

RESUMO***Introdução e Objetivos***

A Degenerescência Macular da Idade (DMI) é atualmente a terceira causa mundial de cegueira e a primeira nos países desenvolvidos, em indivíduos com 55 anos ou mais. Consiste numa doença complexa multifatorial caracterizada por um processo degenerativo progressivo da retina macular relacionado com a idade em que fatores de risco como a história familiar, o tabagismo, a obesidade e os fatores genéticos têm demonstrado papel etiopatogénico importante. O objetivo deste trabalho é a sistematização da informação existente relativamente ao contributo da genética na DMI, sendo que os estudos nesta área são inúmeros, havendo cada vez mais informação disponível. Compilaram-se e caracterizaram-se apenas os fatores genéticos cuja informação está mais profundamente estudada, melhor descrita e genericamente comprovada em vários estudos, como fator etiológico relevante para a DMI. Apesar de inúmeros outros genes terem sido associados à DMI, os que o foram de forma pontual, não tendo ainda uma comprovação fidedigna como fator relevante na génese da doença, não foram incluídos.

Resultados

Confirmada a relevância do contributo genético para a DMI, sistematizou-se a informação atualmente existente, dividindo-se os polimorfismos genéticos envolvidos em três categorias lógicas: disfunção da via do complemento (CFH, CFHR, C3, CFB/C2, SKIV2L, CFI), alterações do metabolismo lipídico (CEPT, LIPC, APOE) e perturbação da matriz extracelular (ARMS2/HTRA1, FBLN5, ABCA4, TIMP3, CX3CR1) e descrevendo individualmente, para cada alteração genética referida, o contributo que se lhe atribui na génese desta patologia.

Conclusão

O estudo atual e vindouro da abordagem genética à DMI é fundamental para o futuro da doença. A informação existente é vasta, sendo o próximo passo a dar a aplicação do conhecimento existente na abordagem em termos de prevenção, prognóstico e com fins terapêuticos. As vantagens daí provenientes terão repercussões quer a nível individual como socioeconómico global.

PALAVRAS-CHAVE

Degenerescência macular da idade; genética; polimorfismo; fator de risco.

ABSTRACT***Introduction and Objectives***

Age-related macular degeneration (AMD) is currently world's third cause of vision loss from age 55. It's directly related with age, leading to degenerative changes in the retina. AMD is a multifactorial disease, having as risk factors, family history, tobacco use, obesity, and more recently described, genetic changes. The objective of this work is the systematization of the already existing information about the contribution of genetics to AMD, once studies in this area are numerous, with more and more information available. Only genetic factors whose information is completely studied, described and proven in several studies to be an important cause, and to take account, in AMD were compiled and characterized. Despite the existence of numerous other described genes associated with AMD, these were not included because they were isolated cases, or have not had a reliable proof as having a role in the disease.

Results

Confirmed the relevance of genetic contribution to AMD, the currently available information was systematised, and the genetic polymorphisms involved were divided in three logical categories, complement pathway dysfunction (CFH, CFHR, C3, CFB/C2, SKIV2L, CFI) changes in lipid metabolism (CEPT, LIPC, APOE) and disruption of the extracellular matrix (ARMS2/HTRA1, FBLN5, ABCA4, TIMP3, CX3CR1), and have been described individually, on each genetic alteration, the existing information regarding the contribution to AMD.

Conclusion

The current and future studies of the genetic approach to AMD is critical to the future of the disease. The already existing information is wide, and the next step is to apply existing knowledge in the way it addresses the disease, both in terms of prevention and prognosis, as in the level of therapy. The advantages derived therefrom will be either in a individually level, in

each person with AMD, or with a high risk of having it, as in a populational and economical level.

KEYWORDS

Age-related macular degeneration; genetics; polymorphisms; risk factor.

*“Se conheceres o inimigo e a ti mesmo, não deverás temer o
resultado de cem batalhas”*

Sun Tzu

SUMÁRIO

Introdução	7
Materiais e Métodos	10
Fisiologia da Retina	12
Degenerescência Macular da Idade	16
Disfunção da Via do Complemento	19
CFH	21
CFHR	24
C3	25
CFB/C2	26
SKIV2L	27
CFI	28
Alteração do Metabolismo Lipídico	30
CEPT	31
LIPC	32
APOE	32
Perturbação da Matriz Extracelular	35
ARMS2/HTRA1	36
FBLN5	37
ABCA4	38
TIMP3	39
CX3CR1	40
Discussão	42
Conclusão	49
Referências Bibliográficas	52

INTRODUÇÃO

A Degenerescência Macular da Idade (DMI) é uma doença degenerativa progressiva, que envolve a retina externa, o epitélio pigmentado da retina, a membrana de Bruch e a coriocapilar na região macular.¹ Atualmente é uma das principais causas mundiais de cegueira em indivíduos com mais de 55 anos de idade, e a terceira a nível mundial². Tem uma prevalência elevada nos países desenvolvidos, e tem-se vindo a tornar numa questão de saúde pública em vários países. Estima-se que mais de 33 milhões de pessoas em todo o mundo venham a desenvolver cegueira, relacionada com a DMI.³

A DMI é uma doença complexa, não sendo conhecidos na totalidade os fatores etiológicos que a determinam. Sabe-se porém, que existem vários fatores de risco com forte preponderância no seu desenvolvimento, dentre os quais se destacam a idade, a história familiar, o consumo de tabaco, a obesidade e a predisposição genética.⁴ A idade e a história familiar da doença são dois dos fatores de risco mais relevantes.¹

Desde o início do estudo desta doença que se suspeitava da importância da componente genética na perda de visão, especialmente porque muitos doentes reportavam antecedentes familiares dessa deficiência.⁵ Variados estudos epidemiológicos concluíram da importância dos fatores genéticos no desenvolvimento e progressão da doença, também modulada por fatores de risco ambientais, enquanto estudos bioquímicos e histológicos demonstraram que o sistema de complemento está envolvido na formação de *drusen* e no desenvolvimento das lesões de DMI.⁴ Após mais de uma década de investigação genética, começou-se a descobrir e a dar cada vez maior relevância ao papel dos fatores genéticos na gênese e progressão da doença, tendo-se identificado vários *loci* com associação mais ou menos forte com a DMI.⁴

Sabe-se hoje que os familiares de primeiro grau de indivíduos com sinais de DMI têm um risco 2 a 4 vezes superior de vir a desenvolver a doença, relativamente a pessoas sem familiares afetados.^{1,5} A existência de um componente genético é também confirmado pela elevada

concordância entre gémeos monozigóticos.¹ Adicionalmente, os doentes com história familiar de DMI são, à data do diagnóstico, cerca de 3,5 anos mais novos, que os doentes identificados como casos esporádicos de DMI.¹

Sendo uma doença do idoso, a heritabilidade é difícil de estudar, uma vez que os pais dos doentes afetados muitas vezes já faleceram e os descendentes são ainda demasiado novos para manifestarem sinais da doença.⁵ A investigação nesta área acarreta grandes desafios devido à expressão variável da doença, com um espectro de abrangência que vai desde a forma exsudativa, até à atrofia geográfica, à sua etiologia multifatorial e à interação de múltiplos alelos associados à DMI, levando a que não se possa assumir que, irmãos afetados pela mesma doença, tenham sido afetados pelos mesmos alelos.⁵

A interação dos fatores de risco não genéticos, como os hábitos tabágicos, os hábitos alimentares e nutricionais, a exposição à luz, entre outros, torna o estudo da componente genética complicado e nem sempre conclusivo; por exemplo, se um indivíduo que tenha herdado um alelo que o torna suscetível a desenvolver DMI, adotar ao longo de toda a sua vida um estilo de vida saudável e protetor, poderá conseguir evitar o seu desenvolvimento e a manifestação da doença.⁵ A idade em si também deve ser considerada como um fator de confusão que complica os estudos genéticos, já que se por um lado a presença de *drusen* num indivíduo com 95 anos, é um achado relativamente normal, por outro, o mesmo achado aos 45 anos deverá ser considerado como um dos primeiros sinais de desenvolvimento de DMI.⁵

Este trabalho tem como objetivo organizar e sistematizar de forma lógica os genes que na atualidade se encontram descritos e com relevância comprovada na génese e progressão da DMI, explicando o envolvimento que cada um deles tem neste processo patológico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a pesquisa da literatura utilizada procedeu-se a uma revisão bibliográfica publicada entre 2005 e Fevereiro de 2016. Os dados presentes neste estudo foram obtidos através de uma estratégia de pesquisa composta por duas etapas; inicialmente foi feita uma pesquisa com recurso a uma base de dados de literatura científica on-line - PubMed, utilizando os termos “age-related macular degeneration”, “genetic”, e “polymorphism” na qual foram identificados os trabalhos de maior relevo publicados nos últimos dez anos sobre este tema.

Das múltiplas combinações das palavras-chave obtiveram-se listas com centenas de artigos, que foram selecionados com base na especificidade dos temas que se pretende abordar nesta revisão.

Posteriormente foram pesquisados individualmente trabalhos de acordo com os resultados relevantes da primeira pesquisa.

FISIOLOGIA DA RETINA

Considerando que a boa prática médica obriga a que antes de tratar uma doença seja fundamental conhecer o correto funcionamento dos tecidos alvo que a doença afeta, por forma a tentar restabelecer as suas funções originais, vou começar por descrever, de forma breve, os tecido alvo da DMI.

