad de la enfermedad, al menos en esta población.

Por último, MYP23 se localizó en 4p16.3 en un análisis de 3 familias consanguíneas de Arabia Saudita con miopía extrema no sindrómica (48). En ella, la secuenciación del exoma reveló que *LRPAP1* era el gen causante. Este hallazgo fue apoyado más tarde por Jiang *et al.* quienes detectaron una mutación homocigótica de cambio de marco en *LRPAP1* en un niño de 5 años de una familia consanguínea china con miopía alta de inicio temprano (41). Más recientemente, también se han publicado 3 mutaciones en este gen en pacientes chinos con miopía alta (49).

6.3.1.7 ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA PARA ERROR REFRACTIVO, LONGITUD AXIAL, GROSOR MACULAR Y MIOPIA ALTA

Para investigar los factores genéticos de la miopía en la población general, los *Genome-wide association studies* (GWAS) y una serie de estudios de seguimiento que replicaban esos estudios de asociación han identificado numerosas variantes asociadas con la miopía, aunque algunas son de significado incierto. En cualquier caso, se ha encontrado repetidamente numerosas variantes que se asocian con rasgos fenotípicos relacionados con la miopía, como el error refractivo, la longitud axial y el grosor macular, o que directamente se relacionan con una miopía alta.

Estudios de asociación sobre error refractivo y miopía

Un metanálisis de 5 cohortes europeas informó por primera vez que el gen *RBFOX1*, que participa en el desarrollo y la maduración neuronal, estaba asociado con errores de refracción miópicos (50). Además, estudios GWAS de error refractivo en sujetos europeos, que incluían 4270 británicos y 5328 holandeses, identificaron 2 loci separados: uno cerca del gen *RASGRF1* ($P = 2,70 \times 10^{-9}$ para rs8027411 en 15q25.1) y el otro cerca de *GJD2* ($2,21 \times 10^{-14}$ para rs634990 en 15q14). El último (*GJD2*) estaba ubicado más cerca del SNP que resultó más significativo (rs634900). También se confirmó que el SNP rs8027411 en 15q25 estaba asociado con un error de refracción miópico. Para la replicación y posterior confirmación de los hallazgos, ambos estudios utilizaron más de 10,000 individuos de las principales cohortes de descubrimiento de cada uno, así como un grupo compartido más pequeño de muestras de replicación (51) por lo que el hallazgo parece clínicamente relevante.

Además, Tkatchenko *et al.* utilizaron una combinación de análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes, GWAS y análisis funcional de un modelo animal para confirmar *APLP2* como un gen de susceptibilidad a la miopía (52).

Por otra parte, en 2016, el consorcio CREAM identificó 6 nuevos loci, incluidos *FAM150B-ACP1*, *LINC00340*, *FBN1*, *DIS3L-MAP2K1*, *ARID2-SNAT1* y *SLC14A2*, que se asocian con error de refracción en individuos de ascendencia europea (17).

Por último, en 2018, Shah *et al.* realizaron un estudio de asociación para el astigmatismo refractivo y corneal con datos del Biobanco del Reino Unido, demostrando un papel compartido para los loci de susceptibilidad a la miopía cerca de los genes: *ZC3H11B* (1q41), *LINC00340* (6p22.3), *HERC2 / OCA2* (15q13.1) y *NPLOC4 / TSPAN10* (17q25.3) (43).

Análisis de asociación genética centrado en el alargamiento de la longitud axial en la miopía

Un análisis de asociación en dos etapas reclutó una cohorte de 297 casos con longitudes axiales >26 mm y 977 controles en la primera etapa y de 533 casos y 977 controles en la segunda etapa. Los investigadores seleccionaron 22 SNP con valores de P menores de 10^{-4} en la primera etapa, probaron su asociación en la segunda etapa y finalmente revelaron la asociación más fuerte en rs577948 en 11q24.1. Se identificó que *BLID* y LOC399959 estaban dentro de una región de ADN de 200 kb que abarca rs577948. Se demostró que ambos genes se expresan en tejido retiniano humano mediante análisis de RT-PCR (53).

