جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

The Genetics of Age-Related Macular Degeneration

Banaei T, MD; Farrokh Tehrani D, MD; Abbaszadegan MR, MD

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in old subjects. It is a multifactorial disease with both environmental and genetic factors playing some role in its pathogenesis. Similar to many other genetic diseases, the inheritance pattern of AMD does not fit into simple mendelian rules. These diseases are caused by the presence of multiple genetic factors and are called complex diseases. There has been extensive research on the role of genetic factors in the pathogenesis of this complex disease in the last few years. We review the methods of genetic research and their advantages and disadvantages in complex diseases such as AMD. Following that, candidate genes and their probable role in the pathogenesis of the disease are described. Finally, we discuss two important genes in the pathogenesis of the disease i.e. complement factor H and the gene for locus LOC387715.

- Bina J Ophthalmol 2007; 13 (1): 104-118.

مروری بر نقش ژنتیک در استحاله سنی ماکولا

دکتر توکا بنایی[۱]، دکتر داریوش فرخ تهرانی[۲] و دکتر محمدرضا عباس‌زادگان[۳]

استحاله سنی ماکولا (AMD)، علت مهم کوری در سنین بالاست. این بیماری یک پدیده چندعاملی است که عوامل محیطی و ژنتیک، هردو در ایجاد آن نقش دارند اما نحوه توارث در این بیماری مانند بسیاری از بیماری‌های ژنتیک دیگر، از قوانین مندلی پیروی نمی‌کند. در واقع، این بیماری معلول وجود چند عامل ژنتیک با هم می‌باشد و به این نوع بیماری‌ها، بیماری‌های پیچیده (کمپلکس) گفته می‌شود. در سال‌های اخیر، در مورد نقش ژنتیک در ایجاد این بیماری پیچیده، تحقیقات وسیعی انجام شده‌اند. در این مقاله، مروری داریم بر روش‌های بررسی ژنتیک و نقاط قوت و ضعف آن‌ها در بیماری پیچیده AMD و سپس ژن‌های احتمالی موثر در ایجاد این بیماری را معرفی و نقش احتمالی هریک را بررسی می‌کنیم. در پایان، به دو ژن یعنی فاکتور کمپلمان H و ژنی در ناحیه LOC۳۸۷۷۱۵ می‌پردازیم که تغییرات آن‌ها سهم مهمی در ایجاد بیماری دارد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۶؛ دوره ۱۳، شماره ۱: ۱۱۸-۱۰۴.

• **پاسخ‌گو:** دکتر توکا بنایی (e-mail: tkbanaee@gmail.com)
۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۲- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۳- دانشیار- PhD ژنتیک- دانشگاه علوم پزشکی مشهد
مشهد- بلوار شهید قرنی- بیمارستان چشم‌پزشکی خاتم الانبیاء (ص)- مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۱۹ تیر ۱۳۸۶
تایید مقاله: ۲۳ مرداد ۱۳۸۶

مقدمه

استحاله سنی ماکولا (AMD)، شایع‌ترین عامل کوری در سنین بالا در کشورهای پیش‌رفته می‌باشد[۱و۲]. این بیماری اولین بار توسط Otto Haab در سال ۱۸۸۵ گزارش شد. وی بیماری را

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

به صورت اختلالات رنگ‌دانه‌ای و آتروفیک در ناحیه ماکولا توصیف نمود که موجب اختلال دایم در دید مرکزی در افراد مسن می‌شود. این بیماری با وجود رسوبات زیر شبکیه‌ای به نام دروزن (drusen) در ناحیه ماکولا مشخص می‌گردد و با پیشرفت بیماری، در ناحیه‌ای که این رسوبات وجود دارند؛ آتروفی در اپی‌تلیوم پیگمانته و شبکیه ایجاد می‌گردد. این نواحی آتروفی، به تدریج بزرگ‌تر می‌شوند و به هم می‌پیوندند و در نهایت باعث بروز یک منطقه از آتروفی در ناحیه ماکولا می‌گردند که به آن آتروفی جغرافیایی گفته می‌شود. علاوه بر این تغییرات، تظاهرات متنوعی شامل تغییرات رنگ‌دانه‌ای و جداشدگی لایه اپی‌تلیوم پیگمانته شبکیه (RPE) در این بیماری مشاهده می‌شود که موجب تنوع بسیار زیاد تظاهرات بالینی آن می‌گردند. به مرحله‌ای از بیماری که عروق غیر طبیعی در زیر یا داخل شبکیه ایجاد می‌شوند؛ مرحله مرطوب (exudative) اطلاق می‌گردد و مرحله قبل از ظهور این عروق غیر طبیعی، مرحله خشک (nonexudative) نامیده می‌شود. وضعیت اگزوداتیو و آتروفی جغرافیایی، دو مرحله اصلی پیشرفته بیماری محسوب می‌شوند. حدود ۳۰ درصد افراد بالای ۷۵ سال دچار علایمی از این بیماری می‌باشند و حدود ۸-۶ درصد افراد، دچار مراحل پیشرفته بیماری با کاهش شدید دید هستند. این بیماری با ایجاد کاهش دید مرکزی، کیفیت زندگی را به شدت مختل می‌کند[۳].

با توجه به افزایش سن در جمعیت اکثر کشورها، به نظر می‌رسد که این بیماری باعث اختلال بینایی وسیعی در جوامع خواهد شد. به همین دلیل، تحقیقات گسترده‌ای در زمینه شناخت پاتوفیزیولوژی بیماری و راهکارهای درمانی آن در تمام دنیا در حال انجامند. آنچه تا به حال مطالعات مختلف نشان داده‌اند این است که AMD یک بیماری پیچیده (کمپلکس) با استعداد ژنتیکی و احتمالاً در اثر وجود چندین ژن مستعدکننده است که عوامل محیطی بر بروز آن تاثیر می‌گذارند[۱،۲و۴]. تا کنون مطالعات زیادی نقش عوامل محیطی را در ایجاد AMD نشان داده‌اند. عوامل خطرسازی که تا به حال نقش آن‌ها بیش‌تر از سایر عوامل اثبات شده است؛ عبارتند از افزایش سن و سیگار کشیدن[۵]. عوامل دیگری از جمله نژاد، برنامه غذایی چرب و چاقی نیز در برخی از مطالعات به عنوان عوامل خطرساز ایجاد بیماری مطرح شده‌اند و اثرات پیش‌گیری‌کننده‌ای برای آنتی‌اکسیدان‌ها، آجیل، ماهی و اسیدهای چرب امگا-۳ گزارش شده‌اند. تاثیر عوامل دیگری هم‌چون فشار خون بالا، کلسترول خون بالا و نور آفتاب بر ایجاد بیماری، در مطالعات مختلف متفاوت بوده است[۱و۲].

پیدا کردن ژن مسوول بیماری‌های شایع از جمله AMD، فواید زیادی دارد؛ هم‌چون درک بهتر پاتوژنز بیماری، بهبود روش‌های تشخیصی، احتمال تشخیص پیش‌بالینی و روش‌های بهتر پیش‌گیری و درمان بیماری[۲]. در دهه اخیر، مطالعه در مورد نقش ژنتیک در ایجاد AMD بیش‌تر شده است. البته این کار، بسیار مشکل است؛ زیرا بیماری در سنین بالا ظاهر می‌شود و بنابراین معمولاً فقط یک نسل دچار بیماری در هر زمان زنده است. والدین فرد مبتلا، در اکثر موارد فوت کرده‌اند و فرزندان وی هنوز کوچک‌تر از آنند که ابتلا را نشان دهند. تظاهرات متنوع AMD نیز یکی دیگر از معضلات موجود در راه شناخت نقش ژنتیک در AMD است[۱].

بیماری ژنتیکی پیچیده (کمپلکس) چیست؟

بیماری ژنتیک پیچیده، نوعی بیماری است که به‌رغم وجود شواهد قوی مبنی بر ماهیت ژنتیکی آن، الگوی توارث مشخصی ندارد. عقیده بر این است که این بیماری‌ها، حاصل تداخل عوامل ژنتیک و عوامل خطرساز محیطی هستند. در این بیماری‌ها، یک ژن، عامل ایجاد بیماری نیست؛ بلکه یک الگوی چندژنی وجود دارد که در آن، چندین ژن با اثرات متفاوت در ایجاد بیماری نقش دارند و وجود هیچ یک از این ژن‌ها به تنهایی، برای ایجاد بیماری، الزامی نیست. در مدل‌های پیچیده، فرض بر این است که هر ژن، فقط استعداد ابتلا به بیماری را در فرد ایجاد می‌کند و ایجاد بیماری منوط به قرار گرفتن در معرض عوامل محیطی خاص و یا همراهی سایر ژن‌های مستعدکننده به بیماری می‌باشد. بنابراین با به ارث بردن تعداد بیش‌تری از ژن‌های مستعدکننده، احتمال ابتلا به بیماری و جنبه ارثی بیماری، قوی‌تر می‌گردد. برای مثال، اگر برای ایجاد یک بیماری، ۵ ژن مستعدکننده وجود داشته باشند؛ فرد دارای هر ۵ ژن، به بیماری مبتلا خواهد شد. بر عکس، فرد فاقد همه این ژن‌ها، هر قدر هم که در معرض عوامل محیطی خطرساز قرار گیرد؛ به بیماری مبتلا نخواهد شد. اکثر افراد، وضعیتی بین

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

این دو حالت دارند و ایجاد بیماری در آن‌ها، حاصل تداخل بین زمینه ژنتیک و عوامل محیطی می‌باشد[۲].