A retina consiste numa das camadas do globo ocular, situa-se na sua porção mais interna, e pode ser dividida em retina neurosensorial e epitélio pigmentado da retina. Posteriormente ao epitélio pigmentado da retina está presente uma lâmina basal de matriz extracelular, que se denomina Membrana de Bruch, e para fora desta uma camada vascular denominada coroide.⁶

Na porção mais central da retina encontra-se uma região com cerca de 6 mm de diâmetro denominada mácula e no centro desta a fóvea, uma zona com cerca de 1,5 mm de diâmetro, composta por uma elevada densidade de fotorreceptores responsáveis pela visão central, mais detalhada e fina e pela visão das cores. Sabe-se hoje que a retina e particularmente a área macular é um dos tecidos do organismo humano com maior atividade metabólica.⁶

A retina neurosensorial é vascularizada por dois sistemas diferentes. A sua porção interna é irrigada pelos vasos da retina, sendo a sua porção externa, onde estão situados os fotorreceptores, irrigada pelos vasos provenientes da coroide.⁶

O epitélio pigmentado da retina é formado por uma monocamada de células hexagonais que contêm melanina e lipofuscina, que apresentam microvilosidades na sua porção apical e estão em relação estreita com os segmentos externos dos fotorreceptores. As suas funções são múltiplas destacando-se o transporte de oxigénio da coroide para os fotorreceptores e de metabolitos em sentido inverso, assim como a fagocitose e degradação, durante toda a vida do indivíduo, dos segmentos externos dos fotorreceptores.⁶

A membrana de Bruch é uma estrutura complexa, composta por 5 camadas de matriz extracelular, que fica situada entre o epitélio pigmentado da retina e a coriocalilar. Desempenha

um papel importante na fisiologia da retina, uma vez que é o local de passagem de oxigênio, glicose e fatores de crescimento proveniente dos coriocalilares, e que têm como destino os fotorreceptores e o epitélio pigmentado da retina. No sentido inverso, os metabolitos originados por estas células, metabolicamente muito ativas, passam pela membrana de Bruch, para serem excretados pela vasculatura coroideia.⁷

A coroide caracteriza-se por ser uma rede vascular extensa, que se divide em duas partes, a camada macrovascular externa e o seu tecido de suporte, e a camada interna, os coriocalilares, que vão imergir na membrana de Bruch. Os coriocalilares são capilares fenestrados, que permitem a saída de proteínas e de outras moléculas da circulação para o tecido que vascularizam.⁶

Com o processo de envelhecimento e especialmente na DMI, a membrana de Bruch sofre alterações morfológicas, com formação de depósitos extracelulares, incluindo, entre outros, os *drusen*.⁷

Os *drusen* são depósitos extracelulares compostos por detritos celulares, lípidos e vários componentes proteicos, incluindo detritos provenientes do sistema imunitário. Formam-se entre a lâmina basal do epitélio pigmentado da retina e a membrana de Bruch (Fig. 1), podendo ser divididos em moles e duros, consoante o seu tamanho e morfologia. Os *drusen* moles geralmente de diâmetro igual ou superior a 63 μm , caracterizam-se por bordos menos distintos e têm aparência sólida relativamente aos *drusen* duros, planos e de bordos bem definidos. O aumento do número e tamanho dos *drusen* moles assim como o aumento da área por eles ocupada fazem aumentar o risco de desenvolvimento de DMI. Os *drusen* duros mais pequenos em diâmetro ($< 63 \mu\text{m}$), geralmente esbranquiçados e com bordos mais definidos, são frequentes na população idosa mas não parecem acarretar risco acrescido para o desenvolvimento ou progressão da doença.^{6,8}

Nas fases iniciais da DMI, a acumulação dos depósitos drusenóides abaixo da retina conduz a um bloqueio à passagem de nutrientes, à lesão dos fotorreceptores e eventualmente à progressão para a forma de atrofia geográfica, onde a perda de células do epitélio pigmentado da retina, dos fotorreceptores e coriocapilar adjacente permite a visualização dos grossos vasos da coroide na região afetada.⁸

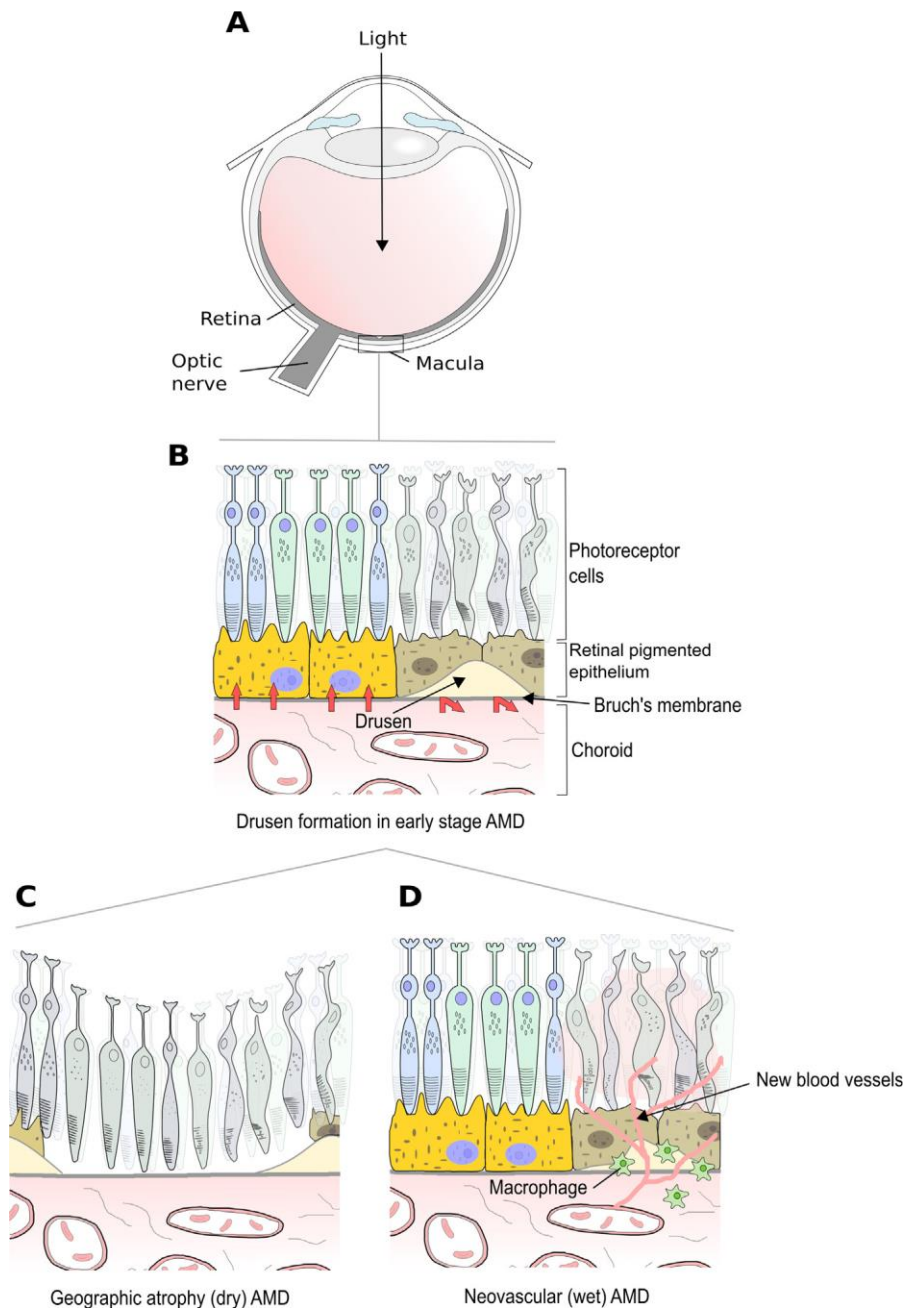


Figura 1: Diagrama do olho humano; A – localização da retina e mácula; B – Formação do drusen; C – DMI com atrofia geográfica; D – DMI neovascular.⁸

DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE

A DMI é uma doença degenerativa progressiva, que envolve a retina externa, o epitélio pigmentado da retina, a membrana de Bruch e a coriocapilar da região macular.¹

Os sintomas da doença vão agravando à medida que a doença vai progredindo, podendo estar presentes diminuição da visão, visão turva, metamorfopsia, escotomas centrais, levando a uma perda de visão, nas formas de DMI avançada.⁹

Uma das classificações mais utilizadas no estadiamento da doença, que tem como base as características fenotípicas do fundo ocular, é a do estudo AREDS (Age-Related Eye Disease Study), composta por uma escala de 4 estádios. O estádio 1 não é considerado ainda como DMI e caracteriza-se pela ausência de *drusen* ou pela presença de raros *drusen* pequenos, de diâmetro inferior a 63µm; o estádio de DMI precoce ou estádio 2, caracteriza-se pela presença de múltiplos *drusen* pequenos, alguns *drusen* de tamanho intermédio (63-124 µm), ou anomalias do epitélio pigmentado da retina; o estádio 3 ou DMI intermédia define-se pela presença de uma grande extensão de *drusen* de tamanho intermédio, pelo menos 1 *drusen* de tamanho grande, com tamanho superior a 125 µm ou de atrofia geográfica, não envolvendo o centro da fóvea; o estádio 4 ou DMI tardia ou avançada pode ser de dois tipos, a atrofia geográfica com envolvimento do centro da fóvea e a forma neovascular ou exsudativa (Fig.1).⁹ A forma neovascular caracteriza-se pela invasão do espaço sub-epitélio pigmentado da retina por complexos neovasculares, conhecida por neovascularização coroideia e que pode levar ao aparecimento de hemorragias, exsudação, edema e descolamentos do epitélio pigmentado da retina ou da retina neurosensorial com formação subsequente de tecido cicatricial fibroso intra ou subretiniano que pode levar à perda grave e irreversível da acuidade visual quando não devidamente tratada.^{1,3,6,10} A forma de atrofia geográfica caracteriza-se pela perda do epitélio pigmentado da retina, fotorreceptores e coriocapilar. Frequentemente, a área de atrofia surge inicialmente sob a forma de uma ferradura desenhada à volta da fóvea, progredindo de forma mais ou menos rápida para a área central da fóvea.^{1,3,6}

Os estadios avançados da doença levam em muitos casos à perda da visão central. Nos casos de atrofia geográfica, a perda de visão central dá-se de uma forma lenta e gradual, uma vez que existe uma atrofia lenta dos fotorreceptores e do epitélio pigmentado da retina. Por sua vez, na DMI neovascular a perda de visão pode ser rápida, com o desenvolvimento da neovascularização coroideia, o derrame de fluido e as hemorragia secundárias.¹¹

A fotografia do fundo ocular e a tomografia de coerência ótica (OCT) são os meios complementares de diagnóstico mais usados para o diagnóstico das formas precoces da DMI. A OCT permite identificar áreas de derrame ou hemorragia na retina, assim como deteta *drusen* e áreas de diminuição de espessura da retina. Para o diagnóstico das formas exsudativas, para além do uso da OCT, utiliza-se a angiografia fluoresceínica, utilizando-se fluoresceína como produto de contraste, e no caso de haver membranas neovasculares defeituosas verifica-se pequenos derrames na angiografia. A autofluorescência do fundo é utilizada para o diagnóstico e monitorização da progressão das formas de atrofia geográfica, havendo uma diminuição da autofluorescência na presença de atrofia geográfica.⁹

Atualmente os tratamentos disponíveis variam consoante o estadio da doença, estando preconizado o uso de suplementos nutricionais na DMI intermédia, nomeadamente 500 mg de vitamina C, 400 UI de vitamina E, 10 mg de luteína, 2 mg de zeaxantina, 80 mg de óxido de zinco e 2 mg de óxido de cobre.⁹ Para a DMI de forma neovascular recorre-se a anti-angiogénicos intravítreos, sendo utilizados o bevacizumab, o ranibizumab e o aflibercept.⁹

Não está descrita atualmente nenhuma terapêutica com eficácia comprovada para o tratamento da atrofia geográfica.