Un estudio reveló que el SNP rs12144790 en *RSPO1* se asociaba con el largo axial, mientras que el SNP rs10453441 en *WNT7B* se asoció con la longitud axial, el grosor corneal central y la curvatura corneal en niños; y además, se descubrió una nueva asociación entre el SNP rs12321 en *ZNRF3* y la curvatura corneal, algo que se había asociado previamente con el largo axial en una población japonesa (54).

El grosor macular en los estudios de asociación sobre la miopía

Los cambios en el grosor macular están asociados con muchas enfermedades oculares, incluida la miopía patológica, la degeneración macular relacionada con

la edad (DMAE) y el glaucoma. En 2020, Gao *et al.* publicó el resultado del primer GWAS que buscaba asociaciones con el grosor macular. Los investigadores descubrieron 139 loci genéticos, pero los genes importantes que encontraron asociados con la miopía fueron *TSPAN10* y *RDH5*. Estos genes se identificaron además como altamente expresados en la retina (55).

6.3.2 FACTORES AMBIENTALES

Numerosos estudios, demuestran que la realización de actividades al aire libre puede prevenir la aparición de miopía. Sin embargo el mecanismo aún no está claro, aunque existen varias hipótesis sobre esto. Una de ellas sugiere que la vitamina D puede actuar como un biomarcador de exposición (56). Otra, asocia la liberación de dopamina a través de la radiación UV, la cual relaja los músculos oculares y disminuye el crecimiento del globo ocular; por consiguiente, la falta de estimulación a la luz natural conduciría a una elongación en la longitud axial (14).

También se ha visto que altos niveles de iluminación pueden influir en la emetropización (57). Así, se estima que el nivel de iluminación en un día soleado es de aproximadamente 130.000 lux, en comparación con la iluminación en interiores que está entre 100 y 500 lux.

Un estudio realizado en el 2013 por Wu *et al.* confirma el efecto favorable a través de un seguimiento en escuelas en donde implementan medidas para mejorar la exposición a niveles elevados de iluminación, durante el receso de las clases, realizando actividades al aire libre, en comparación con un grupo control que no realizaba este tipo de actividades. Después de un año de seguimiento se evidenció una diferencia en la incidencia de miopía de 8.41 en el grupo de intervención frente a 17.65% en el grupo en el grupo control (58).

En concordancia con lo anterior otro estudio corroboró una menor incidencia de desarrollo de miopía en jóvenes que realizaron actividades al aire libre durante el periodo de seguimiento durante más de 5 años, además de una relación bidireccional entre la actividad física y este defecto refractivo (10, 22).

El seguimiento a poblaciones con los mismos niveles académicos ha señalado que las actividades al aire libre durante la primera infancia disminuyen la posibilidad de aparición de miopía en la edad adulta, sin embargo, a partir de los 20 años puede

progresar la enfermedad (22).

En población adulta también se afirma que el tiempo al aire libre reduce la probabilidad de evolución hacia la miopía, posiblemente por los niveles de iluminación en exteriores, además de una relación directa con cambios en la longitud axial (22).

7. DISCUSIÓN

7.1 FACTORES HEREDITARIOS DE LA MIOPIA

Partiendo de la premisa que la herencia juega un papel principal en el desarrollo de la miopía patológica, el enfoque de la disección genética nos ayudará a aclarar la patogenia de la enfermedad. Actualmente, nuestro conocimiento de los factores genéticos en la miopía sigue siendo limitado. Aunque se han realizado varios estudios de secuenciación del exoma completo en casos de miopía alta, parece que muchos genes sospechosos no cosegregan bien con la enfermedad en las familias. Esta situación impulsa a reconsiderar la posibilidad de múltiples factores genéticos de la miopía alta. Además, aunque existen algunas pruebas sobre el origen patogénico en los tejidos oculares, por ejemplo, la esclerótica, la retina o el cuerpo ciliar, no existe un veredicto final sobre la patogenicidad de las anomalías identificadas (49). Y no podemos olvidar de la influencia de los factores ambientales que van a modificar la aparición y la evolución de esta enfermedad multifactorial.