با توجه به تاثیر ژن‌های متعدد در ایجاد AMD، هر کدام از این ژن‌ها، ممکن است اثر مختصری در ایجاد بیماری داشته باشد که این مساله، پیدا کردن این ژن‌ها را مشکل‌تر خواهد ساخت. از طرفی، تداخل اثر ژن‌های مختلف نیز این وضعیت را پیچیده‌تر می‌کند. بررسی اثر عوامل محیطی و محل تاثیر آن‌ها در روند پاتوژنز بیماری نیز مشکل است. برای مثال ما می‌دانیم که سیگار کشیدن، یک عامل خطرساز برای AMD است ولی نمی‌دانیم که در چه سطح یاخته‌ای یا ژنی اثر خود را می‌گذارد. به علاوه، به نظر می‌رسد که سیگار کشیدن، بیش‌تر خطر عوارض نورگ‌زایی بیماری را افزایش می‌دهد تا ابتلا به خود بیماری را[۶].

آیا فنوتیپ مشخصی برای AMD وجود دارد؟

وجود فنوتیپ‌های متعدد در بیماری‌های پیچیده‌ای هم‌چون AMD، از عوامل دیگری است که مطالعه این بیماری‌ها را با مشکل مواجه می‌سازد. در هر مطالعه ژنتیک، داشتن شناخت و تعریف دقیق از بیماری مورد مطالعه، بسیار مهم است تا بتوان به طور دقیق، افراد مبتلا را از افراد غیر مبتلا جدا نمود؛ زیرا اطلاعات ژنتیک بین این دو گروه مقایسه می‌شوند[۴]. در مورد AMD، این مساله بسیار پیچیده به نظر می‌رسد زیرا این بیماری تظاهرات بالینی گسترده و متنوعی دارد که شناخت علایم زودرس آن را مشکل می‌سازند و به همین دلیل نیز تاکنون تقسیم‌بندی‌های بسیار متنوعی برای آن ارایه شده‌اند[۷]. در مطالعه Beaver Dam[۸]، وجود دروزن نرم در افتالموسکوپی، با افزایش قابل توجه خطر ابتلا به مراحل پیش‌رفته AMD همراه بود. این مطالعه نشان داد که وجود دروزن سخت، خطر ابتلا به مراحل پیش‌رفته AMD را افزایش نمی‌دهد.

Lewis و همکاران[۹] بین استحاله مشبک اپی‌تلیوم پیگمانته (reticular degeneration of the pigment epithelium) و ایجاد AMD رابطه‌ای را نشان دادند. این تغییرات محیطی، در اکثر موارد، مدت‌ها پیش از ایجاد تغییرات ماکولا و اغلب نیز به شکل ارثی در خانواده‌هایی که افراد مسن‌تر آن‌ها دچار اشکال پیش‌رفته AMD هستند؛ دیده می‌شوند. حال آیا باید این تغییرات را به عنوان تظاهری از AMD در مطالعات در نظر گرفت یا خیر؟ آیا باید سن شروع و وجود افت بینایی را در تعریف AMD برای مطالعات گنجانید؟ این‌ها سوالاتی هستند که پاسخ به آن‌ها جهت افزایش دقت مطالعات ژنتیک و رسیدن به نتیجه صحیح از این مطالعات، لازم است ولی تا کنون پاسخ روشنی به آن‌ها داده نشده است.

تقسیم‌بندی‌هایی که برای مطالعات اپیدمیولوژیک یا بالینی استفاده می‌شوند؛ ممکن است برای مطالعات ژنتیک مناسب نباشند. درجه‌بندی بیماری ممکن است تخمینی از شدت بیماری به دست دهد اما لزوماً با صحت تشخیص ارتباط ندارد[۹]. برای مثال، مراحل پیش‌رفته برخی از دیستروفی‌های ارثی ماکولا با طرح توارث مندلی، می‌توانند نمای بالینی مشابه AMD داشته باشند. گنجانیدن این افراد با اختلال تک‌ژنی در مطالعات می‌تواند تحلیل‌های بعدی ژنتیک را دچار اختلال کند[۴].

آیا تفاوت در تظاهرات بالینی با تفاوت در ژنتیک بیماری همراه است؟

مساله دیگر این است که آیا می‌توان برای افتراق انواع مختلف ژنتیک AMD از تظاهرات مختلف آن مانند وجود یا عدم دروزن و نوع دروزن، ایجاد آتروفی جغرافیایی و CNV (choroidal neovascular membrane) کمک گرفت؟ وجود اشکال بالینی مختلف در یک خانواده مبتلا، دست‌کم در دو دیستروفی ارثی ماکولا یعنی بیماری اشتارگارت[۱۰] و اختلالات پریفرین-RDS (retinal degeneration slow mutation)[۱۲و۱۱] نشان داده شده است. بیماری Best نیز ممکن است با شدت‌های مختلف در یک خانواده بروز نماید[۹]. مطالعاتی در دوقلوهای همسان، شبیه بودن علایم بالینیAMD را نشان داده‌اند و می‌توان تصور کرد که ممکن است تظاهرات AMD در یک خانواده نیز مشابه باشد[۱۳]. اما در مطالعات دیگر در خانواده‌های بزرگ‌تر با افراد مبتلای بیش‌تر، گستره وسیعی از تظاهرات بالینی مشاهده شده است[۹]. به تازگی Postel و همکاران[۱۴] نشان داده‌اند که فنوتیپ بیماری در خانواده‌هایی که یک فرد مبتلا دارند، با خانواده‌هایی که چند فرد مبتلا دارند؛ تفاوتی نمی‌کند. اگر تعداد افراد مبتلا در خانواده را نشانه‌ای از تفاوت ژنتیکی بیماری بدانیم؛ می‌توان نتیجه گرفت که فنوتیپ بیماری با ژنتیک بیماری ارتباطی ندارد. البته مطالعه فوق محدودیت‌هایی در تعریف AMD و احراز تعداد افراد مبتلا در یک خانواده دارد

که این نتیجه‌گیری را قطعی نمی‌سازد.

به نظر می‌رسد که در بیماری پیچیده‌ای مانند AMD، تغییر یک ژن مخصوص، باعث استعداد ابتلا به بیماری شود و ژن‌های دیگر و عوامل محیطی، بر سن بروز و تظاهرات بالینی بیماری تاثیر بگذارند. در حال حاضر، شواهد کافی برای تقسیم‌بندی انواع ژنتیک AMD بر اساس تظاهرات بالینی وجود ندارند[۹]. شناخت ژن مستعدکننده به‌AMD، روندهای بیولوژیک مهم در ایجاد AMD را مشخص خواهد نمود و با فهم بهتر پاتوفیزیولوژی آن، می‌توان ارتباط بین فنوتیپ‌های مختلف بیماری را شناخت و به این وسیله، تعاریف و تقسیم‌بندی‌های دقیق‌تری از بیماری ارایه داد. تشخیص دقیق‌تر و اطلاع از نوع اختلال عملکرد، منجر به ایجاد درمان‌های موثرتر برای هر زیرگروه از AMD و ایجاد روش‌های پیش‌گیری مناسب خواهد شد[۱].

اگر تظاهرات بالینی مختلف AMD در اثر ژن‌های مختلفی ایجاد شوند؛ مطالعه‌ای که تمام این تظاهرات را با هم بررسی می‌کند ممکن است نتواند با قدرت کافی، ژن یا ناحیه کروموزومی خاصی را به عنوان عامل ایجاد بیماری شناسایی نماید. از طرف دیگر، اگر مطالعه را محدود به اشکال خاصی از بیماری کنیم؛ ممکن است حجم نمونه برای کشف اثرات متوسط تا کوچک ژنتیکی کافی نباشد. به علاوه، چون توارث در AMD پیچیده است؛ ممکن است کشف نقش هر ژن به دلیل تاثیر ژن‌های متعدد و اثرات محیطی، مشکل باشد. به‌رغم تمام این مشکلات، محققان گام‌های موثری در راه کشف نقش ژنتیک در ایجاد AMD با استفاده از شیوه‌های تحلیل اپیدمیولوژی ژنتیک برداشته‌اند[۱]. اگرچه AMD را به طور کلی یک بیماری پیچیده می‌دانیم اما ممکن است توارث با الگوی غالب در اثر تاثیر ژنی بزرگ در برخی از خانواده‌ها دیده شود[۱۵و۴]. از طرفی ممکن است برخی از تظاهرات بالینی AMD، زمینه ژنتیک قوی‌تری داشته باشند؛ چنان که به تازگی در یک مطالعه نشان داده شده است که وجود دروزن محیطی ممکن است نقش خویشاوندی قوی داشته باشد[۱۴].

انواع مطالعات ژنتیک در AMD

انواع مطالعات انجام‌شده در زمینه ژنتیک AMD را می‌توان به سه دسته تقسیم کرد: ۱) مطالعات خانوادگی، ۲) مطالعات وابستگی (linkage) و ۳) مطالعات همراهی (association).

مطالعات خانوادگی

این مطالعات، پایه‌ای برای مطالعات اپیدمیولوژیک ژنتیک هستند چرا که بدون وجود شواهد قوی برای ارثی بودن یک بیماری، گشتن به دنبال ژن عامل آن، کاری بیهوده است[۲]. مطالعات خانوادگی، به طور قوی وجود یک زمینه ژنتیکی را برای AMD مطرح نموده‌اند و اطلاعاتی در مورد خانوادگی و ارثی بودن و الگوی توارث بیماری به ما داده‌اند. این مطالعات خود به چندین روش انجام شده‌اند[۱].

۱) مطالعات در خانواده‌ها و بررسی نحوه توارث

الف) مطالعات گردآمدگی (aggregation) خانوادگی: در این مطالعات، میزان ابتلا به AMD در خانواده فرد مبتلا با میزان ابتلا به آن در خانواده افراد شاهد مقایسه می‌شود. نوع دیگری از این مطالعات، مقایسه هم‌خوانی علایم در فرد مبتلا با خواهر-برادرانش و هم‌خوانی ابتلا در فرد مبتلا با همسرش می‌باشد[۱].