DISFUNÇÃO DA VIA DO COMPLEMENTO

Previamente à realização dos diversos estudos em que se analisou a associação entre alguns genes relacionados com o complemento e a DMI, já se tinha verificado a expressão de várias proteínas do complemento, tais como o C3 e o C5 nos *drusen* de olhos portadores de lesões fundoscópicas de DMI.⁶ Daí em diante, procurou-se compreender a relação entre a DMI e o sistema de complemento. Através de estudos da variabilidade genética foram analisados os genes de vários fatores de complemento em doentes com DMI.

Considerando que os polimorfismos dos genes do complemento que mais frequentemente se relacionam com um aumento do risco de DMI, estão maioritariamente envolvidos na via alternativa do complemento, esta via tornou-se um dos grandes temas de investigação nos trabalhos sobre a DMI. Das três vias de ativação do complemento, e contrariamente às vias clássica e da lectina, a via alternativa está constantemente ativa, em níveis basais baixos de

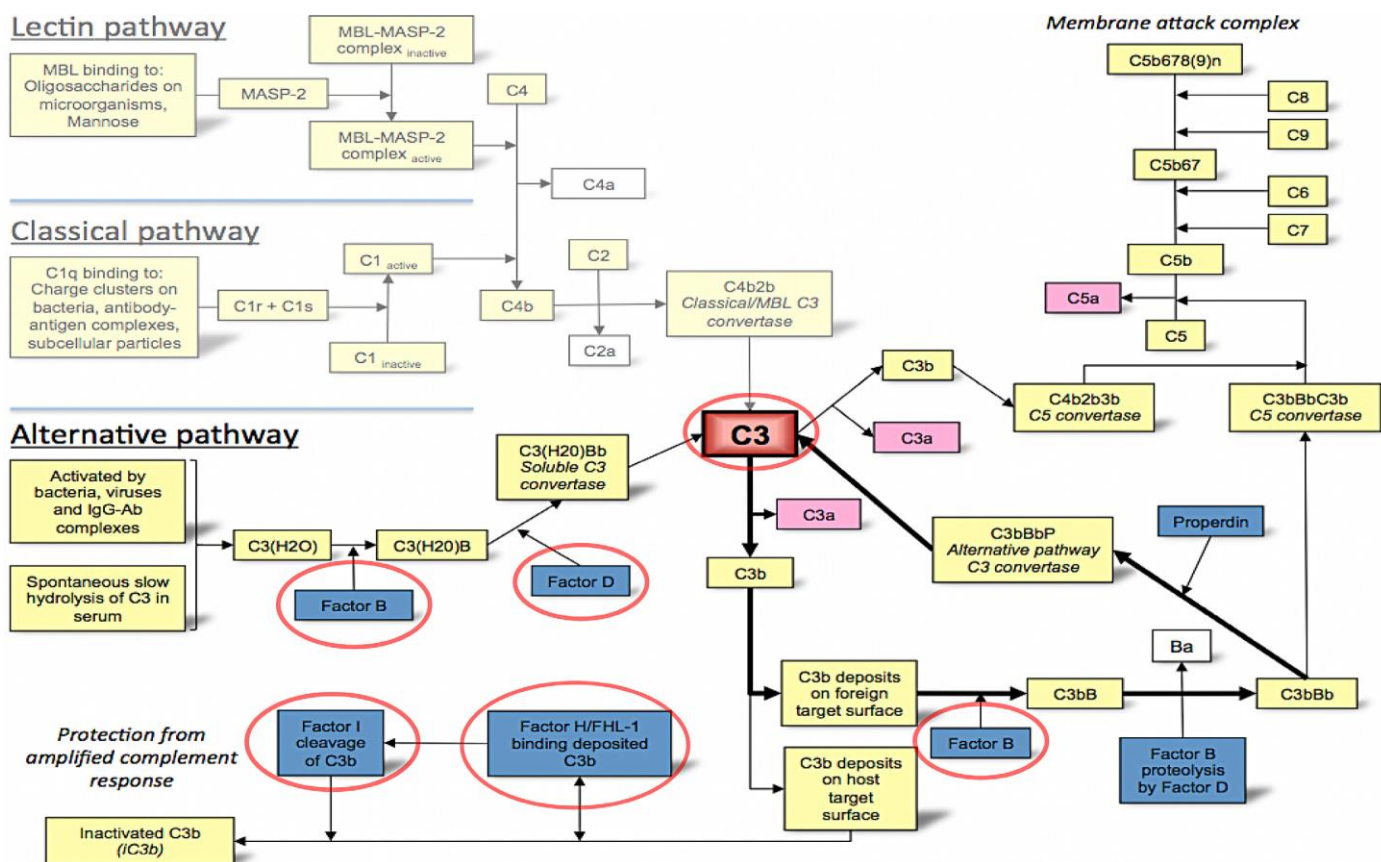


Figura 2 – Diagrama das 3 vias de ativação do complemento.⁶

funcionamento requerendo um controlo rigoroso que é levado a cabo através de várias moléculas reguladoras (Fig. 2). Todas as vias convergem na proteína do complemento C3, e a sua quebra em C3b, que por sua vez iniciará uma cascata de amplificação. Esta cascata irá originar várias anafilotoxinas, como o C3a e o C5a, que atrairão células do sistema imunitário, como os leucócitos, e mediarão a quimiotaxia e a inflamação aguda, e irão promover a formação de radicais de oxigénio citotóxicos. Por fim, esta ativação levará à formação e deposição de complexos de ataque à membrana, que irão mediar a destruição celular.⁶

A ativação do complemento é minuciosamente regulada através da ação de vários fatores de complemento, sendo que a sua ativação pode ser inibida através do fator H e fator I, ou estimulada, através do fator B, fator D e properdina.⁶

CFH

O primeiro grande avanço na associação entre a DMI e a sua componente genética deu-se em 2005, com a publicação de vários estudos, sugerindo que havia uma associação entre uma alteração no gene do fator H do complemento (*complement factor H* – CFH) e a DMI.

Klein et al.¹² realizou o primeiro estudo prospetivo alargado, de base populacional, com critérios de diagnóstico uniformizados para a DMI, confirmando a importância do componente genético, para além do ambiental, no desenvolvimento da DMI e concluindo que uma alteração no gene CFH constitui um fator de risco major para desenvolvimento desta patologia.

O gene CFH localiza-se no cromossoma 1q32. Vários polimorfismos foram inicialmente associados ao gene, tendo sido o polimorfismo rs1061170 (Y402H)^{12,13} o que surgiu de forma mais prevalente nos casos de DMI.

Inicialmente pressupôs-se que o polimorfismo Y402H estaria envolvido em todas as fases da DMI, desde as iniciais com o aparecimento de *drusen*, até às finais, com a evolução para a cegueira, nas duas formas avançadas de DMI, neovascular e atrofia geográfica. Posteriormente verificou-se que esta alteração aparecia com maior prevalência nos estadios avançados (estadio 4) e menor grau prevalência nos estadios iniciais, aumentando a sua frequência com a progressão da doença.¹⁴

O risco para a aparecimento de lesões de DMI em indivíduos portadores de um alelo mutado aumenta cerca de 2,5 vezes, enquanto nos indivíduos homozigóticos o risco de desenvolvimento de DMI está aumentado em cerca de 5,2 vezes.^{8,12,15}

O polimorfismo Y402H foi posteriormente estudado em várias populações, tendo-se chegado à conclusão que constitui um fator de risco genético em várias populações mundiais. Existe uma forte associação entre o polimorfismo Y402H e a DMI na população dos EUA, com vários estudos a declarar um risco atribuível variando entre os 43 e 68%.^{13,16-19} Foram igualmente identificados associações em populações de França, Holanda, Islândia, Índia, Alemanha, Reino Unido, Rússia e Austrália.^{17,20-26} Porém, na população japonesa o polimorfismo Y402H não parece ser fator de risco.²⁷

O CFH é um regulador importante no sistema complemento. Inibe a via alternativa do complemento, ligando-se ao produto de clivagem de C3, o C3b, inibindo a cascata da via alternativa. Uma alteração no gene regulador do CFH, conduzirá a processos lesionais em variados tecidos do organismo.²⁸

Este polimorfismo tem origem na substituição de um resíduo de tirosina por um resíduo de histidina, não alterando a conformação global da proteína. Porém, altera o seu local de ligação a outros ligandos como a proteína C-reativa, a proteína M streptocócica, e as cadeias de glicosaminoglicanos dos proteoglicanos. A presença desta alteração no local de ligação vai criar

uma perturbação na ligação do CFH à membrana de Bruch, e visto que o CFH atua como regulador da cascata do complemento, a sua diminuição na membrana de Bruch, onde se formam os *drusen*, conduz a um deficitário controlo da via de complemento, condicionando uma resposta inflamatória local exacerbada.⁸

O polimorfismo Y402H está associado a alterações centrais mas também periféricas; as alterações centrais manifestam-se por *drusen* maiores, formas mais severas e a alterações pigmentares, as alterações periféricas associam-se a *drusen* periféricos e a alterações reticulares pigmentares periféricas.²⁹

Os polimorfismos do CFH demonstram uma tendência para uma frequência maior de alelos de risco na atrofia geográfica. Apesar dessa maior frequência, ainda não foi comprovado que a presença destes polimorfismos direciona a evolução da DMI para um dos dois tipos específicos de DMI de fase avançada. No entanto, quando estão presentes, contribuem para aumentar a gravidade das lesões, levando assim a que haja uma progressão para os estados mais avançados. Este polimorfismo é mais comuns em doentes com lesões bilaterais, do que em doentes com lesões apenas unilaterais.³⁰

Uma hipótese que sugere uma explicação para a elevada prevalência do Y402H nos descendentes de populações europeias é a de que este polimorfismo proporciona uma vantagem de sobrevivência contra infeções streptocócicas nas fases iniciais de vida. Uma vez que a proteína de ligação do streptococcus tem uma menor afinidade para o 402 H, do que para o 402Y, os portadores do polimorfismo sofrem uma ativação da via do complemento exacerbada na presença desta bactéria, relativamente aos não portadores do polimorfismo.⁸ Outra possível explicação é que com a ligação reduzida do 402H, teria havido uma melhor resposta inflamatória na presença de *Yersinia pestis*, conferindo uma proteção contra a peste negra na época medieval, que matou entre 30-60% da população europeia.⁸

CFHR

No mesmo *locus* do cromossoma 1q32, onde se encontra o gene CFH, estão localizados cinco genes relacionados com o CFH. Estes cinco genes codificam proteínas que apresentam uma homologia, tanto em relação à sequenciação como à estrutura, com o fator H e o gene CFH. Estes genes são referidos como genes relacionados com o fator H do complemento (*complement factor H-related*; CFRH) e são numerados de 1 a 5, onde cada gene codifica uma proteína própria, encontrando-se localizados telomericamente em relação ao gene CFH.^{28,31}

O CFHR1 é um regulador do complemento que atua na cascata do complemento depois do CFH, tendo como função a inibição da C5 convertase, e a inibição da fixação do complexo terminal do complemento.³¹ A função específica do CFHR3 ainda não se encontra completamente definida.