Otro de los grandes desafíos está en determinar la patogenicidad de las variantes genéticas identificadas, especialmente aquellas de significado incierto. Actualmente, las bases de datos de agregación genómica más utilizadas son *ExAC* y *gnomAD* que derivan de individuos sanos, pero no queda claro si los individuos con miopía o incluso miopía alta han sido excluidos de estos paneles. Por ello, es necesario abordar a fondo esta incertidumbre y seguir los estándares y pautas para la interpretación de estas variantes de secuencia (59).

Además, la validación biológica de genes candidatos que causan enfermedades sigue siendo contradictoria en diferentes estudios. Los modelos animales basados en la genética inversa parecen ser las herramientas más fiables para la verificación. Por lo anterior es importante establecer un modelo genético de alta miopía en

primates no humanos, que tienen casi las mismas estructuras oculares y fisiología tisular que los humanos.

Por último, aunque los estudios de asociación de todo el genoma han proporcionado algunas pistas para comprender mejor la base genética de la miopía, los SNPs solo explican parte de la heredabilidad, debido a que seguro que existe un número elevado de variantes con pequeños efectos que aún no se han identificado, por todo lo anterior la brecha biológica entre los SNP asociados y los genes efectores sigue siendo enorme. El análisis integrador de GWAS y datos ómicos podría cerrar esta brecha y revelar mecanismos más profundos que subyacen a rasgos complejos (60).

7.2 FACTORES AMBIENTALES DE LA MIOPÍA

Es evidente que el incremento de la miopía no es un fenómeno regional, aunque se destaca una mayor prevalencia en el continente asiático. A día de hoy, se ha convertido en un problema mundial, ya que su aparición durante la infancia aumenta las probabilidades de aparición de patologías oculares a futuro.

Los factores que influyen en la evolución de la miopía son multifactoriales y dentro de ellos juega un rol muy importante los factores ambientales, que pueden ser modificables y están relacionados con el estilo de vida. Hábitos como menor tiempo en actividades al aire libre y mayor demanda visual en actividades de visión cercana, que se dan en poblaciones urbanas y elevado nivel académico, incrementan la aparición de la miopía.

Por consiguiente, los factores ambientales modificables, deben ser objeto de seguimiento por parte de salud ocupacional, promoviendo la prevención y atención para el diagnóstico y tratamiento oportuno, motivando a realizar actividades al aire libre y supervisando la cantidad de horas de estudio relacionadas con la visión próxima, la distancia de trabajo, postura, iluminación y otros factores que podrían evitar la aparición de la miopía.

8. CONCLUSIONES

La fisiopatología de la miopía depende en gran parte de factores hereditarios y ambientales. Los mecanismos involucran a muchos factores que dan como resultado una remodelación escleral y un alargamiento del globo ocular que conlleva a lesiones oculares por la presencia de un estafiloma.

El desarrollo de la miopía es multifactorial y su aparición se evidencia desde la infancia y aumenta con la edad adolescente. Estos cambios afectan de una manera significativa el modo y estilo de vida, implicando un impacto económico importante, ya que se requiere de una constante valoración clínica, el uso de dispositivos ópticos, y procedimientos quirúrgicos de mayor complejidad. Además son varias las lesiones asociadas a la miopía patológica que hacen mucho más complejo el tratamiento y pronóstico en cada paciente.

Entre los factores que influyen en la miopía se encuentran los no modificables como la genética y la herencia, los cuales solo podrían vigilarse epidemiológicamente, pero también encontramos los factores modificables relacionados con el estilo de vida, enfocados en hábitos que disminuyan la tendencia en aumento de la miopía.

