



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Παπακωνσταντίνου Δημήτριος**

**ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΕΝΤΡΙΚΗ  
ΟΡΩΔΗ ΧΟΡΙΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ**

*Οφθαλμίατρος*

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2024**

**Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι αποδέχεται τις γνώμες του συγγραφέα (Νόμος 5343/1932, Άρθρο 202, Παράγραφος 2)**

**Ημερομηνία υποβολής αίτησης για ορισμό συμβουλευτικής επιτροπής και εκπόνηση διδακτορικής διατριβής: 03/10/2018**

**Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 07/11/2018**

**Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:**

Ευαγγελία-Μαρία Μόσχου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) (επιβλέπουσα της διατριβής)

Μαρία Γαζούλη, Καθηγήτρια Βιολογίας ΕΚΠΑ

Χρυσάνθη Κουτσανδρέα, Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας ΕΚΠΑ\*

*\*Η Καθηγήτρια κα. Χρυσάνθη Κουτσανδρέα αντικαταστάθηκε λόγω αφυπηρέτησης βάσει του Α.Π.:44773-Ημερ.14/10/2020 εγγράφου από την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας ΕΚΠΑ, κα. Κλειώ Χατζηστεφάνου.*

**Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 01/02/2019**

**Ημερομηνία 1<sup>ης</sup> προόδου διδακτορικής διατριβής: 27/12/2019**

**Ημερομηνία 2<sup>ης</sup> προόδου διδακτορικής διατριβής: 14/12/2020**

**Ημερομηνία 3<sup>ης</sup> προόδου διδακτορικής διατριβής: 15/12/2021**

**Ημερομηνία 4<sup>ης</sup> προόδου διδακτορικής διατριβής: 03/02/2023**

**Ημερομηνία 5<sup>ης</sup> προόδου διδακτορικής διατριβής: 17/04/2024**

**Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής: 24/05/2024**

**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ:** Καθηγητής Νικόλαος Φ. Αρκαδόπουλος

**Ημερομηνία ορισμού επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: 07/06/2024**

**Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**

1. Ευαγγελία-Μαρία Μόσχου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας ΕΚΠΑ (επιβλέπουσα)
2. Δημήτριος Παπακωνσταντίνου, Καθηγητής Οφθαλμολογίας ΕΚΠΑ
3. Μαρία Γαζούλη, Καθηγήτρια Βιολογίας ΕΚΠΑ
4. Κλειώ Χατζηστεφάνου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας ΕΚΠΑ
5. Νικόλαος Σιαφάκας, Αναπληρωτής Καθηγητής Διαγνωστικής Ιολογίας ΕΚΠΑ
6. Ειρήνη Χατζηράλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας ΕΚΠΑ
7. Κωνσταντίνος Δρούτσας, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας ΕΚΠΑ

**Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής:** Άριστα

## Ὄρκος του Ιπποκράτη



Ὄμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἄσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ζυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηίζωσι μαθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ζυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρῆσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ζυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνων δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρῆ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὄρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ζυγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων

## Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

Επίθετο: **ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ**  
Όνομα: **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**  
Ημερομηνία γέννησης: **09/02/1973**  
Τόπος γέννησης: **Αθήνα**  
Οικογενειακή κατάσταση: **Έγγαμος, πατέρας δύο παιδιών**  
Επάγγελμα: **Οφθαλμίατρος, λήψη ειδικότητας 12/07/2010**

### Σπουδές

---

#### *Πτυχιακές*

- 1997** Πτυχίο Ιατρικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Βαθμός Λίαν Καλώς, 7,84/10)  
**2008** Πτυχίο Οικονομικών και Διοίκησης Πανεπιστημίου Λονδίνου

#### *Μεταπτυχιακές*

- 2001** Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ) με διάκριση (βαθμός 83,8/100) στην Ιατρική Γενετική από το Πανεπιστήμιο της Γλασκώβης  
**2013** ΜΔΕ με έπαινο στα Οικονομικά, την Πολιτική και τη Διοίκηση της υγείας από τη Σχολή Οικονομικών Επιστημών του Πανεπιστημίου του Λονδίνου (LSE)