As proteínas CFHR3 e CFHR1 competem com o fator H para a ligação ao C3b, modulando localmente a atividade do complemento mediada pelo fator H. Sendo assim, na ausência das proteínas CFHR3 e CFHR1 o fator H vai ligar-se mais facilmente ao C3b, reforçando a regulação do complemento.³¹ Visto encontrarem-se em forte *linkage disequilibrium*, o efeito da deleção CFHR3/CFHR1 é difícil de diferenciar.⁸

A deleção CFHR3/CFHR1 no cromossoma 1q32 confere efeito protetor para a DMI, e o seu efeito é independente das mutações já documentadas no gene CFH. Quando presente em homozigotia, a deleção dá origem a um défice completo, no plasma, das suas proteínas correspondentes, revelando-se ser um haplótipo protetor para a DMI. Por outro lado, este acontecimento leva a crer que as proteínas CFHR3 e CFHR1 conferem um risco aumentado para a DMI.³¹

Os restantes genes, CFHR2, CFHR4 e CFHR5, também foram estudados quanto ao seu envolvimento com a DMI, tendo-se sugerido a existência de uma correlação entre os genes

CFHR2 e CFHR4 com a DMI neovascular, e o gene CFHR5 como sendo protetor para DMI, porém os trabalhos não foram conclusivos, e necessitam de mais investigação.²⁸

C3

O componente 3 do complemento é considerado uma proteína base nas várias vias da cascata de complemento, a clássica, a da lectina e a alternativa. Todas estas vias levam à clivagem do C3 em fragmentos biologicamente ativos, C3a e C3b.³ Dada a sua importância a nível do sistema de complemento, vários estudos envolvendo o gene C3 foram conduzidos por forma a avaliar o seu papel no desenvolvimento da DMI.⁴

O gene C3 está localizado no cromossoma 19 e tem dois polimorfismos descritos como estando altamente associados com a DMI, sendo eles o rs2230199 (R102G) e o rs1047286 (P314L)^{3,32}. Ambos foram associados com o desenvolvimento de estadios tardios de DMI em duas populações independentes.⁴

O SNP rs2230199 aumenta o risco de desenvolvimento de DMI, sendo o alelo G um fator de risco na população caucasiana, mas não na asiática. A frequência do alelo G do SNP rs2230199 é também maior na população caucasiana, do que na asiática.³ Este polimorfismo, também referido como Arg80Gly, codifica as isoformas C3S e C3F, estando a última associada à DMI. Não se sabe ao certo, a diferença funcional entre o C3S e o C3F, sabendo-se porém que o C3F está associado a um grande número de outras patologias como a nefropatia por IgA, a vasculite sistémica, a lipodistrofia parcial e a glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo II.³³ Os portadores do genótipo GG e GC apresentam um risco aumentado de desenvolver DMI de 88% e 44%, respetivamente, em relação ao genótipo CC. Relativamente à DMI de forma avançada, o genótipo GG apresenta um risco aumentado de cerca de 2,3 vezes, e o genótipo GC apresenta um risco de 1,7 vezes.³⁴

Os SNPs rs2230199 e rs1047286 têm uma contribuição de 5% - 9% dos casos de DMI na população caucasiana.³⁴

De acordo com Park et al., os polimorfismos rs 2230199 e rs 1047586 funcionam como um haplótipo só, e sendo assim o seu risco na DMI não pode ser avaliado de forma separada. Estão mais associados à forma tardia de DMI do que à forma precoce, sendo assim sugestivo que a presença deste haplótipo promove o desenvolvimento da DMI avançada.³²

CFB/C2

Os genes do fator B do complemento (*complement factor B* – CFB) e do componente 2 do complemento (C2) estão situados no cromossoma 6p21. Encontram-se localizados a apenas 500 pares de base um do outro no complexo major de histocompatibilidade.¹⁰

O CFB e o C2 funcionam como ativadores da cascata do complemento, sendo o CFB responsável pela via alternativa da cascata do complemento e o C2 pela via clássica. Encontram-se ambos expressos na retina, no epitélio pigmentado da retina e na coroide. Para além disso, a proteína CFB foi também descrita como estando presente nos *drusen* e na membrana de Bruch.¹⁰

As concentrações plasmáticas de CFB encontram-se elevadas em doentes com DMI, relativamente aos indivíduos controlo sem a doença, levando a crer que a atividade do CFB e os seus polimorfismos estão associados a maior risco de DMI.¹⁰

Atualmente os polimorfismos mais estudados e referenciados são os rs9332739 (E318D) e rs547154 (IVS10) relativamente ao gene C2, e os rs415167 (L9H) e rs641153 (R32Q) no gene CFB.^{10,35,36} Estes polimorfismos têm um efeito protetor significativo contra a DMI, estando o

risco de DMI reduzido quase em metade nos indivíduos portadores de pelo menos uma cópia destas variantes alélicas.¹⁰

A origem deste efeito protetor poderá estar na redução da atividade enzimática das proteínas originárias do polimorfismo, levando a que haja uma diminuição do risco de uma ativação crónica do complemento, que levaria à formação de *drusen* e ao aparecimento de lesões de DMI.³⁵ Assim, a longo prazo, a progressão para estadios mais avançados da doença será feita a um ritmo inferior, relativamente à ausência destas alterações genéticas, confirmado pela presença de *drusen* mais pequenos que os *drusen* de não portadores desta alteração.²⁹

A etnia é o principal fator de heterogeneidade relativamente aos polimorfismos do CFB e C2, nas diferentes populações mundiais. Por conseguinte, pensa-se que o efeito protetor dos polimorfismos acima descritos destes dois genes, está mais fortemente associado a populações caucasianas, do que a populações asiáticas. Esta ocorrência vai de acordo à análise do genótipo-frequência feita por Sun et al., que documentou uma maior frequência destes polimorfismos e de um genótipo homozigótico, em populações caucasianas, relativamente a populações do leste asiático.¹⁰

Mais recentemente, foi descoberto um polimorfismo num gene adjacente aos genes C2 e CFB, que demonstrou ter um efeito protetor para a DMI neovascular tanto em caucasianos, como na população leste asiática. O gene **SKIV2L** (*superkiller viralicidic activity 2-like*) codifica uma helicase de ARN (ácido ribonucleico), e é expressa no epitélio pigmentado da retina, do olho humano. O polimorfismo rs429608 encontra-se na região intrónica do gene, não se sabendo ao certo a influência que este tem na transcrição do gene. Sabe-se porém que o alelo A deste polimorfismo tem um efeito protetor para o desenvolvimento de DMI neovascular, e ao contrário do que se verificava nos polimorfismos do C2 e CFB, este polimorfismo tem efeito tanto nas populações caucasianas como nas do leste asiático.³⁷⁻³⁹

CFI

O fator I do complemento é uma protease sérica, que está envolvida na regulação da via alternativa da cascata do complemento, através da inativação do C3.⁴⁰

Estão descritos dois polimorfismos, rs10033900 e rs13117504, que se situam perto do gene CFI, formando um haplótipo que é fortemente associado à DMI.⁴⁰ Está igualmente descrito uma mutação *missense* altamente penetrante, c.355G4A (p.Gly119Arg), que é uma variante que confere risco elevado para a DMI.^{40,41}

O polimorfismo rs10033900 foi associado à DMI neovascular tanto em populações japonesas, como em populações chinesas, não havendo porém associação com populações caucasianas.⁴⁰

O envolvimento do polimorfismo c.355G4A com a DMI dá-se devido a uma alteração da degradação do C3b, provocado por esta variante.^{40,41} Esta variante está também associada a outras doenças sistémicas, tendo já sido descrito como estando presente no síndrome hemolítico urémico atípico. Por este motivo tentou-se estabelecer uma possível ligação entre DMI e uma alteração da função renal, nos pacientes afetados por esta variante, mas concluiu-se mais tarde não haver nenhuma associação entre ambas as patologias.⁴¹

Estas variações genéticas são consideradas raras, e estão associadas a formas avançadas da DMI.⁴²

A relação entre polimorfismos no complemento I e a DMI poderá ser explicada através de uma desregulação do seu funcionamento, que levará a uma inflamação de baixo grau crónica, podendo ser igualmente explicada pela ligação de uma beta amiloide presente nos *drusen*, que se liga ao CFI e que interfere com a sua capacidade de clivar o C3b.⁴⁰

ALTERAÇÃO DO METABOLISMO LIPÍDICO

Com o avançar da idade verifica-se uma deposição de partículas lipídicas na membrana de Bruch, levando à criação de uma parede lipídica, externa à lâmina basal do epitélio pigmentado da retina, interferindo com a troca de nutrientes entre os coriocapilares e o epitélio pigmentado da retina, levando a um comprometimento do normal funcionamento da retina.⁴³ Verificou-se que o local onde se encontra esta parede lipídica é o mesmo onde mais tarde se vai dar a formação dos *drusen*, sendo sugestivo que esta parede lipídica seja uma precursora dos *drusen*.⁴³ Sabe-se igualmente, que a componente lipídica (colesterol esterificado e não esterificado, e fosfatidicolina) representa pelo menos 40 % do volume dos *drusen*.⁴³ Outros estudos revelaram também, que a quantidade de lípidos era maior na mácula do que em regiões mais periféricas do olho humano.⁴⁴

Dado este envolvimento lípido, cedo se começou a estudar a possível interação entre os genes do metabolismo do colesterol HDL e a DMI. Os genes identificados foram, o gene da proteína de transferência do colesterol esterificado (*cholesterylester transfer protein*, CETP), e o gene da lipase hepática (*hepatic lipase*, LIPC).⁴⁴

CEPT

A proteína CEPT tem como função facilitar a transferência dos triglicéridos do colesterol LDL e VLDL, para o colesterol HDL, por troca de esteres de colesterol. Sendo assim, a CEPT transporta o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, e regula as concentrações de colesterol HDL.⁴⁴ No macaco verificou-se que a CEPT está presente na matriz extracelular entre os fotorreceptores da retina, transferindo lípidos oxidados dos segmentos exteriores dos fotorreceptores e de outras membranas, para partículas muito semelhantes ao colesterol HDL, que são posteriormente interiorizados pelo epitélio pigmentado da retina e excretadas para a

circulação através da membrana de Bruch. Sendo assim, uma disfunção na CEPT poderá levar a uma acumulação de lípidos oxidados, que levarão ao aparecimento de DMI.⁴⁴