Algunos genes estuvieron relación con patologías oculares de base como *OPN1LW* que realmente causaba distrofia de conos ligada a X. La implicación de genes como *DCN*, *LUM* y *DSPG3* sugiere que los proteoglicanos están estrechamente relacionados con la fibrilogénesis de la esclerótica y con el desarrollo de alta miopía. Por su parte, *PAX6*, que es un gen relacionado con la morfogénesis ocular, también podría jugar algún papel y *RBFox1*, que participa en el desarrollo y la maduración neuronal, también parece estar asociado con errores de refracción miópicos. Otros genes posiblemente implicados serían *SCO2*, *VIPR2*, *ZNF644*, *LRPAP1*, *APLP2*, *BLID*, *LOC399959*, *WNT7B*, *RSPO1*, *ZNRF3*, *TSPAN* y *RDH5*.

Sin embargo, aún quedan muchos datos y mecanismos por dilucidar, por lo que es indispensable continuar con estudios enfocados en esclarecer los factores genéticos implicados lo que ayudará a aclarar la patogenia de la enfermedad. Además se debe continuar con estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones evaluando y comparando el comportamiento y las variaciones que puede tener la miopía no solo relacionados con factores hereditarios sino también los factores ambientales y estilos de vida que como se ha demostrado influyen en la progresión.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Li M., Zhai L., Zeng S., *et al.* Lack of association between LUM rs3759223 polymorphism and high myopia. *Optometry and Vision Science*. 2014 June; 91: 707-12. doi: 10.1097/OPX.0000000000000302.
- 2 Chuck R.S., Jacobs D.S., Lee J.K., *et al.* Refractive Errors & Refractive Surgery Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2018 Jan; 125: 1-104. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.10.003.
- 3 Brien Holden Vision Institute. The impact of Myopia and High Myopia: report of the Joint World Health Organization. Global Scientific Meeting on Myopia. 2015 Mar: 5–18.
- 4 Morgan I.G., Ohno-Matsui K., Saw S.M. Myopia. *Lancet*. 2012 May; 379: 1739-48. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60272-4.
- 5 M. Soler. Prevalencia de errores refractivos en niños africanos [tesis doctoral]. Universidad de Granada. 2011 Mar; 3-11. ISBN: 9788469429556.
- 6 B.A. Holden, T.R. Fricke, D.A. Wilson, *et al.* Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016 Feb; 123: 1036-42. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
- 7 Russell H. Morgan. Concise Review: Using Stem Cells to Prevent the Progression of Myopia-A Concept. *Stem Cells*. 2015 July; 33: 2104-13. doi: 10.1002/stem.1984.
- 8 M. Dirani, S.N. Shekar, P.N. Baird. The Role of Educational Attainment in Refraction: The Genes in Myopia (GEM) Twin Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008 Feb; 49: 534-8. doi:10.1167/iovs.07-1123.
- 9 Kyoko Ohno-Matsui. Pathologic Myopia. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2016 Nov/Dec; 5: 415-23. doi: 10.1097/APO.0000000000000230.
- 10 Jorge Ruiz-Medrano, Javier A. Montero, Ignacio Flores-Moreno, *et al.* Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading

- system (ATN). *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019 Mar; 69: 80-115. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.10.005.
- 11 I.G. Morgan, K. Rose. Yunnan Minority Eye Study Suggests That Ethnic Differences in Myopia Are Due to Different Environmental Exposures. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015 July; 56: 4430. doi: 10.1167/iovs.15-17389.
- 12 José María Ruiz Moreno, Luis Arias Barquet, Francisco Gómez-Ulla. Guía de “Manejo de las Complicaciones Retinianas en la Alta Miopía. Guías de Práctica Clínica de la SERV”. Disponible en www.serv.es. 2016 Mar; 11-15. ISBN: 978-84-608-5908-6.
- 13 Susan Vitale, Leon Ellwein, Mary Frances Cotch, *et al.* Prevalence of refractive error in the United States, 1999-2004. *Archives of Ophthalmology*. 2008 Aug; 126: 1111–9. doi: 10.1001/archophth.126.8.1111.
- 14 Jacobsen N., Jensen H., Goldschmidt E. Does the level of physical activity in university students influence development and progression of myopia? – a 2-year prospective cohort study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008 Apr; 49: 1322-7. doi: 10.1167/iovs.07-1144.
- 15 Kanthan G.L., Mitchell P., Rochtchina E., *et al.* Myopia and the long-term incidence of cataract and cataract surgery: the Blue Mountains Eye Study. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2014 May/June; 42: 347-53. doi: 10.1111/ceo.12206.
- 16 Yasushi Ikuno. Overview of the complications of High Myopia. *Retina*. 2017 Dec; 37: 2347-51. doi: 10.1097/IAE.0000000000001489.
- 17 Qiao Fan, Virginie J.M. Verhoeven, Robert Wojciechowski, *et al.* Meta-analysis of gene–environment-wide association scans accounting for education level identifies additional loci for refractive error. *Nature Communications*. 2016 Apr; 7: 11008. doi: 10.1038/ncomms11008.
- 18 J.C. Sherwin, D.A. Mackey. Update on the Epidemiology and Genetics of Myopic Refractive Error. *Expert Review of Ophthalmology*. 2014 Jan; 8: 63-87. doi: 10.1586/eop.12.81.
- 19 J.S. Rahi, P.M. Cumberland, C.S. Peckham. Myopia over the lifecourse: prevalence and early life influences in the 1958 British birth cohort.