در یک مطالعه، ابتلا به AMD را در ۲۹ نفر (۲۰ درصد) از ۱۴۶ خواهر و برادران افراد مبتلا و ۱۲ نفر (۸ درصد) از ۱۵۲ خواهر و برادران افراد شاهد یافتندکه نشان‌دهنده نسبت برتری (odds ratio) معادل ۲/۹ می‌باشد[۱۶]. Seddon و همکارانش[۱۷] نسبت‌های ۳۶ درصد و ۱۳ درصد را به ترتیب برای ابتلا در خواهر و برادرهای افراد مبتلا در مقایسه با افراد شاهد گزارش کردند که نسبت شانس معادل ۲/۷ را نشان می‌دهد. نکته جالب در مطالعه آنان این بود که این نسبت برای AMD اگزوداتیو معادل ۳/۱ و برای آتروفی جغرافیایی فقط ۱/۵ و غیر معنی‌دار بود و محققان نتیجه گرفتند که AMD ممکن است یک بیماری هتروژن باشد و نیز ممکن است نسبت دخالت ژنتیک و عوامل محیطی در بروز آتروفی جغرافیایی و نوع اگزوداتیو بیماری، متفاوت باشد. البته با توجه به این که در هر دو مطالعه گفته‌شده، افراد خانواده مستقیماً توسط پژوهشگران معاینه نشدند و ابتلای آن‌ها براساس معاینات بینایی‌سنجی و یا پرونده پزشکی آن‌ها ارزیابی گردید؛ دقت زیادی ندارند. Klaver و همکاران[۱۸]، تصویر فوندوس را در خویشاوندان درجه یک ۸۷ بیمار مبتلا به AMD دیررس (که به صورت بیماری آتروفیک یا نورگزایی تعریف شده بود) و ۱۳۵ فرد شاهد بررسی کردند و بعد از تطبیق‌دهی (adjustment) برای سن، جنس، سیگار کشیدن و آترواسکلروز، نسبت برتری شیوع

(prevalence odds ratio) مراحل زودرس بیماری را (که به صورت وجود دروزن نرم بدون حاشیه واضح یا دروزن مشبک و یا وجود دروزن نرم با حاشیه واضح و نامنظمی‌های پیگمانته تعریف شده بود) در خواهر و برادرهای بیماران معادل ۴/۲ (حدود اطمینان ۹۵ درصد [CI٪۹۵]: ۱/۸-۱۲/۲) به دست آوردند. این OR برای فرزندان بیماران ۶/۶ (CI٪۹۵: ۱/۴-۳۱/۸) بود. در این مطالعه، شواهدی وجود داشتند مبنی بر این که خویشاوندان بیماران، ابتلا را در سن پایین‌تری نشان می‌دهند و حاکی از آن است که ممکن است استعداد ژنتیک، نقش مهمی در تعیین زمان شروع بیماری داشته باشد.

Klein و همکاران[۱۹]، نسبت شانس برای بروز ۵ ساله انواع ضایعات فوندوسکوپیک را در مطالعه Beaver Dam محاسبه کردند. بدین ترتیب که برای هر کدام از ضایعات در افرادی که یک خواهر یا برادر دارای ضایعه فوندوسکوپیک مشابه در بدو ورود به مطالعه داشتند، در مقایسه با افرادی که خواهر یا برادر دارای ضایعه فوندوسکوپیک مشابه نداشتند؛ نسبت شانس محاسبه گردید. نسبت شانس برای دروزن نرم ۱/۸۲ (CI٪۹۵: ۰/۹۱-۳/۶۶)، برای دپیگمانته شدن اپی‌تلیوم پیگمانته شبکیه ۸/۱۸ (CI٪۹۵: ۳/۳۴-۲۰/۰۸)، برای افزایش پیگمنتیشن شبکیه ۳/۵۹ (CI٪۹۵: ۱/۷۱-۷/۵۷) و برای AMD اگزوداتیو ۱۰/۳۱ (CI٪۹۵: ۰/۸۳-۱۲۸/۵۸) به دست آمد. هم‌چنین در مطالعه دیگری، ویژگی‌های دروزن در خواهر و برادرهای افراد مبتلا به AMD، هم‌خوانی زیادی با فرد مبتلا داشت ولی این هم‌خوانی در همسران وجود نداشت[۱۶]. Assink و همکارانش[۲۰] در یک مطالعه خانوادگی بزرگ، گزارش کردند که خطر ابتلا در خانواده‌های افراد مبتلا نیز با هم متفاوت است.

ب) مطالعه دوقلوها

این مطالعات با مقایسه میزان هم‌خوانی بیماری و علایم آن در دوقلوهای همسان نسبت به دوقلوهای غیر همسان، شواهد مستقیمی از توارث در AMD ارایه داده‌اند[۲]. Klein و همکارانش[۱۳] هم‌خوانی بیماری را در ۸ جفت از ۹ جفت دوقلوی همسان گزارش کردند. در مطالعه دیگری، هم‌خوانی بیماری در ۲۵ جفت دوقلوی همسان، ۱۰۰ درصد و در ۱۲ جفت دوقلوی ناهمسان، ۴۲ درصد گزارش شد[۱۶]. مطالعات کوچک دیگری نیز در دوقلوها به این شکل انجام شده‌اند که هم‌خوانی بیش‌تر بیماری را در دوقلوهای همسان نسبت به دوقلوهای ناهمسان نشان می‌دهند[۱۳،۲۱و۲۲].

در این زمینه، دو مطالعه بزرگ نیز انجام شده‌اند. Seddon و همکاران[۲۳] در یک مطالعه جمعیتی، ۸۴۰ مرد مسن شامل ۲۱۰ جفت دوقلوی همسان، ۱۸۱ جفت دوقلوی ناهمسان و ۵۸ فرد غیر دوقلو را معاینه کردند. در ۲۶۸ دوقلو، علایم ماکولوپاتی دیده می‌شد که در ۱۰۶ نفر از آنان شامل ۵۹ دوقلوی همسان (۲۸/۱ درصد) و ۴۷ دوقلوی ناهمسان (۲۶/۰ درصد)، بیماری پیش‌رفته بود. در این مطالعه، تخمین ارثی بودن بیماری ۴۶ درصد برای تمام درجات AMD، ۶۷ درصد برای انواع متوسط بیماری و ۷۱ درصد برای بیماری پیش‌رفته یعنی آتروفی جغرافیایی و بیماری نورگ‌زایی به دست آمد. پس به طور خلاصه در این مطالعه، توارث ۷۱-۱۸ درصد برای اشکال مختلف AMD به دست آمد و به نظر می‌رسد که تاثیر توارث در اشکال پیش‌رفته‌تر AMD بیش‌تر باشد.

Hammond و همکاران[۲۴] در یک مطالعه بزرگ دیگر بر روی دوقلوها، ۵۰۶ جفت دوقلوی خانم (۲۲۶ جفت دوقلوی همسان و ۲۸۰ جفت دوقلوی ناهمسان) را مورد مطالعه قرار دادند. هم‌خوانی ماکولوپاتی (وجود دروزن بزرگ‌تر از ۶۳ میکرون یا وجود تغییرات پیگمانته همراه با هر نوع دروزن) در دوقلوهای همسان ۰/۳۷ و در دو قلوهای ناهمسان ۰/۱۹ بود و میزان ارثی بودن بیماری ۰/۴۵ (CI٪۹۵: ۰/۳۵-۰/۵۳) تخمین زده شد. البته در این گروه، هیچ موردی از AMD پیش‌رفته وجود نداشت و فنوتیپ‌هایی که بیش‌ترین توارث را داشتند عبارت بودند از وجود دروزن نرم با اندازه ۱۲۵ میکرون یا بزرگ‌تر و وجود دروزن سخت به تعداد ۲۰ عدد یا بیش‌تر.

در انواع دیگری از مطالعات بر روی دوقلوها، عوامل محیطی در دوقلوهای با علایم بالینی متفاوت، با هم مقایسه می‌شوند. این روش، راه مناسبی برای پیدا کردن عوامل خطرساز موثر بر بیماری می‌باشد. در یک مطالعه اخیر از این نوع، در ۷۱ جفت دوقلو با تظاهرات بسیار متفاوت از نظر علایم AMD، نقش افزایش تعداد پاکت-سال سیگار کشیدن در ایجاد بیماری دارای نورگ‌زایی، اثبات گردید[۵].

ج) مطالعات تفکیکی (Segregation)

در این مطالعات، الگوی وراثتی بیماری در خانواده‌های مبتلا با پیش‌بینی‌هایی که توسط مدل‌های ژنتیک و غیر ژنتیک به دست می‌آیند؛ مقایسه می‌شود و بدین ترتیب، بهترین مدل توارثی که بیماری با آن هم‌خوانی دارد؛ مشخص می‌گردد. در مورد AMD، یک مطالعه از این نوع انجام شده است که شواهد بیش‌تری در مورد نقش ژنتیک در ایجاد بیماری فراهم نموده است[1].

مطالعات وابستگی (Linkage)

در این مطالعات، سعی می‌شود که مناطقی از ژنوم که حاوی ژن مستعدکننده به AMD هستند؛ شناخته شوند. بدین ترتیب که در این مطالعات، محقق، طرح انتشار جایگاه (locus) ژنی خاصی را که به عنوان نشانگر در نظر دارد؛ در خانواده‌ها بررسی می‌کند تا ببیند آیا انتشار آن در خانواده با انتشار بیماری در خانواده ارتباط دارد و آیا براساس قوانین مندل است یا خیر. در صورتی که انتشار این جایگاه ژنی از انتشار بیماری مستقل نباشد؛ نشان می‌دهد که این جایگاه ژنی در نزدیکی جایگاه مسوول ایجاد بیماری در ژنوم می‌باشد[1و4]. این نوع مطالعات، برای بررسی بیماری‌های پیچیده‌ای مانند دیابت نوع ۲، سوریازیس، آسم، فشار خون اولیه، شیزوفرنی و کانسر پروستات به کار رفته‌اند اما پیدا کردن یک خانواده بزرگ با تعداد زیادی فرد مبتلا به AMD، به علت شروع بیماری در سن بالا، کار مشکلی است[4]. این مطالعات به روش‌های مختلفی انجام شده‌اند: بررسی تمام ژنوم (genome wide linkage scan) در خانواده‌های متعدد یا خانواده‌هایی که افراد مبتلای زیادی دارند و یا بررسی جایگاه‌های خاص کروموزومی در خانواده‌ها[25-35].