Posto isto, o alvo de vários estudos foi o gene CEPT, tendo-se descoberto que o polimorfismo rs3764261 estaria associado a DMI neovascular e a uma forma particular desta patologia, a vasculopatia polipóide da coroide.⁴⁴⁻⁴⁶ Porém ainda não existe um consenso quanto ao verdadeiro efeito deste polimorfismo na DMI neovascular, uma vez que alguns autores indicam que apesar de haver um risco aumentado para DMI neovascular, este risco não é significativo.⁴⁴ A questão que deu origem a esta dúvida foi o facto de, pelo menos na população japonesa, 54,7% dos doentes categorizados como tendo DMI neovascular, na realidade terem uma forma específica de DMI neovascular, a vasculopatia coroidal polipoide, levando à dúvida de se o polimorfismo é fator de risco para DMI neovascular no geral, ou só para a sua forma específica, a vasculopatia coroidal polipoide.⁴⁵

A relação que este gene tem com a DMI poderá estar num excesso de HDL disfuncional, que levará à acumulação de lípidos oxidados na retina, contribuindo para o desenvolvimento da DMI.⁴⁶ Outro polimorfismo do gene CEPT descrito como estando envolvido na DMI é o rs2303790 (D442G). Este polimorfismo está associada à DMI neovascular, e crê-se que, excetuando os polimorfismos do CFH e ARMS2-HTRA1, este seja o polimorfismo com maior risco para a DMI, na população do leste asiático.⁴⁷ O D422G altera a função do CETP, levando a uma redução dos seus níveis plasmáticos, e a uma diminuição da sua atividade.⁴⁷ Este alelo não está presente nas populações europeias, tendo sido, até agora, encontrado apenas nas populações do leste asiático.⁴⁷

LIPC

Outra proteína essencial no metabolismo lipídico é a LIPC. Esta proteína está descrita como tendo um papel fundamental no metabolismo do HDL, uma vez que está envolvida como catalisadora na hidrólise de fosfolípidos, monoglicerídeos, diglicerídeos, triglicerídeos e tioesteres de acil CoA.⁴⁴

O polimorfismo rs10468017, localizado no cromossoma 15 (15q21.3), foi identificado como tendo associação com a DMI.^{44,48} Esta variante atua regulando os níveis séricos de HDL, através do controlo da expressão do LIPC.⁴⁸ Vários estudos demonstraram que havia uma diminuição do risco para DMI na população caucasiana, na presença do alelo G.^{44,45} Porém essa associação não se verificou na população do leste asiático.⁴⁴

Para além dos estudos envolvendo a correlação direta entre a expressão das variantes genéticas, e a doença em si, vários outros estudos tentaram procurar uma correlação entre os portadores de variantes genéticas associadas ao metabolismo do HDL, e os níveis de colesterol sérico, tendo-se concluído da ausência de correlação dessas variantes genéticas com os níveis séricos de HDL passível de ser valorizada.^{45,48}

APOE

O gene da apolipoproteína E humana (*human apolipoprotein E* – APOE) encontra-se localizado no cromossoma 19q13.2, e foi um dos primeiros genes cujas mutações se associaram à DMI. O gene codifica uma glicoproteína multifuncional de transporte de lípidos que, dentro de outras localizações, se expressa no tecido da retina, em particular no epitélio pigmentado da retina e na membrana de Bruch.⁴⁹ As variações no gene APOE estão normalmente associadas a doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson.^{1,49,50}

A combinação entre 2 SNP no gene APOE, o rs429358 e o rs7412, dá origem a várias variantes alélicas comumente referidas como $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$.⁴⁹

Detetou-se a existência de uma associação protetora na presença de um ou mais alelos $\epsilon 4$ ^{1,49,50}, sendo o risco para estas pessoas, de desenvolver DMI, cerca de 20 a 50% inferior relativamente aos portadores do alelo $\epsilon 3$ ⁴⁹, não havendo nenhum predomínio na proteção em relação a qualquer uma das formas da doença.¹

Por outro lado, os portadores do alelo $\epsilon 2$ têm um risco aumentado de desenvolver DMI, em relativamente aos portadores homocigóticos do alelo $\epsilon 3$, tendo o genótipo $\epsilon 2\epsilon 3$ um odds ratio de 1,33 em comparação com o genótipo mais comum, $\epsilon 3\epsilon 3$ ⁴⁹ e o genótipo $\epsilon 2\epsilon 2$ um odds ratio de 1,83⁵⁰. A frequência do alelo $\epsilon 3$ na população com DMI varia entre 0.09 e 0.125.¹

Sabe-se também, que a manifestação dos genótipos APOE está fortemente associada com os hábitos tabágicos.^{49,51}

Chegou-se a sugerir que existia um risco aumentado para desenvolver DMI nos homens, relativamente às mulheres¹, porém ainda não se conseguiu chegar a um consenso.⁵⁰

Apesar de estar envolvido na progressão da DMI, o gene APOE não tem influência na idade de desencadeamento da doença, sendo a idade de diagnóstico semelhante entre os portadores do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3\epsilon 4$ e $\epsilon 4\epsilon 4$), portadores do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 2\epsilon 2$ e $\epsilon 2\epsilon 3$) e os portadores do alelo $\epsilon 3$ ($\epsilon 3\epsilon 3$).¹

A associação entre o gene APOE e a DMI está comprovada em populações caucasianas, porém não se verifica em algumas populações do leste asiático, como é o caso da chinesa.¹

Foram propostas várias teorias de como a alteração no gene APOE poderia causar DMI. O envolvimento poderá ser devido ao elevado *turnover* nos segmentos externos dos fotorreceptores, especialmente na região macular, sugerindo-se que o APOE poderá intervir na remodelação celular, essencial ao funcionamento e manutenção da retina. Poderá ser também

devido à incapacidade do alelo $\epsilon 4$ formar dímeros, comparado com as variantes $\epsilon 2$ ou $\epsilon 3$, que auxiliam no transporte de lípidos através da membrana de Bruch. A acumulação desses lípidos conduziria progressivamente à formação de uma barreira hidrofóbica na membrana de Bruch. Outra hipótese diz respeito à capacidade diferente conferida pelos alelos na remoção de detritos e consequente formação de *drusen*, uma vez que tanto o $\epsilon 2$ como o $\epsilon 3$ têm cargas positivas.¹

PERTURBAÇÃO DA MATRIZ EXTRACELULAR

ARMS2/HTRA1

O cromossoma 10q26 está implicado na DMI, porém um considerável *linkage disequilibrium* nessa região torna difícil isolar nesse cromossoma a verdadeira origem das lesões de DMI. Nesta região situam-se os genes *age-related maculopathy susceptibility 2* (ARMS2) e *high-temperature requirement factor A1* (HTRA1), não se tendo conseguido porém, definir qual dos genes está implicado na doença.⁵²

Nas populações do leste asiático, incluindo a população japonesa, o fator de risco genético *major* para a DMI são as alterações associadas ao complexo ARMS2/HTRA1.⁵³ Os polimorfismos rs10490924 (A69S) e rs11200638 são os polimorfismos do complexo ARMS2/HTRA1 que demonstraram ter maior associação com a DMI.³⁰

O complexo ARMS2/HTRA1 está mais associada a uma progressão para DMI neovascular, do que para atrofia geográfica. No entanto, assim como se verifica nos polimorfismos do gene CFH, a presença de polimorfismos ARMS2/HTRA1 são responsáveis por um aumento da gravidade das lesões quando a doença progride para os estadios mais avançados.³⁰

O gene HTRA1 codifica uma enzima, a serina protease HTRA1, que está envolvida direta e indiretamente na degradação da matriz extracelular, mediando assim, a morte celular. Por esta razão, especula-se que o envolvimento do HTRA1 nos estadios tardios da DMI ocorra secundariamente à degradação da membrana de Bruch, processo esse que precede a formação da neovascularização coroideia, deposição de péptido β amiloide nos *drusen* e/ou no epitélio pigmentado da retina e morte dos fotorreceptores.⁴

FBLN5

As fibulinas são um grupo de sete proteínas presentes na matriz extracelular, estando envolvidas em várias estruturas, constituindo o ponto de ligação entre várias proteínas como a tropoelastina, a fibrilina e os proteoglicanos.^{54,55}

A fibulina 5 (FBLN5) é semelhante em cerca de 90% dos seus aminoácidos às restantes fibulinas, sendo uma das fibulinas de menor tamanho. É expressa em todo o organismo, incluindo o epitélio pigmentado da retina e a coróide.⁵⁴ Como todas as outras fibulinas, a fibulina 5 está envolvida na elastinogénese, através de interações com integrinas, tropoelastina e LOXL1.⁵⁴

Estão descritas várias mutações *missense* no gene FBLN5 associadas à presença de DMI, sendo as mais descritas, a p.G412E, a p.G267S, a p.I169T, e a p.Q124P. Estas mutações originam uma redução da produção da fibulina 5, e tendo esta um papel relevante na elastinogénese, conduz a uma redução neste processo.⁵⁴

Atualmente crê-se que as mutações no gene FBLN5 contribuem para cerca de 1,7% dos casos de DMI a nível mundial.⁵⁶

Inicialmente as mutações no gene FBLN5 foram associadas a um fenótipo específico da DMI, a presença de *drusen* cuticulares.⁵⁴ Porém, mais recentemente, vários fenótipos foram descritos nos portadores de mutações no gene FBLN5, variando desde os *drusen* amarelos, pequenos e circulares (*drusen* duros), *drusen* formando clusters indistinguíveis dos cuticulares e neovascularização coróideia foi descrito como variando desde a neovascularização coróideia.⁵⁶

As variantes da FBLN 5 condicionam alterações biofísicas e bioquímicas das suas propriedades, conduzindo a um enfraquecimento da membrana de Bruch. A fibulina 5 também atua como um inibidor endógeno da angiogénese, pelo que as alterações no seu funcionamento, resultantes das mutações no gene FBLN5, levam à manifestação de DMI neovascular.⁵⁷

ABCA4

O gene *ABCA4* (*ATP-binding cassette, subfamily A, member 4*) codifica uma proteína integral de membrana, que é expressa exclusivamente nos fotorreceptores da retina. Essa proteína tem como função a remoção do retinal, um produto do ciclo da visão.⁵⁸

Alterações neste gene estão associadas a várias doenças oculares, para além da DMI, como a Doença de Stargardt, a distrofia de cones e bastonetes do tipo 3, e a retinopatia pigmentar.⁵⁸

Inicialmente, vários estudos associaram as variantes monoalélicas do *ABCA4*, a formas de DMI não exsudativa.^{5,58}

Com o desenvolvimento das tecnologias de imagem, foi possível, através das imagens de autofluorescência do fundo, elaborar uma classificação fenotípica das formas não exsudativas de DMI. Um dos fenótipos descritos é o tipo granular fino com manchas puntiformes periféricas (GPS+), subtipo que está associado a cerca de 2 a 3% dos casos de atrofia geográfica.⁵⁸