- Ophthalmology. 2011 May; 118: 797-804. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.09.025.
- 20 J.A. Guggenheim, G. McMahon, K. Northstone, et al. Birth order and myopia. Ophthalmic Epidemiology. 2013 Dec; 20: 1-18. doi: 10.3109/09286586.2013.848457.
- 21 Hong-li Xie, Zuo-kai Xie, Jing Ye, et al. Analysis of correlative factors and prevalence on China's youth myopia. Zhonghua yi xue za zhi. 2010 Feb; 90: 439-42. doi: 10.3760/CMA.J.ISSN.0376-2491.2010.07.003.
- 22 Olavi Pärssinen, Markku Kauppinen. Risk factors for high myopia: a 22-year follow-up study from childhood to adulthood. Acta Ophthalmologica. 2019 Aug; 97: 510-8. doi: 10.1111/aos.13964.
- 23 M. Rosman, Y. Zheng, E. Lamoureux, et al. Review of key findings from the Singapore Malay eye study (SiMES-1). Singapore Medical Journal. 2012 Feb; 53: 82-7. PMID: 22337179.
- 24 C.S. Tan, Y.H. Chan, T.Y. Wong, et al. Prevalence and risk factors for refractive errors and ocular biometry parameters in an elderly Asian population: the Singapore Longitudinal Aging Study (SLAS). Eye. 2011 Oct; 25: 1294-301. doi: 10.1038/eye.2011.144.
- 25 Rosa M. Coco-Martin, Minal Belani-Raju, Daniel de la Fuente-Gomez, et al. Progression of myopic maculopathy in a Caucasian cohort of highly myopic patients with long follow-up: a multistate analysis. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2021 Jan; 259: 81-92. doi: 10.1007/s00417-020-04795-5.
- 26 M.V. Olmedo, J.I. Muñoz, M.J. Rodriguez-Cid, et al. Two different genetic markers for high and low myopia. European Journal of Ophthalmology. 1992 Oct/Dec; 2: 196-9. doi: 10.1177/112067219200200406.
- 27 P.G. Sanfilippo, A.W. Hewitt, C.J. Hammond, et al. The heritability of ocular traits. Survey of Ophthalmology. 2010 Nov/Dec; 55: 561-83. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.07.003.
- 28 Ian Morgan, Kathryn Rose. How genetic is school myopia? Progress in Retinal and Eye Research. 2005 Jan; 24: 1-38. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.06.004.
- 29 Ching Yan Lam, Pancy O.S. Tam, Dorothy S.P. Fan, et al. A Genome-wide Scan Maps a Novel High Myopia Locus to 5p15. Investigative Ophthalmology