همان‌طور که پیش‌تر نیز گفته شد؛ تعریف بیماری و تقسیم‌بندی به کار گرفته‌شده از بیماری و این‌که چه افرادی مبتلا و چه افرادی غیر مبتلا دانسته شوند؛ مستقیماً بر نتایج این مطالعات تاثیر می‌گذارد. متاسفانه هنوز تقسیم‌بندی و تعریف استانداردی از AMD برای مطالعات ژنتیک ارایه نشده است. حاصل مطالعات وابستگی متعددی که انجام شده‌اند؛ متهم کردن تقریباً تمام کروموزوم‌ها به دارا بودن جایگاه‌های حاوی ژن استعداد به AMD است[1]. اما جایگاه‌هایی که بیش‌تر این مطالعات بر آن‌ها اتفاق نظر دارند؛ جایگاه‌های ۳۱-۱q۲۵ و ۱۰q۲۶، یعنی جایگاه‌هایی روی بازوی بلند کروموزوم‌های ۱ و ۱۰ می‌باشند[15,26-29,32,35و36]. در یک متاآنالیز بزرگ که به تازگی انجام شده است نیز بازوهای بلند کروموزوم‌های ۱و ۱۰ به عنوان قوی‌ترین جایگاه‌های حاوی ژن استعداد به AMD اعلام شدند. در این متاآنالیز، جایگاه‌های دیگری که شواهد وابستگی را نشان می‌دادند؛ عبارت بودند از جایگاه‌های ۲q، ۳q، ۴q، ۱۲q و ۱۶q[37].

مطالعات همراهی (Association)

محققان بر اساس نتایج مطالعات وابستگی (با دانستن محل ژن) و نیز با اطلاعاتی که از عمل ژن‌های مختلف دارند؛ برخی از ژن‌ها را به عنوان ژن کاندید ایجاد AMD در نظر گرفته‌اند. از جمله ژن‌های کاندیدشده، ژن‌های مسوول در بیماری‌های مشابه AMD یعنی دیستروفی‌های ماکولا و شبکیه بودند. در مطالعات همراهی، پژوهشگران، بررسی می‌کنند که آیا آلل‌های خاصی از ژن کاندید در بیماران، بیش‌تر از افراد شاهد دیده می‌شود یا خیر. در صورت وجود این همراهی، احتمال دارد که آن آلل خاص، مسوول ایجاد بیماری باشد یا در نزدیکی ژن مسوول بیماری قرار داشته باشد که همراهی آنان در اثر وابستگی ناموازن (linkage disequilibrium)، حفظ شده است. وابستگی ناموازن به همراهی آلل‌های همسایه گفته می‌شود که طی زمان حفظ شده است و نماینده هاپلوتیپی از کروموزوم‌های اجدادی می‌باشد. در مطالعات وابستگی که در مبحث قبلی به آن‌ها اشاره گردید؛ نشانگرهای ژنتیکی که با بیماری همراهی دارند؛ شناخته می‌شوند. در صورتی که در مطالعات همراهی، آلل‌های خاصی از این نشانگرهای ژنتیک را که مسوول ایجاد بیماری و یا در وابستگی ناموازن با آلل مسوول بیماری هستند؛ شناسایی می‌کنند[1].

مطالعات همراهی، به صورت‌های مختلفی انجام می‌شوند؛ از جمله، مطالعات مبتنی بر جمعیت که وجود آلل نشانگر ژنتیک را در بیماران مبتلا به AMD و افراد شاهد غیرخویشاوند در یک جمعیت بررسی می‌کنند. این مطالعات ممکن است در خانواده‌های بزرگ با تعداد زیادی فرد مبتلا انجام شوند. نمونه این مطالعات توسط Klein[15] در یک خانواده بزرگ با AMD انجام شد که مطالعه وابستگی قبلی در همین خانواده، منطقه

۳۱-۱q۲۶ را در این خانواده به عنوان منطقه مسوول بیماری شناسایی کرده بود و با مطالعه همراهی، جهش در ژن Hemicentine-۱ یا fibulin-۶ در این خانواده، به عنوان مسوول ایجاد بیماری AMD شناخته شد[۳۶].

یک روش دیگر هم برای مطالعات همراهی وجود دارد و آن بررسی هاپلوتیپ‌ها به جای نشانگرهای مجزاست. همان‌طور که گفته شد؛ ژن‌های زیادی به عنوان نشانگر برای AMD کاندید شدند. برای بسیاری از آنان، هیچ‌گونه شواهدی از دخالت در ایجاد بیماری پیدا نشد. برای برخی دیگر در برخی مطالعات، شواهد همراهی با بیماری یافت شد ولی در مطالعات دیگر این مساله اثبات نگردید (جدول ۱).

جدول ۱- ژن‌هایی که تا به حال مطالعات نقش آن‌ها را در ایجاد استحاله سنی ماکولا نشان نداده‌اند[۱]

ژن کاندید	عملکرد	منطقه کروموزومی
$ADPRT_{۱}$	دخالت در تنظیم عملکرد پروتیین‌های مختلف هسته‌ای از طریق poly(ADP-ribosyl)ation که می‌تواند در تنظیم اعمال مختلف از جمله تمایز، پرولیفریشن و تغییرات توموری و بهبود صدمات DNA نقش داشته باشد.	۱q
$EPHX_{۱}$	در فعال‌سازی و نیز سم‌زدایی مواد شیمیایی خارجی نقش مهمی دارد.	۱q
$GLRX_{۲}$	آنزیم تنظیم‌کننده وضعیت اکسیدیشن و احیا در میتوکندری‌ها را کد می‌کند که در دفاع علیه صدمات ناشی از اکسیدیشن موثر است و در شبکیه وجود دارد. در ناحیه ۳۱-۱q۲۵ که در بسیاری از مطالعات وابستگی، به عنوان ناحیه دارای ژن مسوول AMD شناخته شده است؛ وجود دارد.	۳۱-۱q۲۵
$LAMC_{۱}$، $LAMC_{۲}$ و $LAMB_{۳}$	پروتیین‌های ماتریکس خارج یاخته‌ای را کد می‌کنند که در لامینای بازال اپی‌تلیوم پیگمانته شبکیه، غشای بروک و کوریوکاپیلری وجود دارند. در ناحیه ۳۱-۱q۲۵ وجود دارند که در بسیاری از مطالعات وابستگی، به عنوان ناحیه دارای ژن مسوول AMD شناخته شده است.	۳۱-۱q۲۵
OCLM	عملکرد آن هنوز شناخته‌شده نیست. در شبکیه وجود دارد. در ناحیه ۳۱-۱q۲۵ وجود دارد که در بسیاری از مطالعات وابستگی، به عنوان ناحیه دارای ژن مسوول AMD شناخته شده است.	۳۱-۱q۲۵
PRELP	یک گلیکوپروتیین ماتریکس خارج یاخته‌ای است. در ناحیه ۳۱-۱q۲۵ واقع است که در بسیاری از مطالعات وابستگی، به عنوان ناحیه دارای ژن مسوول AMD شناخته شده است.	۳۱-۱q۲۵
$RGS_{۱۶}$	باعث هیدرولیز GTP و بازفرآوری ترنس‌دوسین می‌شود و بدین ترتیب باعث حساسیت‌زدایی نسبت به سیگنال‌های وابسته به پروتیین G می‌گردد که در انتقال سیگنال در گیرنده‌های نوری نقش دارد.	۳۱-۱q۲۵
$TGFB_{۲}$	فاکتور رشد است که در ویتریورتینوپاتی پرولیفراتیو نقش دارد.	۱q
$(FIBULIN_{۳})$ $EFEMP_{۱}$	یک نوع جهش‌یافته از آن با ML (Malattia Leventinese) و DHRD (Doyne honeycomb retinal dystrophy) همراهی دارد.	۲p
$GPR_{۷۵}$	گیرنده وابسته به پروتیین G در شبکیه است.	۲p
$IL_{۱}A$	یک سایتوکاین است که در واکنش‌های مختلف التهابی و ایمونولوژیک دخالت دارد.	۲q
$FIBULIN_{۲}$	در یک خانواده ژنی با $EFEMP_{۱}$ قراردارد.	۳p
$GPX_{۱}$	کدکننده یکی از اعضای خانواده گلوتاتیون پراکسیداز است که از مهم‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در انسان هستند.	۳p
$IMPG_{۲}$	کدکننده پروتیوگلیکان ماتریکس بین فوتورسپتوری $IPM_{۲۰۰}$ است.	۳q
RDS	جهش آن در دیستروفی‌های Sorsby's، دیستروفی پروانه‌ای شکل ماکولا و بیماری اشتارگارت دیده شده است.	۶p
AhR	در تنظیم پاسخ‌های بیولوژیک به هیدروکربن‌های آروماتیک صفحه‌ای نقش دارد و نشان داده شده است که آنزیم‌های متابولیزه‌کننده xenobiotic مثل سیتوکروم $P_{۴۵۰}$ را تنظیم می‌کند.	۷p
$NAT_{۲}$	این آنزیم هم فعال‌کننده و هم غیر فعال‌کننده داروهای آریلامین و هیدرازین و کارسینوژن‌هاست.	۸p