O fenótipo GPS+ está associado a uma variante monoalélica do gene *ABCA4*, não se tendo encontrado neste grupo de indivíduos qualquer associação com os genes de alto risco para a DMI, como o *CFH*, o *ARMS2* e o *C3*.⁵⁸

Os polimorfismos G1961E e D2177N contribuem para metade dos casos de DMI associados ao gene *ABCA4*.⁵

Mutações em ambos os alelos *ABCA4* levam a uma disfunção proteica suficiente para conduzir a um desenvolvimento precoce de uma distrofia macular, como nos casos de doentes com Doença de Stargardt. Consequentemente, a mutação em apenas um dos alelos *ABCA4* conduz a uma expressão moderada de aminoácidos alterados, e mais tardiamente ao desenvolvimento de uma maculopatia, como é o caso da DMI.⁵

Nas disfunções severas do gene ABCA4, como é o caso da Doença de Stargardt, há uma interrupção na via de transporte da vitamina A, que conduz à produção de grandes quantidades de lipofuscina, que se acumula no epitélio pigmentado da retina. Alterações menos profundas, como é o caso de estados heterozigóticos, onde apenas um dos alelos se encontra alterado, levam também a que haja uma deposição de lipofuscina, porém o período de acumulação é significativamente maior, e o desenvolvimento da doença é mais tardio. Esta cadeia de acontecimentos é compatível com a DMI, uma vez que a produção contínua de lipofuscina está associada à progressão da doença.⁵

Porém, dentro de uma mesma família com alterações no gene ABCA4, existem indivíduos em que as mutações genéticas têm uma correspondência fenotípica, enquanto noutros indivíduos, esta correspondência não se verifica. Isto poderá ser justificado pela presença de fatores de risco ambientais, levando à conclusão que a mutação do gene ABCA4 por si só não leva ao desenvolvimento de DMI, aumentando sim, a suscetibilidade de a vir a desenvolver.⁵ Mais recentemente, Müller et al. Concluíram que uma mutação apenas no gene ABCA4 não é suficiente para o desenvolvimento de DMI, confirmando o carácter recessivo da DMI associado a mutações no gene ABCA4.⁵⁹

TIMP3

O inibidor de tecido da metaloproteinase 3 (*tissue inhibitor of metalloproteinase 3*, TIMP3) é uma proteína do envelhecimento, que regula a remodelação da matriz extracelular, e pensa-se que tem como função manter a integridade da membrana de Bruch. O gene TIMP3 encontra-se situada no cromossoma 22, mais propriamente na região 22q12.3. Um estudo demonstrou que a TIMP3 suprime a angiogénese, através da inibição competitiva da ligação do fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) com o recetor-2

do VEGF (VEGFR-2).¹¹ Crê-se que o aumento da expressão do TIMP3 poderá levar a uma diminuição da remodelação da matriz extracelular, contribuindo para um espessamento da membrana de Bruch e distúrbio da sua integridade, que é precisamente o que se verifica nos doentes com DMI.¹¹ A TIMP3 é indetetável no epitélio pigmentado da retina dos indivíduos jovens, porém a sua intensidade vai aumentando à medida que a idade progride, e encontra-se significativamente elevada na membrana de Bruch de indivíduos com DMI.¹¹

Tendo em conta estes dados, estudou-se a possível relação entre o TIMP3 e a DMI, tendo-se chegado à conclusão da existência de associação entre ambos. O polimorfismo que evidenciou uma relação mais forte foi o rs9621532, sugerindo que existe uma diminuição do risco de DMI, quando o polimorfismo está presente. Os portadores desta mutação apresentam uma diminuição da expressão do TIMP3 em cerca de 65%, sugerindo que este polimorfismo leva a uma diminuição da transcrição do TIMP3.¹¹

CX3CR1

Outra alteração encontrada a nível dos intervenientes da matriz extracelular foi a nível do recetor para a fractalquina, também denominada de ligando 1 da quimiocina CX3C (*receptor for CX3C chemokine ligand 1 – CX3CR1*). Sabe-se que este recetor é expresso em algumas células inflamatórias presentes no globo ocular e que os valores desta proteína se encontram alterados em alguns indivíduos com DMI. Descreeveram-se dois polimorfismos no gene CX3CR1 que se associaram à DMI, o rs3732378 (T280M) e o rs3732379 (V249I), que também foram associados a outras doenças degenerativas crónicas relacionadas com a idade, como a arteriosclerose e doenças arteriais coronárias, doenças essas que partilham alguns mecanismos patológicos com a DMI. Especula-se que os dois polimorfismos possam formar um haplótipo, já que os portadores homozigóticos de um dos polimorfismos, apresentam também, com grande

frequência, o outro polimorfismo, sendo assim portadores de ambos os polimorfismos. Nos indivíduos portadores de apenas um alelo de risco, não se observou associação com risco de desenvolvimento de DMI.^{60,61}

Na retina de olhos com DMI, os níveis de expressão do CX3CR1 são inferiores na mácula, relativamente à restante retina, enquanto que em olhos saudáveis, encontram-se valores idênticos em ambas as localizações.^{60,62}

Não se conhece com certeza o mecanismo fisiopatológico que relaciona as mutações no gene CX3CR1 com a DMI, mas sabe-se que estes polimorfismos levam a uma diminuição dos pontos de ligação nos recetores de fractalquina, conduzindo a uma redução da afinidade do recetor para a fractalquina. A inibição da atividade desta quimiocina faz com que haja um menor recrutamento de células inflamatórias, como macrófagos e células da microglia, para o tecido ocular. Estas células são responsáveis pela remoção de detritos acumulados na retina, detritos esses que estão na gênese da formação de *drusen* e da neovascularização coroideia. A acumulação destes detritos perturba o transporte de macromoléculas e de oxigénio entre a retina e os vasos da coroide, conduzindo à lesão do epitélio pigmentado da retina e fotorrecetores, contribuindo para progressão e gravidade desta patologia.⁶⁰

Há necessidade de investigar melhor o papel deste gene na DMI, uma vez que ainda não há concordância sobre se realmente está implicado na doença, se o seu papel é relevante em todas as raças e se os polimorfismos detetados formam ou não um haplótipo.⁶¹

DISCUSSÃO

Compreender o verdadeiro contributo da genética na degenerescência macular da idade, é um grande passo que falta dar no sentido de desbloquear o claro conhecimento da doença e sua fisiopatologia. Um conhecimento mais amplo dos mecanismo etiopatogénicos envolvidos conduzirá a uma melhor compreensão das suas manifestações clínicas, história natural e evolução, facilitando a descoberta de novos métodos de diagnóstico, a capacidade de prever prognósticos e estabelecer estratégias de prevenção e terapêuticas personalizadas e individualizadas.

A tabela 1 apresenta de forma esquematizada a informação compilada por este trabalho relativamente ao contributo da genética na DMI.

	<i>GENE</i>	<i>VARIAÇÃO</i>	<i>ACÇÃO</i>
<i>DISFUNÇÃO DA VIA DO COMPLEMENTO</i>	CFH	rs1061170 (Y402H)	Efeito potenciador Maior FRG mundial
	CFHR	Deleção	Efeito protetor
	C3	rs2230199 (R102G) rs1047286 (P314L)	Efeito potenciador FRG população caucasiana Associado a outras patologias sistémicas
	CFB	rs415167 (L9H) rs641153 (R32Q)	Efeito protetor Haplótipo com C2
	C2	rs9332739 (E318D) rs547154 (IVS10)	Efeito protetor Haplótipo com CFB
	SKIV2L	rs429608	Efeito protetor FRG população caucasiana e leste asiático
	CFI	rs10033900 rs13117504 c.355G4A	Efeito potenciador FRG população leste asiático
<i>ALTERAÇÃO DO METABOLISMO LIPÍDICO</i>	CEPT	rs3764261 rs2303790 (D422G)	Efeito potenciador FRG população leste asiático
	LIPC	rs10468017	Efeito protetor
	APOE	rs429358 rs7412	ε2 – efeito potenciador ε4 – efeito protetor
<i>PERTURBAÇÃO DA MATRIZ EXTRACELULAR</i>	ARMS2/HTRA1	rs429358 (A69S) rs11200638	Efeito potenciador Maior FRG leste asiático
	FBLN5	p.G412E p.G267S p.I166T p.Q124P	Efeito potenciador
	ABCA4	G1961E D2177N	Sem outra associação não é FRG (Efeito potenciador)
	TIMP3	rs9621532	Efeito protetor
	CX3CR1	rs3732378 (T280M) rs3732379 (V249I)	Efeito potenciador

Tabela 1 – Contributo genético na DMI; FRG – Fator de Risco Genético.

Apesar da existência de muita e bem documentada informação relativa à DMI, desde a sua caracterização, a evolução e progressão por estadios e a influência dos fatores de risco ambientais, a componente genética é aquela que, apesar do grande número de estudos realizados nas últimas décadas, mais dúvidas suscita, não pela questão da sua relevância fulcral, mas sobretudo quanto ao seu funcionamento.

À semelhança do que acontece para fatores de risco ambientais, os genéticos poderão atuar *per si*, ou então, poderão estar numa cadeia de ocorrências envolvendo diferentes variantes genéticas. Adicionalmente, considera-se hoje a existência de uma relação quase indissociável entre os fatores genéticos e ambientais, sendo que os últimos irão influenciar o modo como os primeiros se comportam.