- & Visual Science. 2008 Sept; 49: 3768-78. doi: 10.1167/iovs.07-1126.
- 30 Katie M. Williams, Virginie J. M. Verhoeven, Phillippa Cumberland, *et al.* Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E3) Consortium. *European Journal of Epidemiology*. 2015 Apr; 30: 305-15. doi: 10.1007/s10654-015-0010-0.
- 31 K. Zadnik. Myopia development in childhood. *Optometry and Vision Science*. 1997 Aug; 74: 603-8. doi: 10.1097/00006324-199708000-00021.
- 32 D.P. Dimasi, K.P. Burdon, J.E. Craig. The genetics of central corneal thickness. *British Journal of Ophthalmology*. 2010 Aug; 94: 971-6. doi: 10.1136/bjo.2009.162735.
- 33 Lan Chang, Chen-Wei Pan, Kyoko Ohno-Matsui, *et al.* Myopia-Related Fundus Changes in Singapore Adults with High Myopia. *American Journal of Ophthalmology*. 2013 June; 155: 991-9. doi: 10.1016/j.ajo.2013.01.016.
- 34 Jon L. Karlsson. Concordance rates for myopia in twins. *Clinical Genetics*. 1974 Aug; 6: 142-6. doi: 10.1111/j.1399-0004.1974.tb00643.x.
- 35 Margarida C. Lopes, Toby Andrew, Francis Carbonaro, *et al.* Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009 Jan; 50: 126–31. doi: 10.1167/iovs.08-2385.
- 36 E. Mountjoy, N.M. Davies, D. Plotnikov, *et al.* Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomization. *The BMJ*. 2018 June; 361: 1-8. doi: 10.1136/bmj.k2022.
- 37 C.S. Bartsocas, A.D. Kastrantas. X-linked form of myopia. *Human Heredity*. 1981; 31: 199-200. doi: 10.1159/000153207.
- 38 M. Schwartz, M. Haim, D. Skarsholm. X-linked myopia: Bornholm eye disease. Linkage to DNA markers on the distal part of Xq. *Clinical Genetics*. 1990 Oct; 38: 281-6. doi: 10.1111/j.1399-0004.1990.tb03582.x.
- 39 X. Guo, X. Xiao, S. Li, *et al.* Nonsyndromic high myopia in a Chinese family mapped to MYP1: linkage confirmation and phenotypic characterization. *Archives of Ophthalmology*. 2010 Nov; 128: 1473-9. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.270.

- 40 Ratnamala U., Lyle R., Rawal R., *et al.* Refinement of the X-linked nonsyndromic high-grade myopia locus MYP1 on Xq28 and exclusion of 13 known positional candidate genes by direct sequencing. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Aug; 52: 6814-6819. doi: 10.1167/iovs.10-6815.
- 41 Li, B. Gao, L. Guan, *et al.* Unique variants in *OPN1LW* cause both syndromic and nonsyndromic X-Linked high myopia mapped to MYP1. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015 June; 56: 4150-5. doi: 10.1167/iovs.14-16356
- 42 Orsolya Orosz, István Rajta, Attila Vajdas, *et al.* Myopia and Late-Onset Progressive Cone Dystrophy Associate to LVAVA/MVAVA Exon 3 Interchange Haplotypes of Opsin Genes on Chromosome X. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017 Mar; 58: 1834-42. doi: 1834-42. 10.1167/iovs.16-21405.
- 43 Rupal L. Shah, Jeremy A. Guggenheim, UK Biobank Eye and Vision Consortium. Genome-wide association studies for corneal and refractive astigmatism in UK Biobank demonstrate a shared role for myopia susceptibility loci. *Human Genetics*. 2018 Oct; 137: 881-96. doi: 10.1007/s00439-018-1942-8.
- 44 D. Stambolian, G. Ibay, L. Reider, *et al.* Genomewide linkage scan for myopia susceptibility loci among Ashkenazi Jewish families shows evidence of linkage on chromosome 22q12. *American Journal of Human Genetics*. 2004 July; 75: 448-59. doi: 10.1086/423789.
- 45 Khanh-Nhat Tran-Viet, Elizabeth St.Germain, Vincent Soler, *et al.* Study of a US cohort supports the role of ZNF644 and high-grade myopia susceptibility. *Molecular Vision*. 2012 Apr; 18: 937-44. PMID: PMC3335780.
- 46 Shu Min Tang, Shi Song Rong, Alvin L. Young, *et al.* PAX6 gene associated with high myopia: a meta-analysis. *Optometry and Vision Science*. 2014 Apr; 91: 419-29. doi: 10.1097/OPX.0000000000000224.
- 47 Yi Shi, Bo Gong, Lijia Chen, *et al.* A genome-wide meta-analysis identifies two novel loci associated with high myopia in the Han Chinese population. *Human Molecular Genetics*. 2013 June; 22: 2325-33. doi: 10.1093/hmg/ddt066.