ادامه جدول ۱

CYP_2E_1	کدکننده یکی از اعضای خانواده بزرگ آنزیم‌های P_{450}. است که کاتالیزکننده بسیاری از واکنش‌های دخیل در متابولیسم دارویی و سنتز کلسترول، استروییدها و سایر لیپیدهاست. CYP_2E_1 ممکن است در گلوکونیوژنز، سیروز کبدی، دیابت و سرطان نقش داشته باشد.	۱۰q
CAT	کاتالازها، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی هستند که تبدیل پراکسید هیدروژن را به آب و اکسیژن مولکولی، کاتالیز می‌کنند و یاخته‌ها را از اثرات توکسیک پراکسید هیدروژن محافظت می‌کنند.	۱۱p
FIBULIN-۴	هم‌خانواده ژنی $EFMP_1$.	۱۱q
VMD_2	بیماری Best	۱۱q
A_2M	یک مهارکننده پروتئاز و حمل‌کننده سایتوکاین است. این ژن با APOE تداخل می‌کند.	۱۲p
$MGST_1$	پروتیینی را کد می‌کند که کونژوگه شدن گلوتاتیون با الکتروفیل‌ها و احیای پراکسیدهای لیپیدی را کاتالیز می‌کند. این پروتیین در رتیکولوم اندوپلاسمیک و غشای خارجی میتوکندری‌ها وجود دارد و تصور می‌شود که این غشاها را از آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند.	۱۲p
CKB	یک آنزیم سیتوپلاسمی است که در هموستاز انرژی دخالت دارد و انتقال فسفات بین ATP و فسفوژن‌های مختلف مثل کراتین فسفات را کاتالیز می‌کند. نشان داده شده است که این آنزیم در شبکیه دچار AMD، به صورت کاملاً متفاوتی از شبکیه طبیعی، بیان می‌شود.	۱۴p
CYP_1A_1	کدکننده یکی از اعضای خانواده بزرگ آنزیم‌های P_{450}. است که کاتالیزکننده بسیاری از واکنش‌های دخیل در متابولیسم دارویی و سنتز کلسترول، استروییدها و سایر لیپیدهاست. CYP_1A_1 قادر است برخی از هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای آروماتیک را به واسطه‌های کارسینوژن متابولیزه کند.	۱۵q
CYP_1A_2	کدکننده یکی از اعضای خانواده بزرگ آنزیم‌های P_{450}. است که کاتالیزکننده بسیاری از واکنش‌های دخیل در متابولیسم دارویی و سنتز کلسترول، استروییدها و سایر لیپیدهاست. CYP_1A_2 قادر است برخی از هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای آروماتیک را به واسطه‌های کارسینوژن متابولیزه کند.	۱۵q
APOH	گلیکوپروتیینی که در متابولیسم لیپیدها و تری‌گلیسریدها نقش دارد و در شبکیه به مقدار فراوان وجود دارد.	۱۷q
$ITBG_4$	گیرنده داخل غشایی است که در نگه‌داری چسبندگی قاعده یاخته به ماتریکس و اتصال لامینین‌ها نقش دارد.	۱۷q
CYP_2D_6	کدکننده یکی از اعضای خانواده بزرگ آنزیم‌های P_{450}. است که کاتالیزکننده بسیاری از واکنش‌های دخیل در متابولیسم دارویی و سنتز کلسترول، استروییدها و سایر لیپیدهاست. CYP_2D_6 در متابولیسم تا ۲۰ درصد داروهای تجویزشده دخالت دارد.	۲۲q
Fibulin-۱	هم‌خانواده $EFEMP_1$ است.	۲۲q
$TIMP_3$	در دیستروفی فوندوس Sorsby's جهش دارد.	۲۲q

بسیاری از ژن‌ها به علت این که در ایجاد دیستروفی‌های ماکولا با نمای مشابه AMD نقش دارند؛ به عنوان ژن کاندید مورد بررسی قرار گرفتند. از جمله این ژن‌ها می‌توان $TIMP_3$ (عامل موثر در ایجاد بیماری دیستروفی ماکولای Sorsby's)، VMD_2 (ژن عامل ایجاد بیماری Best)، $ABCA_4$ (ژن عامل ایجاد بیماری اشتارگارت) و $EFEMP_1$ (ژن عامل ایجاد بیماری Doyne Honeycomb retinal dystrophy) را نام برد. از میان این ژن‌های کاندید، تنها رد پای $ABCA_4$ در برخی از خانواده‌های دچار AMD پیدا شد و برای سایر ژن‌ها، تاثیری در ایجاد AMD یافت نگردید[۴].

تا کنون فقط یک مطالعه برای برخی از ژن‌های کاندیدشده، نقشی در ایجاد AMD قایل شده است. این ژن‌ها عبارتند از[۱]: fibulin-۵، MMP_9، LRP_6، VEGF، TLR_4، CX_3CR_1، CST_3 و خانواده HLA. اما ژن‌هایی که بیش‌ترین مطالعات بر روی آن‌ها

انجام شده است عبارتند از $ABCA_4$ (ABCR)، APOE و HEMICENTIN-۱ (fibulin-۶). نتیجه مطالعات بر روی این ژن‌ها و نیز برخی از ژن‌های دیگر مثل PON_1، VLDLR، $ELOVL_4$، SOD_2 و ACE متنوع و شامل هم نتایج مثبت و هم نتایج منفی بوده است. به تازگی، قوی‌ترین همراهی‌های ژنتیک AMD، با ژن فاکتور H کمپلمان روی کروموزوم ۱[۴۵-۳۸و۲۷] و جایگاه ژنی $PLEKHA_1/LOC_{387715}$ روی کروموزوم ۱۰ یافت شده است[۲۷]. برخی مطالعات نیز دخالت عوامل دیگری از سیستم کمپلمان را در ایجاد AMD قویاً مطرح کرده‌اند که ژن این فاکتورها (BF/C_2) روی کروموزوم ۶ قرار دارد[۱]. در ادامه، به توضیح مختصری در مورد ژن‌هایی که بیش‌تر تحت مطالعه قرار گرفته‌اند و مختصری از نتایج این مطالعات می‌پردازیم.

آپولیپوپروتیین E (APOE)

آپولیپوپروتیین E (APOE) که یک ناقل چربی‌ها و کلسترول در دستگاه عصبی است؛ در مطالعات بسیاری، به عنوان ژن مستعدکننده برای AMD مطرح شده است[۴۸-۴۶]. برعکس، در برخی مطالعات دیگر، نقشی برای آن در ایجاد AMD یافت نشده است[۵۲-۴۹و۳۸]. از آن‌جا که در مطالعات مختلف، تعاریف متفاوتی از AMD ارایه شده‌اند؛ برای مثال برخی از آن‌ها فقط مراحل پیش‌رفته بیماری را در نظر گرفته‌اند[۵۳و۴۹،۴۷] و برخی دیگر مراحل زودرس‌تر بیماری را نیز شامل می‌شوند[۵۴و۵۲-۵۰،۴۳،۳۶]؛ مقایسه این مطالعات و نتایج آن‌ها با هم مشکل می‌باشد. برای مثال Wong و همکارانش[۵۲]، تاثیری برای آلل‌های مختلف این ژن در ایجاد مراحل زودرس AMD پیدا نکردند.

در یکی از جدیدترین تحقیقات بر روی APOE، ۳۲۲ بیمار با تمام مراحل AMD، با ۱۳۲ فرد شاهد بیگانه مقایسه شدند و اشکال مختلف آللی شایع APOE در آن‌ها مقایسه گردید. این مطالعه نشان داد که سن تشخیص در بیماران دچار AMD پیش‌رفته با آلل‌های e_3 e_2، بسیار پایین‌تر از کسانی است که ژنوتیپ e_3 e_3 دارند (اختلاف ۳/۴ سال؛ P=۰/۰۱۵) و این اختلاف بیش‌تر در نوع اگزوداتیو بیماری مشاهده می‌شد. به علاوه، افراد دارای ژنوتیپ ε_3 ε_4 خطر کم‌تری برای ابتلا به AMD پیش‌رفته نسبت به افراد دارای ژنوتیپ ε_3 ε_3 داشتند (نسبت شانس= ۰/۵۸ و $CI_{95\%}$: ۰/۹۸-۰/۳۴). این اثر محافظتی در AMD آتروفیک پیش‌رفته، بیش‌تر مشاهده می‌شد[۴۶و۱]. احتمال وجود اثر پیش‌گیری‌کننده از ایجاد AMD برای آلل ε_4 در چندین مطالعه همراهی دیگر نیز مطرح شده است[۴۸و۴۷]. حتا مطالعاتی که اثر APOE را در ایجاد AMD رد کردند؛ گرایشی به سمت اثر پیش‌گیری‌کننده را برای آلل ε_4 نشان دادند. لذا احتمال دارد که آلل ε_4 یا یک آلل که در اثر وابستگی ناموازن با آن همراهی دارد؛ باعث کاهش احتمال ابتلا به AMD شود[۱]. از طرف دیگر، در برخی مطالعات، احتمال اثر مستعدکننده ایجاد AMD برای آلل ε_2 مطرح شده است[۴۶].