No que toca à interação entre genes, uma possível via de acontecimentos seria aquela em que inicialmente apenas ocorreria o envolvimento das variantes relacionadas com os genes do metabolismo do HDL, levando à formação de *drusen* e sua acumulação, originando os estadios iniciais da DMI. Estes eventos conduziriam ao início de um estado pró-inflamatório e como consequência a ativação de uma resposta inflamatória, envolvendo a ativação da via do complemento, que iria intervir junto dos *drusen* já formados e também de outras alterações presentes na retina. Na presença de alterações genéticas que interferem com a regulação do funcionamento da via do complemento, o comprometimento da sua função, iria atuar como fator agravante das lesões preexistentes, levando a uma progressão para estadios mais avançados.⁴⁸

Outra hipótese é a de que os genes modificadores do funcionamento fisiológico do metabolismo do HDL levam a que haja uma produção excessiva de HDL, que aumentaria a concentração de fosfolípidos oxidados na retina. Estes fosfolípidos levariam ao aumento da expressão dos genes do complemento, mais especificamente o CFH, que neste caso estaria disfuncional, levando a

uma atividade excessiva da via alternativa do complemento, que por sua vez iniciaria uma atividade aumentada das cascatas das vias inflamatórias no epitélio pigmentado da retina, conduzindo ao desenvolvimento de DMI. Sendo assim, as variantes dos genes envolvidas no metabolismo dos lípidos funcionariam como genes modificadores da atividade do CFH, e não como fatores independentes.⁴⁶

Porém não se pode excluir a possibilidade dos genes que intervêm na via do complemento e o complexo ARMS2/HTRA1, estarem envolvidos igualmente nos estádios iniciais da DMI, uma vez que várias proteínas e produtos de genes relacionados com o complemento, estão presentes na constituição dos *drusen*.⁴⁸

Como doença crónica a DMI sofre também do grande paradigma deste grupo de doenças, verificando-se que para além da doença em si, várias outras comorbilidades se associam à patologia a longo prazo. A DMI pode conduzir a perturbação visual grave ou mesmo cegueira e conseqüentemente a um grande número de outros problemas tais como aumento do risco de quedas na população afetada, aumento da dependência relativa aos prestadores de cuidados, diminuição da qualidade de vida e independência que condiciona inúmeras vezes estados depressivos.⁶³ As suas repercussões são porém distintas em diferentes grupos populacionais; mais suscetíveis a esta condição são as populações de países com maiores índices de desenvolvimento, caracterizados por mais altos níveis socioeconómicos e de qualidade de vida assim como uma maior esperança média de vida.⁶³ Apesar da prevalência da DMI ser relativamente maior nas populações caucasianas ocidentais, progressivamente a DMI está a tornar-se numa questão de saúde pública também nos países asiáticos, não só devido às alterações demográficas que estão a ocorrer, mas também à ocidentalização da dieta e do estilo de vida dessas populações.⁶³

A completa compreensão da DMI é imperativa, dado o panorama mundial existente e que se prevê para o futuro. Atualmente existem cerca de 7 mil milhões de pessoas em todo o mundo, prevendo-se que nos próximos 40 anos este número cresça cerca de 1,4 vezes, para 9,5 mil milhões. Porém, este crescimento não será uniforme em todas as faixas etárias, prevendo-se que no grupo etário com 60 anos ou mais esse crescimento seja bastante mais acentuado, particularmente nos países desenvolvidos, onde se espera um crescimento de cerca de 4 vezes. Na Europa por exemplo estima-se que 3 em cada 10 pessoas terão 65 anos ou mais.⁶³

Uma vez que a idade é o principal fator de risco preditivo para a DMI, espera-se que haja um importante aumento de casos de DMI, particularmente das formas avançadas de DMI, nos próximos 40 anos. Transpondo para números, isto poderá significar um incremento de cerca de 23,47 milhões de casos mundiais em 2010, para cerca de 80,44 milhões de casos em 2050.⁶³

Para além dos problemas de saúde para o indivíduo afetado, não se pode deixar de ter em conta o impacto económico que a DMI provoca. A doença implica encargos económicos diretos, relativos a tratamentos e programas de reabilitação visual individuais, e indiretos, referentes ao pagamento a funcionários da saúde, pagamento a cuidadores externos e de reformas por incapacidade secundárias à redução drástica da capacidade de trabalho dos indivíduos afetados.⁶³

O evento da genética veio oferecer uma nova abordagem à medicina, abordagem essa completamente diferente da existente anteriormente. Está envolvida em todas as frentes da medicina desde o diagnóstico ao tratamento, passando pela avaliação do prognóstico e predição de risco.

No âmbito da DMI e quanto ao diagnóstico, com o avanço da tecnologia, poderá ser usada para ajudar a distinguir os verdadeiros casos de DMI de outras patologias semelhantes, e dentro da

DMI, pode ser utilizada para destringir os diferentes tipos de DMI, com uma precocidade não conseguida através da clínica.

Relativamente ao prognóstico, o seu contributo será ao nível da deteção dos casos com maior risco de progressão para as formas avançadas, que apesar de serem uma pequena porção na totalidade de casos da doença, são os mais funcionalmente incapacitantes e que maiores custos acarretam, a nível individual e global nos sistemas de saúde e económico-financeiros.

O tratamento e a predição de risco poderão ser os principais alvos onde o advento da genética terá o seu maior impacto. O conhecimento profundo de cada doente e a adequação terapêutica individual passará pelo conhecimento da individualidade genética; o perfil genético de cada individuo condiciona diferentes respostas à terapêutica pelo que o ideal será basear o regime terapêutico a instituir no perfil genético pessoal conhecido, trazendo benefícios para o próprio doente mas também benefícios económicos, com a redução de gastos desnecessários com os excessos e uso incorreto da medicação.⁶⁴

Acredita-se que o maior benefício, mesmo à frente da influência na terapêutica, será o da predição de risco. Com a criação de um *score* eficaz e capaz de prever quais os indivíduos com maior risco de vir a desenvolver DMI, poderão ser aplicadas medidas preventivas que permitam reduzir a gravidade da doença se esta se desenvolver, ou eventualmente evitar que ela se desenvolva. Porém, neste *score* não se incluirá apenas a parte genética da doença; sabendo que a DMI é uma doença multifatorial, nesta avaliação de risco devem ser incluídos os fatores genéticos assim como os fatores de risco ambientais tais como o tabagismo, a obesidade, os hábitos nutricionais e estilos de vida. Atualmente os *scores* disponíveis não são ainda capazes de o fazer, apresentando uma baixa especificidade e sensibilidade para a população em geral.⁶⁴

Com a informação atualmente existente, estima-se que seria possível detetar cerca de 80% dos

casos de DMI. Não obstante, ainda não se consegue fazer uma previsão da evolução da doença, onde se verifica mais de 40% de falsos-positivos.⁶⁴

CONCLUSÃO

A medicina evoluiu. Já não é só a honesta relação médico-doente que perdurou durante séculos. Hoje a medicina é tanto sensibilidade humana como é avanço científico. E a última linha do avanço científico na medicina do século XXI é a revolução genética, e todas as portas que esta abre, podendo ser utilizada nos meios de diagnóstico, ajudar no prognóstico de doenças, avaliar a sua evolução e intervir no modo como a terapêutica é utilizada.

A degenerescência macular da idade é uma doença com relevância cada vez maior a nível mundial, devido à sua grande incidência, mas também por ser estimado que venha a ter um impacto crescente nas populações, fruto das alterações demográficas que estão a ocorrer. E tal como a medicina do século XXI, a genética está a ganhar cada vez maior importância na abordagem a esta doença. Apesar da década e meia de existência que tem, o seu contributo ainda está longe de todo o potencial que tem para dar. Quando se dominar o conhecimento genético, a abordagem à DMI será diferente do que se tem vindo a fazer, trazendo vantagens ao doente, quer na doença em si, quer na qualidade de vida que este irá poder manter.

Mas o contributo genético não se fica por aqui. Nos dias que correm, dissociar a medicina da economia é um erro enorme, infantil até, que só quem não está ligado à medicina, e que tem uma visão idílica desta, poderá cometer. Cada vez mais a saúde depende de recursos económicos para poder funcionar. E é aí que a componente genética entra com o seu contributo. A curto prazo os custos relacionados com a doença poderão aumentar, devido ao preço elevado das técnicas e fármacos utilizados. Porém, dentro em breve, estes custos poderão diminuir em consequência de estratégias de tratamentos precoces, estratégias preventivas atempadas na progressão para as formas tardias, estratégias de tratamento personalizado nas quantidades exatas necessárias, traduzindo um combate ao desperdício que conduzirá à poupança de recursos. Em última análise a vertente em que a dicotomia medicina-economia poderá ter maior impacto é nos doentes em que se conseguir evitar o desenvolvimento da doença, secundariamente à aplicação de atempadas medidas preventivas fruto do rastreio genético.

Este trabalho compilou e analisou a informação existente relativamente à genética da degenerescência macular da idade, com o intuito de organizar e solidificar a informação existente, para que passe a existir uma base de dados unificada sobre a genética na DMI, tornando-se um ponto de partida para futuros trabalhos na área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zarepari S. 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(5):1306-1310. doi:10.1167/iovs.03-1253.
2. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Policy and Practice. *Bull World Health Organ.* 2004;82(11):844-851. doi:/S0042-96862004001100009.
3. Zhang MX, Zhao XF, Ren YC, et al. Association between a functional genetic polymorphism (rs2230199) and age-related macular degeneration risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):12567-12576. doi:10.4238/2015.October.16.24.
4. Gehrs KM, Jackson JR, Brown EN. Complement, Age-Related Macular Degeneration and a Vision of the Future. 2010;128(3):349-358.
5. Bernstein PS, Leppert M, Singh N, et al. Genotype-phenotype analysis of ABCR variants in macular degeneration probands and siblings. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(2):466-473.
6. McHarg S, Clark SJ, Day AJ, Bishop PN. Age-related macular degeneration and the role of the complement system. *Mol Immunol.* 2015;67(1):43-50. doi:10.1016/j.molimm.2015.02.032.
7. Robert F. Mullins, Marissa A. Olvera, Abbot F. Clark and EMS. Fibulin-5 Distribution in Human Eyes: Relevance to Age-Related Macular Degeneration. 2007;18(11):1492-1501. doi:10.1016/j.str.2010.08.012.Structure.
8. Schramm EC, Clark SJ, Triebwasser MP, Raychaudhuri S, Seddon JM, Atkinson JP. Genetic variants in the complement system predisposing to age-related macular degeneration: A review. *Mol Immunol.* 2014;61(2):118-125. doi:10.1016/j.molimm.2014.06.032.
9. Mehta S. Age-Related Macular Degeneration. *Prim Care Clin Off Pract.*

- 2015;42(3):377-391. doi:10.1016/j.pop.2015.05.009.
10. Sun C, Zhao M, Li X. *CFB/C2* Gene Polymorphisms and Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Eye Res.* 2012;37(4):259-271. doi:10.3109/02713683.2011.635401.
 11. Ardeljan D, Meyerle CB, Agron E, et al. Influence of TIMP3/SYN3 polymorphisms on the phenotypic presentation of age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(January):1-6. doi:10.1038/ejhg.2013.14.
 12. Klein R, Zeiss C, Chew E, Tsai J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science (80-).* 2005;308(5720):385-389. doi:10.1126/science.1109557.Complement.
 13. Hageman GS, Anderson DH, Johnson L V, 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(20):7227-7232. doi:10.1073/pnas.0501536102.
 14. Francis PJ, Schultz DW, Hamon S, Ott J, Weleber RG, Klein ML. Haplotypes in the complement factor H (CFH) gene: Associations with drusen and advanced age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2007;2(11):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0001197.
 15. Edwards AO, Ritter IR, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement Factor H Polymorphism and Age-Related Macular Degeneration. *Science (80-).* 2005;308(5720):421-424. doi:10.1126/science.1110189.
 16. Zarepari S, Branham KEH, Li M, 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(1):149-153. doi:10.1086/431426.
 17. Magnusson KP, Duan S, Sigurdsson H, et al. CFH Y402H confers similar risk of soft