- 48 Mohammed A. Aldahmesh, Arif O. Khan, Hisham Alkuraya, *et al.* Mutations in LRPAP1 are associated with severe myopia in humans. *The American Journal of Human Genetics*. 2013 Aug; 93: 313-20. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.06.002.
- 49 Chun-Yun Feng, Xiao-Qiong Huang, Xue-Wen Cheng, *et al.* Mutational screening of SLC39A5, LEPREL1 and LRPAP1 in a cohort of 187 high myopia patients. *Scientific Reports*. 2017 Apr; 7: 1120. doi: 10.1038/s41598-017-01285-3.
- 50 D. Stambolian, R. Wojciechowski, K. Oexle, *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies in five cohorts reveals common variants in RBFOX1, a regulator of tissue-specific splicing, associated with refractive error. *Human Molecular Genetics*. 2013 July; 22: 2754-64. doi: 10.1093/hmg/ddt116.
- 51 Abbas M. Solouki, Virginie J.M. Verhoeven, Cornelia M. van Duijn, *et al.* A genome-wide association study identifies a susceptibility locus for refractive errors and myopia at 15q14. *Nature Genetics*. 2010 Oct; 42: 897-901. doi: 10.1038/ng.663.
- 52 Andrei V. Tkatchenko, Tatiana V. Tkatchenko, Jeremy A. Guggenheim, *et al.* APLP2 Regulates Refractive Error and Myopia Development in Mice and Humans. *PLOS Genetics*. 2015 Aug; 11: 1-17. doi: 10.1371/journal.pgen.1005432.
- 53 Hideo Nakanishi, Ryo Yamada, Norimoto Gotoh, *et al.* A genome-wide association analysis identified a novel susceptible locus for pathological myopia at 11q24.1. *PLOS Genetics*. 2009 Sept; 5: 1-7. doi: 10.1371/journal.pgen.1000660.
- 54 Bao Jian Fan, Xueli Chen, Nisha Sondhi, *et al.* Family-Based Genome-Wide Association Study of South Indian Pedigrees Supports WNT7B as a Central Corneal Thickness Locus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018 May; 59: 2495-502. doi: 10.1167/iovs.17-23536.
- 55 X.R. Gao, H. Huang, H. Kim. Genome-wide association analyses identify 139 loci associated with macular thickness in the UK Biobank cohort. *Human Molecular Genetics*. 2018 Dec; 28: 1162-72. doi: 10.1093/hmg/ddy422.
- 56 Jin A. Choi, Kyungdo Han, Yong-Moon Park, *et al.* Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with myopia in Korean adolescents.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2014 Apr; 55: 2041-7.

doi: 10.1167/IOVS.13-12853.

57 Richard Hobday. Myopia and daylight in schools: a neglected aspect of public health? Perspectives in Public Health. 2016 Jan; 36: 50-5.

doi: 10.1177/1757913915576679.

58 L. Brusi, L. Argüello, A. Alberdi, *et al.* Informe de la salud visual y ocular de los países que conforman la Red Epidemiológica Iberoamericana para la Salud Visual y Ocular (REISVO). Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular. 2015 Mar; 13: 11-43. doi: 10.19052/sv.2961.

59 Sue Richards, Nazneen Aziz, Sherri Bale, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine. 2015 May; 17: 405-42. doi: 10.1038/gim.2015.30.

60 Yang Wu, Jian Zeng, Futao Zhang, *et al.* Integrative analysis of omics summary data reveals putative mechanisms underlying complex traits. Nature Communications. 2018 Mar; 9: 918. doi: 10.1038/s41467-018-03371-0.