ژن $ABCA_4$ (ABCR)

ژن $ABCA_4$ یکی از کاندیدهای معروف برای ایجاد AMD است؛ زیرا این ژن در بیماری اشتارگارت که شایع‌ترین دیستروفی ماکولایی دارای توارث مغلوب است نیز جهش یافته است. این ژن یک پروتیین ناقل با قابلیت اتصال به ATP را کد می‌کند و عقیده بر آن است که در انتقال مشتقات ویتامین A در غشاهای دیسک گیرنده‌های نوری نقش دارد. مطالعات، وجود آن را در گیرنده‌های نوری استوانه‌ای و نیز گیرنده‌های نوری مخروطی ناحیه ماکولا نشان داده‌اند. ابتدا در یک مطالعه همراهی، در ۱۶۷ بیمار مبتلا به تمام مراحل AMD، ۹۸ بیمار غیرخویشاوند مبتلا به بیماری اشتارگارت و ۲۲۰ فرد شاهد، تغییرات این ژن بررسی گردید. در آن مطالعه، ۱۳ نوع مختلف از تغییرات این ژن در ۲۶ بیمار دچار AMD پیدا شد؛ در صورتی که فقط یکی از این تغییرات در یکی از افراد شاهد وجود داشت[۱]. Allikmaets[۵۴] در یک مطالعه بزرگ دیگر، ۱۲۱۸ بیمار دچار AMD و ۱۲۵۸ فرد شاهد، از مراکز امریکایی و اروپایی را برای ۲ جهشی که در AMD بیش‌تر یافت شده بودند؛ بررسی نمود و وجود این جهش‌ها را در ۴۰ بیمار دچار AMD (تقریباً ۳/۴ درصد) و ۱۳ فرد شاهد تقریباً ۰/۹۵ درصد گزارش نمود[۵۵]. مطالعات دیگری نیز نقش این ژن را در ایجاد این بیماری نشان داده‌اند[۵۶]. از طرف دیگر، مطالعات متعددی نیز وجود دارند که نقشی برای این ژن در ایجاد AMD نیافته‌اند[۶۲-۵۷]. لذا به نظر می‌رسد که احتمالاً این ژن در ایجاد AMD در خانواده‌های خاص نقش دارد[۱].

ژن Hemicentin-۱ (fibulin-٦)

دلایل توجه به این ژن از نظر همراهی با AMD[۱]:

۱) این ژن در ناحیه ۱q۲۵/۳-۳۱/۱ قرار دارد؛ ناحیه‌ای که در مطالعات قبلی با AMD همراهی نشان داده بود.

۲) به دلیل شباهت آن با ژن EFMP۱ (fibulin-۳) که همراه با Malattia Levetinese و Doyne honeycomb dystrophy دیده می‌شوند.

۳) این ژن یک عضو خانواده fibulin است که در سرهم کردن و باثبات کردن کمپلکس‌های ماتریکس خارج یاخته‌ای، نقش دارند و اختلال در آن‌ها به لحاظ نظری می‌تواند باعث ایجاد AMD شود.

در برخی مطالعات، جهش‌هایی از این ژن در افراد مبتلا به AMD مشاهده شده است[۶۳] اما وجود این جهش‌ها در مطالعات بعدی به اثبات نرسید[۲۵،۲۶،۳۸و۶۳]. با وجود این، از آن‌جا که این ژن یک ژن بزرگ می‌باشد و در اکثر مطالعات، فقط جهش‌های یک یا چند ناحیه خاص از این ژن بزرگ مورد توجه قرار گرفته است؛ لذا امکان دخالت این ژن در ایجاد AMD وجود دارد[۱].

ژن PON۱

این ژن که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار دارد؛ به این علت مورد توجه قرار گرفت که پاراکسوناز (paraoxonase) را که یک پروتیین مهارکننده اکسیدیشن لیپوپروتیین‌های کم‌چگال است؛ کد می‌کند. Ikeda و همکارانش[۶۴]، دو شکل از PON۱ را در ۷۲ بیمار ژاپنی غیرخویشاوند و مبتلا به AMD و ۱۴۰ فرد شاهد بررسی کردند و دیدند که ژنوتیپ LL در محل ۵۴ در ۹۱/۷ درصد بیماران و ۷۷/۱ درصد افراد شاهد وجود دارد (P=۰/۰۰۹) و ژنوتیپ BB در محل ۱۹۲ در ۵۲/۸ درصد از بیماران و در ۳۵/۰ درصد افراد شاهد مشاهده می‌شود (P=۰/۰۱۲۷). آنان هم‌چنین مشاهده کردند که میزان LDL اکسیدشده در بیماران به طور قابل توجهی از افراد شاهد بیش‌تر است. Esfandiary و همکاران[۶۵] و نیز Baird و همکاران[۶۶] در دو مطالعه جداگانه بر روی افراد سفیدپوست، این پلی‌مورفیسم‌های ژنی را در بیماران دچار AMD، بیش‌تر از افراد شاهد نیافتند و با توجه به مطالعات دیگری که فراوانی متفاوت این پلی‌مورفیسم‌ها را در نژاد سفید نسبت به نژاد زرد نشان می‌دهند؛ به نظر می‌رسد ممکن است که این اشکال ژنی در ایجاد AMD در افراد ژاپنی نقش داشته باشند ولی در نژاد سفید، این نقش را نداشته باشند[۱،۶۵و۶۶].

ژن ELOVL۴

این ژن که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۶ قرار دارد؛ عامل ایجاد بیماری اتوزومی غالب اشتارگارت و نیز استحاله آتروفیک ماکولا با توارث اتوزومی غالب می‌باشد. این دو بیماری شباهت زیادی به شکل آتروفیک بیماری AMD دارند. این ژن، کدکننده یک فاکتور خاص گیرنده‌های نوری است که در بلندسازی اسیدهای چرب نقش دارد. برخی از مطالعات، اشکال تغییریافته این ژن را با AMD همراه یافته‌اند[۳۸]؛ در حالی که برخی دیگر از مطالعات، نقشی در ایجاد AMD برای آن پیدا نکردند[۱].

گیرنده لیپوپروتیین بسیار کم‌چگال (VLDLR)

ژن گیرنده VLDL بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۹ قرار دارد و به علت نقش آن در متابولیسم تری‌گلیسریدها و اسیدهای چرب و نیز تداخل اثر آن با APOE، به عنوان ژن کاندید در AMD مورد بررسی قرار گرفت. این ژن نیز در یکی از مطالعات، به طور قابل توجهی با AMD همراهی داشت[۳۸] ولی در یک مطالعه دیگر، همراهی آن با AMD مشاهده نشد[۶۷].

ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)

ژن ACE روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ قرار دارد. از آن‌جا که سامانه رنین- آنژیوتانسین می‌تواند در تنظیم پرولیفریشن و مرگ یاخته‌ای نقش داشته باشد؛ ممکن است در ایجاد AMD که تغییرات آتروفیک در RPE و یاخته‌های حسگر شبکیه را به همراه دارد؛ نقشی داشته باشد. شکل خاصی از این ژن به نام پلی‌مورفیسم Alu برای ژن ACE، همراهی با رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو را نشان داده است[۱] و همراهی این شکل ژن با AMD آتروفیک و خشک در یک مطالعه مشاهده شده است. اما در همین مطالعه، همراهی این شکل ژنی با نوع اگزوداتیو بیماری وجود نداشت[۶۸]. البته مطالعات بعدی، همراهی این شکل ژنی با AMD را اثبات نکردند[۳۸و۶۷].

ژن آنزیم سوپراکساید دیسموتاز (SOD)

ژن SOD_2 که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۶ قرار دارد؛ آنزیم سوپراکساید دیسموتاز منگنزی را کد می‌کند که یک آنزیم آزاد داخل میتوکندری‌هاست و اولین خط دفاعی در مقابل سوپراکساید ایجادشده در اثر فسفوریلیشن اکسیداتیو می‌باشد. در مورد این ژن نیز برخی مطالعات نتایج مثبت و برخی نتایج منفی داشته‌اند[۶۵و۶۹].

یافته‌های جدید

در دو سال اخیر، پیش‌رفت‌های قابل توجهی در زمینه ژنتیک AMD حاصل شده است. یک شکل ژنی از فاکتور کمپلمان H در ناحیه کروموزومی ۱q۳۱ به عنوان عامل خطرساز مهمی برای ایجاد AMD یافت شده است. به علاوه، تحقیقات دیگر نیز احتمال وجود جایگاه‌های مهم (major loci) ژنی را در ناحیه ژنی $PLEKHA_1$ یا لوکوس نظری LOC_{387715} و ناحیه مربوط به BF/C_2 مطرح کرده‌اند.

ژن CFH

در مارس ۲۰۰۵، سه گروه تحقیق به طور مجزا، یک شکل ژنی مشترک از فاکتور H کمپلمان را یافتند که تاثیر به‌سزایی در احتمال ایجاد AMD داشت و در ناحیه ۱q۳۱ کروموزومی واقع بود[۴۰،۴۴و۴۵]. این شکل ژنی، یعنی $Tyr_{402}His$ با نسبت شانس ۲/۴۵ تا ۳/۳۳ برای ایجاد تمام اشکال AMD همراه بود. نسبت شانس برای اشکال پیش‌رفته AMD شامل آتروفی جغرافیایی و بیماری نورگ‌زایی، ۳/۴۵ تا ۷/۴ بود[۴۴و۴۵]. بر اساس نتایج این مطالعات، احتمال می‌رود که تا نیمی از تمام موارد AMD در بیماران مسن‌تر، در اثر تغییرات ژن CFH ایجاد شوند. بعد از این مطالعات، تحقیقات متعدد دیگری نیز نقش ژن CFH را در ایجاد AMD نشان دادند[۴۱-۴۳و۳۹،۳۸،۲۷]. اگرچه تمام مطالعات، به شکل $Tyr_{402}His$ از این ژن اشاره کرده‌اند؛ سایر اشکال این ژن نیز ممکن است در ایجاد AMD نقش داشته باشند که شامل چند هاپلوتیپ محافظت‌کننده می‌باشند[۳۹].