- drusen and both forms of advanced AMD. *PLoS Med.* 2006;3(1):e5.
doi:10.1371/journal.pmed.0030005.
18. 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(3):389-407. doi:10.1086/444437.
 19. Conley YP, Thalamuthu A, Jakobsdottir J, 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(14):1991-2002.
doi:10.1093/hmg/ddi204.
 20. Rivera a. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet.* 2005;14(21):3227-3236. doi:10.1093/hmg/ddi353.
 21. Kaur I, Hussain A, Hussain N, et al. Analysis of CFH, TLR4, and APOE polymorphism in India suggests the Tyr402His variant of CFH to be a global marker for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(9):3729-3735. doi:10.1167/iovs.05-1430.
 22. Souied EH, Leveziel N, Richard F, et al. Y402H complement factor H polymorphism associated with exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol Vis.* 2005;11(131-32):1135-1140. <Go to ISI>://WOS:000234171100001.
 23. Despriet DDG, Klaver CCW, Witteman JCM, et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2006;296(3):301-309. doi:10.1016/j.ajo.2006.08.013.
 24. Sepp T, Khan JC, Thurlby D a, et al. Complement factor H variant Y402H is a major risk determinant for geographic atrophy and choroidal neovascularization in smokers

- and nonsmokers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(2):536-540. doi:10.1167/iovs.05-1143.
25. Fisher S a, Rivera A, Fritsche LG, Babadjanova G, Petrov S, Weber BHF. Assessment of the contribution of CFH and chromosome 10q26 AMD susceptibility loci in a Russian population isolate. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(5):576-578. doi:10.1136/bjo.2006.105577.
26. Baird PN, Islam FMA, Richardson AJ, Cain M, Hunt N, Guymer R. Analysis of the Y402H variant of the complement factor H gene in age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4194-4198. doi:10.1167/iovs.05-1285.
27. Gotoh N, Yamada R, Hiratani H, et al. No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese. *Hum Genet.* 2006;120(1):139-143. doi:10.1007/s00439-006-0187-0.
28. Kubista KE, Tosakulwong N, Wu Y, et al. Copy number variation in the complement factor H-related genes and age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 2011;17(May):2080-2092.
29. Mantel I, Ambresin A, Moetteli L, et al. Complement factor B polymorphism and the phenotype of early age-related macular degeneration. *Ophthalmic Genet.* 2013;35(1):12-17. doi:10.3109/13816810.2013.766217.
30. Chen Y, Zeng J, Zhao C, et al. Assessing susceptibility to age-related macular degeneration with genetic markers and environmental factors. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(3):344-351. doi:10.1001/archophthalmol.2011.10.
31. Fritsche LG, Lauer N, Hartmann A, et al. An imbalance of human complement regulatory proteins CFHR1, CFHR3 and factor H influences risk for age-related macular degeneration (AMD). *Hum Mol Genet.* 2010;19(23):4694-4704.

doi:10.1093/hmg/ddq399.

32. Park KH, Fridley BL, Ryu E, Tosakulwong N, Edwards AO. Complement Component 3 (C3) Haplotypes and Risk of Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2009;50(7):3386. doi:10.1167/iovs.08-3231.
33. Zerbib J, Richard F, Puche N, et al. R102G polymorphism of the C3 gene associated with exudative age-related macular degeneration in a French population. *Mol Vis.* 2010;16(July):1324-1330. doi:146 [pii].
34. Thakkinstian A, McKay GJ, McEvoy M, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement component 3 and age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2011;173(12):1365-1369. doi:10.1093/aje/kwr025.
35. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. 2006;38(4):458-462. doi:10.1038/ng1750.Variation.
36. Wang X, Zhang Y, Zhang M-N. Complement factor B polymorphism (rs641153) and susceptibility to age-related macular degeneration: evidence from published studies. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(6):861-867. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.06.21.
37. Lu F, Shi Y, Qu C, et al. A genetic variant in the SKIV2L gene is significantly associated with age-related macular degeneration in a Han Chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2911-2917. doi:10.1167/iovs.12-11381.
38. Liu K, Chen LJ, Tam POS, et al. Associations of the C2-CFB-RDBP-SKIV2L locus with age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology.* 2013;120(4):837-843. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.003.
39. Yoneyama S, Sakurada Y, Mabuchi F, Sugiyama A, Kubota T, Iijima H. Genetic

- variants in the SKIV2L gene in exudative age-related macular degeneration in the Japanese population. *Ophthalmic Genet.* 2014;35(3):151-155.
doi:10.3109/13816810.2014.921313.
40. Alexander P, Gibson J, Cree AJ, Ennis S, Lotery AJ. Complement factor I and age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 2014;20(February):1253-1257.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4165324&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
41. van de Ven JPH, Nilsson SC, Tan PL, et al. A functional variant in the CFI gene confers a high risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2013;45(7):813-817. doi:10.1038/ng.2640.
42. Kavanagh D, Yu Y, Schramm EC, et al. Rare genetic variants in the CFI gene are associated with advanced age-related macular degeneration and commonly result in reduced serum factor I levels. *Hum Mol Genet.* 2015;24(13):3861-3870.
doi:10.1093/hmg/ddv091.
43. Cougnard-Gr??goire A, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and age-related macular degeneration: The Alienor study. *PLoS One.* 2014;9(3). doi:10.1371/journal.pone.0090973.
44. Meng Q, Huang L, Sun Y, et al. Effect of High-Density Lipoprotein Metabolic Pathway Gene Variations and Risk Factors on Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in China. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143924. doi:10.1371/journal.pone.0143924.
45. Zhang X, Li M, Wen F, et al. Different impact of high-density lipoprotein-related genetic variants on polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration in a Chinese Han population. *Exp Eye Res.* 2013;108:16-22.

doi:10.1016/j.exer.2012.12.005.

46. Wang Y-F, Han Y, Zhang R, Qin L, Wang M-X, Ma L. CETP/LPL/LIPC gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2015;5(August):15711. doi:10.1038/srep15711.
47. Cheng C-Y, Yamashiro K, Chen LJ, et al. New loci and coding variants confer risk for age-related macular degeneration in East Asians. *Nat Commun.* 2015;6(May 2014):6063. doi:10.1038/ncomms7063.
48. Yu Y, Reynolds R, Fagerness J, Rosner B, Daly MJ, Seddon JM. Association of variants in the LIPC and ABCA1 genes with intermediate and large drusen and advanced age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4663-4670. doi:10.1167/iovs.10-7070.
49. Adams MKM, Simpson J a, Richardson AJ, et al. Apolipoprotein E gene associations in age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2012;175(6):511-518. doi:10.1093/aje/kwr329.
50. Vingerling JR, Ho L, Jong PTVM De, Fletcher AE. Evidence of association of APOE with age-related macular degeneration: a pooled analysis of 15 studies. 2012;32(12):1407-1416. doi:10.1002/humu.21577.Evidence.
51. McKay GJ, Dasari S, Patterson CC, Chakravarthy U, Silvestri G. Complement component 3: an assessment of association with AMD and analysis of gene-gene and gene-environment interactions in a Northern Irish cohort. *Mol Vis.* 2010;16(November 2009):194-199.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2820106&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
52. McHarg S, Clark SJ, Day AJ, Bishop PN. Age-related macular degeneration and the

- role of the complement system. *Mol Immunol*. 2015;67(1):43-50.
doi:10.1016/j.molimm.2015.02.032.
53. Yasuma TR, Nakamura M, Nishiguchi KM, et al. Elevated C-reactive protein levels and ARMS2 / HTRA1 gene variants in subjects without age-related macular degeneration. 2010;54(December):2923-2930.
54. Lotery AJ, Baas D, Ridley C, et al. Reduced secretion of fibulin 5 in age-related macular degeneration and cutis laxa. *Hum Mutat*. 2006;27(6):568-574.
doi:10.1002/humu.20344.
55. Jones RPO, Ridley C, Jowitt T a, et al. Structural effects of fibulin 5 missense mutations associated with age-related macular degeneration and cutis laxa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2356-2362. doi:10.1167/iovs.09-4620.
56. Kucukevcilioglu M, Patel CB, Stone EM, Russell SR. Clinically detectable drusen domains in fibulin-5-associated age-related macular degeneration (AMD) : Drusen subdomains in fibulin-5 AMD. *Int Ophthalmol*. 2015. doi:10.1007/s10792-015-0164-5.
57. Auer-grumbach M, Weger M, Fink-puches R, et al. Fibulin-5 mutations link inherited neuropathies , age-related macular degeneration and hyperelastic skin. 2012;134(Pt 6):1839-1852. doi:10.1093/brain/awr076.Fibulin.
58. Lars G. Fritsche, Monika Fleckenstein, Britta S. Fiebig, Steffen Schmitz-Valckenberg, Almut Bindewald-Wittich, Claudia N. Keilhauer, Agnes B. Renner FM, Andreas M'ößner, Daniel Pauleikhoff, Christine Adrion UM, Hendrik P. N. Scholl, Frank G. Holz and BHFV. A Subgroup of Age-Related Macular Degeneration is Associated With Mono-Allelic Sequence Variants in the ABCA4 Gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2080-2088. doi:10.1167/iovs.11.
59. M??ller PL, Gliem M, Mangold E, et al. Monoallelic ABCA4 mutations appear

- insufficient to cause retinopathy: A quantitative autofluorescence study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(13):8179-8186. doi:10.1167/iovs.15-17629.
60. Zhang R, Wang LY, Wang YF, et al. Associations between the T280M and V249I snps in CX3CR1 and the risk of age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(9):5590-5598. doi:10.1167/iovs.15-16830.
61. Ma B, Dang G, Yang S, Duan L, Zhang Y. CX3CR1 polymorphisms and the risk of age-related macular degeneration. 2015;8(8):9592-9596.
62. Raoul W, Auvynet C, Camelo S, et al. CCL2/CCR2 and CX3CL1/CX3CR1 chemokine axes and their possible involvement in age-related macular degeneration. *J Neuroinflammation.* 2010;7(1):87. doi:10.1186/1742-2094-7-87.
63. RAUL VELEZ-MONTOYA, MD SCOTT C. N. OLIVER, MD, JEFFREY L. OLSON M, STUART L. FINE, MD, HUGO QUIROZ-MERCADO, MD, NARESH MANDAVA M. CURRENT KNOWLEDGE AND TRENDS IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION *Genetics , Epidemiology , and Prevention.* 2014.
64. Sangiovanni JP, Chew EY, Lewin AS, et al. Clinical Applications of Age-Related Macular Degeneration Genetics. 2014.