CFH یکی از اجزای دستگاه ایمنی است که واکنش‌های التهابی بدن با محافظت در مقابل فعال شدن کنترل‌نشده کمپلمان را تنظیم می‌کند[۷۰]. جهش شکل $Tyr_{402}His$ در ناحیه اتصال کمپلمان به هپارین[۷۱] و پروتیین واکنشگر C (CRP)[۷۲] قرار دارد. اتصال به هرکدام از این فاکتورها باعث افزایش تمایل اتصال CFH به پروتیین C_3b سیستم کمپلمان می‌شود[۷۳و۷۴] که این اتصال، موجب مهار فعالیت سیستم کمپلمان می‌گردد. جهش در این ناحیه، احتمالاً این اتصال را دچار اختلال می‌کند. احتمال دخالت واکنش‌های التهابی در پاتوژنز بیماری، از قبل مطرح شده بود که با شناخت نقش فاکتورهای کمپلمان در ایجاد AMD، مورد توجه بیش‌تری قرار گرفته است[۷۵-۷۸]. مطالعات مختلف، فراوانی وجود پلی‌مورفیسم $Y_{402}H$ را در جمعیت، حدود ۳۰ درصد تخمین زده‌اند[۲،۴۰،۴۲،۴۴،۳۹و۴۵].

ژن‌های BF و C_2

یک مطالعه جدید همراهی دو ژن دیگر کدکننده پروتیین‌های تنظیم‌کننده در سیستم کمپلمان را با AMD نشان داده است. این دو ژن، فاکتور B و کمپلمان C_2 هستند که روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ در ناحیه کمپلکس HLA کلاس III قرار دارند. هاپلوتیپ خاصی از این دو ژن به عنوان هاپلوتیپ خطرساز و دو هاپلوتیپ نیز به عنوان هاپلوتیپ محافظت‌کننده شناخته شدند[۱].

$PLEKHA_1/LOC_{387715}$

این جایگاه ژنی که در ناحیه ۱۰q۲۶ قرار دارد؛ در مطالعات اخیر به عنوان دومین جایگاه ژنی ماژور زمینه‌ساز AMD شناخته شد[۲۷]. نسبت شانس برای ابتلا به AMD در فرد دارای شکل خاصی از این ژن که حاوی SNP $rs_{1049924}$ است؛ در صورت داشتن یک کپی ژنی، ۳/۲ و در صورت داشتن دو کپی از ژن، تا ۷/۹ و به طور متوسط ۵/۰۳ است و خطر منتسب به آن در جمعیت (population attributable risk) برابر ۵۷ درصد است.

با توجه به این که در مورد جایگاه LOC_{387715} هنوز اطلاعات عملکردی نداریم؛ نمی‌توانیم در مورد نقش آن در پاتوفیزیولوژی ایجاد AMD، نظریه دقیقی ارایه دهیم اما احتمال دارد که ژن $PLEKHA_1$ یا ژنی در کنار آن نقش داشته باشد. ژن $PLEKHA_1$، پروتیین $TAPP_1$ را کد می‌کند که در فعال شدن لنفوسیت‌ها نقش دارد لذا با توجه به احتمال التهابی بودن پاتوژنز AMD، احتمال دخالت این ژن وجود دارد[۲۷].

نتیجه‌گیری

پیدا کردن ژن‌های مسوول در یک بیماری می‌تواند ما را در درمان و پیش‌گیری از ایجاد یا پیش‌رفت بیماری کمک نماید. برای مثال، کشف نقش CFH، احتمال موثر بودن درمان‌های ضد التهابی را برای پیش‌گیری از ایجاد AMD مطرح می‌سازد[۲].

در دهه گذشته، مطالعات زیادی برای شناخت ژن مسوول AMD انجام شده‌اند. مطالعات وابستگی، تقریباً هر کروموزومی را در ژنوم انسانی متهم کرده‌اند و به دلیل این که نتایج اکثر مطالعات همراهی در مطالعات بعدی تایید نشدند؛ نتایج آن‌ها قابل تعمیم نبودند اما پیدا کردن شکل خطردار ژن CFH و جایگاه‌های $PLEKHA_1/LOC_{387715}$ و BF/C_2، نقطه عطفی در این مطالعات با استفاده از روش تحلیل همراهی بود. لازم است که تحقیقات بیش‌تری برای پیدا کردن نقش این ژن‌ها و پیدا کردن ژن‌های مستعدکننده دیگر صورت گیرند. مطالعاتی که بر روی پروتیین‌ها و نقش آن‌ها در ایجاد AMD انجام می‌شوند؛ با مشخص کردن پاتوفیزیولوژی بیماری، کمک بزرگی در این زمینه خواهند کرد. به این صورت که نه تنها ژن‌های دیگری را کاندید خواهند کرد؛ بلکه کمک می‌کنند که بتوان بیماران را با توجه به فیزیولوژی بیماری دسته‌بندی کرد. هم‌چنین توصیه می‌شود که در مطالعات، بیماران یکنواخت‌تری از نظر پاتوفیزیولوژی شرکت داده شوند.

با توجه به وجود مشکلات فراوان در مطالعه بر روی ژنتیک AMD، محدودیت‌هایی نیز در نتایج این مطالعات وجود دارند که باید در تفسیر نتایج آن‌ها مورد توجه قرار گیرند. نخست این که اکثر مطالعات همراهی، فقط یک یا دو جهش از هر ژن را مورد مطالعه قرار داده‌اند و بدین ترتیب از مشکلات انجام آزمایش‌های متعدد پرهیز کرده‌اند اما این مطالعات نتوانسته‌اند توصیف دقیقی از تمامی اشکال ژنی در این بیماری ارایه دهند. در مطالعات آینده باید سعی شود که تا حد امکان بر روی پلی‌مورفیسم‌های بیش‌تری از این ژن‌ها بررسی صورت گیرد. به علاوه، در مورد اکثر ژن‌هایی که نتایج بررسی آن‌ها تا به حال منفی بوده‌اند نیز هنوز جای تحقیق بیش‌تر وجود دارد. بسیاری از این ژن‌ها در مطالعات کوچکی بررسی شده‌اند که اشکالات ساختاری داشته‌اند. هم‌چنین باید در مناطقی از ژنوم که مطالعات وابستگی، همراهی آن‌ها را با AMD نشان داده‌اند؛ به دنبال ژن‌های کاندید جدیدی گشت.

از سوی دیگر، علاوه بر بررسی یک عامل خاص، به دلیل این که AMD یک بیماری کمپلکس است؛ باید تداخل هم‌زمان عوامل متعدد از جمله تداخل وجود هم‌زمان دو ژن مستعدکننده یا وجود هم‌زمان یک عامل محیطی با یک یا چند ژن مستعدکننده را در نظر گرفت. گاهی حتا برخی از اشکال ژنی ممکن است نقش محافظتی داشته باشند که تداخل وجود آن‌ها با ژن‌های مستعدکننده و عوامل محیطی، بر پیچیدگی مساله می‌افزاید.

در نهایت، با توجه به امکانات موجود در ایران، طراحی یک مطالعه چندمرکزی جهت بررسی شیوع جهش‌های مهم شناخته‌شده در این زمینه، به ویژه در ژن CFH و بررسی جهش‌های جایگاه ژنی ۱۰q۲۶ هم‌زمان با بررسی عوامل خطرساز مهمی چون سیگار کشیدن و نمایه توده بدن (BMI) در یک جمعیت ایرانی توصیه می‌گردد.

سپاس‌گزاری

در انتها، لازم می‌دانیم از سرکار خانم مهدیه کارگزار که در تهیه منابع مقاله، پذیرای زحمات فراوانی شده‌اند؛ قدردانی نماییم.

منابع

1- Haddad S, Chen CA, Santangelo SL, Seddon JM. The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol* 2006;51:316-363.
2- Chamberlain M, Baird P, Dirani M, Guymer R. Unraveling a complex genetic disease: age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006;51:576-586.
3- Bressler SB BN, Sarks SH, Sarks JP. Age-related macular degeneration: non-neovascular early AMD, intermediate AMD, and geographic atrophy. In: Ryan S, ed. Retina. 4th ed. China: Elsevier, Mosby; 2006: 1041-1076.
4- Klein ML, Francis PJ. Genetics of age-related macular degeneration. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16:567-574.
5- De Angelis MM, Lane AM, Shah CP, Ott J, Dryja TP, Miller JW. Extremely discordant sib-pair study

design to determine risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:575-880.
6- Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1518-1523.
7- Stone EM, Sheffield VC, Hageman GS. Molecular genetics of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2001;10:2285-2292.
8- Klein R, Klein BE, Jensen SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
9- Gorin MB, Breitner JC, De Jong PT, Hageman GS, Klaver CC, Kuehn MH, et al. The genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:29.
10- Cremers FP, van de Pol DJ, van Driel M, den Hollander AI, van Haren FJ, Knoers NV, et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum Mol Genet* 1998;7:355-362.
11- Gorin MB, Jackson KE, Ferrell RE, Sheffield VC, Jacobson SG, Gass JD, et al. A peripherin/retinal degeneration slow mutation (Pro-210-Arg) associated with macular and peripheral retinal degeneration. *Ophthalmology* 1995;102:246-255.
12- Kemp CM, Jacobson SG, Cideciyan AV, Kimura AE, Sheffield VC, Stone EM. RDS gene mutations causing retinitis pigmentosa or macular degeneration lead to the same abnormality in photoreceptor function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3154-3162.
13- Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD. Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 1994;112:932-937.
14- Postel EA, Agarwal A, Schmidt S, Fan YT, Scott WK, Gilbert JR, et al. Comparing age-related macular degeneration phenotype in probands from singleton and multiplex families. *Am J Ophthalmol* 2005;139:820-825.
15- Klein ML, Schultz DW, Edwards A, Matise TC, Rust K, Berselli CB, et al. Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1082-1088.
16- Yates JR, Moore AT. Genetic susceptibility to age related macular degeneration. *J Med Genet* 2000;37:83-87.
17- Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:199-206.
18- Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1646-1651.
19- Klein BE, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:207-211.
20- Assink JJ, Klaver CC, Houwing-Duistermaat JJ, Wolfs RC, van Duijn CM, Hofman A, et al. Heterogeneity of the genetic risk in age-related macular disease: a population-based familial risk study. *Ophthalmology* 2005;112:482-487.
21- Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Musch DC, Stefansson E. Age related macular degeneration in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:422-425.
22- Meyers SM, Zachary AA. Monozygotic twins with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988;106:651-653.
23- Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123:321-327.
24- Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, Bird AC, Gilbert CE, Spector TD. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002;109:730-736.
25- Abecasis GR, Yashar BM, Zhao Y, Ghiasvand NM, Zareparsi S, Branham KE, et al. Age-related macular degeneration: a high-resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease. *Am J Hum Genet* 2004;74:482-494.
26- Iyengar SK, Song D, Klein BE, Klein R, Schick JH, Humphrey J, et al. Dissection of genomewide-scan data in extended families reveals a major locus and oligogenic susceptibility for age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2004;74:20-39.
27- Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:389-407.
28- Kenealy SJ, Schmidt S, Agarwal A, Postel EA, De La Paz MA, Pericak-Vance MA, et al. Linkage analysis for age-related macular degeneration supports a gene on chromosome 10q26. *Mol Vis* 2004;10:57-61.
29- Majewski J, Schultz DW, Weleber RG, Schain MB, Edwards AO, Matise TC, et al. Age-related macular degeneration--a genome scan in extended families. *Am J Hum Genet* 2003;73:540-550.
30- Schick JH, Iyengar SK, Klein BE, Klein R, Reading K, Liptak R, et al. A whole-genome screen of a quantitative trait of age-related maculopathy in sibships from the Beaver Dam Eye Study. *Am J Hum Genet* 2003;72:1412-1424.
31- Schmidt S, Scott WK, Postel EA, Agarwal A, Hauser ER, De La Paz MA, et al. Ordered subset linkage analysis supports a susceptibility locus for age-related macular degeneration on chromosome 16p12. *BMC Genet* 2004;5:18.
32- Seddon JM, Santangelo SL, Book K, Chong S, Cote J. A genomewide scan for age-related macular

degeneration provides evidence for linkage to several chromosomal regions. *Am J Hum Genet* 2003;73:780-790.
33- Weeks DE, Conley YP, Mah TS, Paul TO, Morse L, Ngo-Chang J, et al. A full genome scan for age-related maculopathy. *Hum Mol Genet* 2000;9:1329-1349.
34- Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, Mah TS, Schmidt S, Postel EA, et al. Age-related maculopathy: a genomewide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions. *Am J Hum Genet* 2004;75:174-189.
35- Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, Mah TS, Rosenfeld PJ, Paul TO, et al. Age-related maculopathy: an expanded genome-wide scan with evidence of susceptibility loci within the 1q31 and 17q25 regions. *Am J Ophthalmol* 2001;132:682-692.
36- Schultz DW, Klein ML, Humpert AJ, Luzier CW, Persun V, Schain M, et al. Analysis of the ARMD1 locus: evidence that a mutation in HEMICENTIN-1 is associated with age-related macular degeneration in a large family. *Hum Mol Genet* 2003;12:3315-3323.
37- Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM, Zareparsi S, Swaroop A, Iyengar SK, et al. Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2005;14:2257-2264.
38- Conley YP, Thalamuthu A, Jakobsdottir J, Weeks DE, Mah T, Ferrell RE, et al. Candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy. *Hum Mol Genet* 2005;14:1991-2002.
39- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7227-7232.
40- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389.
41- Souied EH, Leveziel N, Richard F, Dragon-Durey MA, Coscas G, Soubrane G, et al. Y402H complement factor H polymorphism associated with exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol Vis* 2005;11:1135-1140.
42- Zareparsi S, Branham KE, Li M, Shah S, Klein RJ, Ott J, et al. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2005;77:149-153.
43- Magnusson KP, Duan S, Sigurdsson H, Petursson H, Yang Z, Zhao Y, et al. CFH Y402H confers similar risk of soft drusen and both forms of advanced AMD. *PLoS Med* 2006;3:e5.
44- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-421.
45- Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421-424.
46- Baird PN, Guida E, Chu DT, Vu HT, Guymer RH. The epsilon2 and epsilon4 alleles of the apolipoprotein gene are associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1311-1315.
47- Souied EH, Benlian P, Amouyel P, Feingold J, Lagarde JP, Munnich A, et al. The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125:353-359.
48- Zareparsi S, Reddick AC, Branham KE, Moore KB, Jessup L, Thoms S, et al. Association of apolipoprotein E alleles with susceptibility to age-related macular degeneration in a large cohort from a single center. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1306-1310.
49- Gotoh N, Kuroiwa S, Kikuchi T, Arai J, Arai S, Yoshida N, et al. Apolipoprotein E polymorphisms in Japanese patients with polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;138:567-573.
50- Schmidt S, Haines JL, Postel EA, Agarwal A, Kwan SY, Gilbert JR, et al. Joint effects of smoking history and APOE genotypes in age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2005;11:941-949.
51- Schultz DW, Klein ML, Humpert A, Majewski J, Schain M, Weleber RG, et al. Lack of an association of apolipoprotein E gene polymorphisms with familial age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2003;121:679-683.
52- Wong TY, Shankar A, Klein R, Bray MS, Couper DJ, Klein BE, et al. Apolipoprotein E gene and early age-related maculopathy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 2006;113:255-259.
53- Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, Hofman A, Cruts M, Grobbee DE, et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 1998;63:200-206.
54- Schmidt S, Saunders AM, De La Paz MA, Postel EA, Heinis RM, Agarwal A, et al. Association of the apolipoprotein E gene with age-related macular degeneration: possible effect modification by family history, age, and gender. *Mol Vis* 2000;6:287-293.
55- Allikmets R. Further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration. The International ABCR Screening Consortium. *Am J Hum Genet* 2000;67:487-491.
56- Shroyer NF, Lewis RA, Yatsenko AN, Wensel TG, Lupski JR. Cosegregation and functional analysis of mutant ABCR (ABCA4) alleles in families that

manifest both Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2001;10:2671-2678.
57- Kuroiwa S, Kojima H, Kikuchi T, Yoshimura N. ATP binding cassette transporter retina genotypes and age related macular degeneration: an analysis on exudative non-familial Japanese patients. *Br J Ophthalmol* 1999;83:613-615.
58- Rivera A, White K, Stohr H, Steiner K, Hemmrich N, Grimm T, et al. A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2000;67:800-813.
59- Schmidt S, Postel EA, Agarwal A, Allen IC Jr, Walters SN, De la Paz MA, et al. Detailed analysis of allelic variation in the ABCA4 gene in age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2868-2875.
60- Souied EH, Ducroq D, Rozet JM, Gerber S, Perrault I, Munnich A, et al. ABCR gene analysis in familial exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:244-247.
61- Webster AR, Heon E, Lotery AJ, Vandenburgh K, Casavant TL, Oh KT, et al. An analysis of allelic variation in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1179-1189.
62- Guymer RH, Heon E, Lotery AJ, Munier FL, Schorderet DF, Baird PN, et al. Variation of codons 1961 and 2177 of the Stargardt disease gene is not associated with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:745-751.
63- Stone EM, Braun TA, Russell SR, Kuehn MH, Lotery AJ, Moore PA, et al. Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:346-353.
64- Ikeda T, Obayashi H, Hasegawa G. Paraoxonase gene polymorphisms and plasma oxidized low-density pipoprotein level as possible risk factors for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001;132:191-195.
65- Esfandiary H, Chakravarthy U, Patterson C, Young I, Hughes AE. Association study of detoxification genes in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005;89:470-474.
66- Baird PN, Chu D, Guida E, Vu HT, Guymer R. Association of the M55L and Q192R paraoxonase gene polymorphisms with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;138:665-666.
67- Haines JL, Schnetz-Boutaud N, Schmidt S, Scott WK, Agarwal A, Postel EA, et al. Functional candidate genes in age-related macular degeneration: significant association with VEGF, VLDLR, and LRP6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:329-335.
68- Hamdi HK, Reznik J, Castellon R, Atilano SR, Ong JM, Udar N, et al. Alu DNA polymorphism in ACE gene is protective for age-related macular degeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:668-672.
69- Kimura K, Isashiki Y, Sonoda S, Kakiuchi-Matsumoto T, Ohba N. Genetic association of manganese superoxide dismutase with exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:769-773.
70- Rodriguez de Cordoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Lopez-Trascasa M, Sanchez-Corral P. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol* 2004;41:355-367.
71- Blackmore TK, Fischetti VA, Sadlon TA, Ward HM, Gordon DL. M protein of the group A Streptococcus binds to the seventh short consensus repeat of human complement factor H. *Infect Immun* 1998;66:1427-1431.
72- Giannakis E, Jokiranta TS, Male DA, Ranganathan S, Ormsby RJ, Fischetti VA, et al. A common site within factor H SCR 7 responsible for binding heparin, C-reactive protein and streptococcal M protein. *Eur J Immunol* 2003;33:962-969.
73- Mold C, Kingzette M, Gewurz H. C-reactive protein inhibits pneumococcal activation of the alternative pathway by increasing the interaction between factor H and C3b. *J Immunol* 1984;133:882-885.
74- Fearon DT. Regulation by membrane sialic acid of beta1H-dependent decay-dissociation of amplification C3 convertase of the alternative complement pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:1971-1975.
75- Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000;14:835-846.
76- Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006;51:137-152.
77- Gurne DH, Tso MO, Edward DP, Ripps H. Antiretinal antibodies in serum of patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1991;98:602-607.
78- Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291:704-710.