### Εργασιακή Εμπειρία

---

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| 06/09/2022-σήμερα     | Διευθυντής Οφθαλμολογίας ΓΝ Λασιθίου-ΑΟΜ Σητείας              |
| 28/03/2019-05/09/2022 | Επιμελητής Α Οφθαλμολογίας ΓΝ Λασιθίου-ΑΟΜ Σητείας            |
| 22/06/2015-31/12/2018 | Επικουρικός Επιμελητής Β Οφθαλμολογίας ΓΝ Χαλκίδας            |
| 08/2013-06/2014       | Διευθυντής γραφείου Υφυπουργού Παιδείας                       |
| 01/2012-08/2013       | Market access and public affairs specialist (Lundbeck Hellas) |
| 04/07/2011-03/01/2012 | Επικουρικός Επιμελητής Β Οφθαλμολογίας ΓΝ Χανίων              |
| 10/2007-04/2010       | Ειδικευόμενος Οφθαλμολογίας Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών  |
| 06/2006-08/2006       | Medical science manager (BMS Hellas)                          |
| 07/2004-05/2006       | Product specialist (BMS Hellas)                               |

02/2003-01/2004	Ειδικευόμενος Οφθαλμολογίας ΓΝΝ Χαλκίδας
03/2000-07/2000	Ειδικευόμενος Οφθαλμολογίας ΓΝΝ Αλεξανδρούπολης
08/1998-11/1999	Τρίμηνη εκπαίδευση αγροτικού ιατρού και εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου (ΓΝΝ Χαλκίδας - Π.Ι Βαθύ Αυλίδας)

### **Ανακοινώσεις - Δημοσιεύσεις**

---

38 ανακοινώσεις σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια

2 δημοσιεύσεις σε ελληνικά περιοδικά

4 δημοσιεύσεις σε ξένα περιοδικά

### **Ερευνητικά Προγράμματα**

---

06/11/2006-07/03/2007 Επιστημονικός ερευνητικός συνεργάτης στο Πανεπιστήμιο του Cardiff (Research Fellowship)

### **Εκπαιδευτική δραστηριότητα**

---

- Παρακολούθηση 81 συνεδρίων-επιστημονικών σεμιναρίων σχετικά με την Οφθαλμολογία
- Μετεκπαίδευση στη διαχείριση ασθενών με παθήσεις της δακρυϊκής οδού στο ΓΝΑ «Η Ελπίς» από τις 10/03/2018-12/06/2018
- Επιτυχής παρακολούθηση της ενέργειας συνεχιζόμενης επαγγελματικής κατάρτισης του νοσοκομείου ΚΑΤ διάρκειας 300 ωρών με Θέμα: Παροχή Ιατρικής Φροντίδας στο ΤΕΠ από τις 25/05/2004-22/07/2004
- Δίπλωμα International Council of Ophthalmology part I και part II (Basic sciences and Optics and refraction) τον 04/2006
- Δίπλωμα International Council of Ophthalmology part III (Clinical sciences) τον 05/2011
- Απονομή του International Ophthalmology Educational Award από την Αμερικανική Ακαδημία Οφθαλμολογίας το 2011
- Απονομή του International Scholar Award από την Αμερικανική Ακαδημία Οφθαλμολογίας το 2019
- Πιστοποιητικό ολοκλήρωσης του Advanced Course in Medical Retina από την ελληνική εταιρεία υαλοειδούς-αμφιβληστροειδούς στις 30/01/2020

*Στη Μητέρα μου*

*Στη μνήμη του Πατέρα μου*

## Περιεχόμενα

Πρόλογος .....	9
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	10
1. Εισαγωγή .....	11
2. Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας .....	12
- Ο αμφιβληστροειδής .....	12
- Τοπογραφία της ωχράς .....	15
- Χοριοειδής χιτώνας .....	17
- Αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός .....	19
3. Ιστορική αναδρομή ΚΟΧ .....	20
4. Παθοφυσιολογία ΚΟΧ .....	21
5. Παράγοντες κινδύνου ΚΟΧ .....	24
6. Επιδημιολογικά δεδομένα ΚΟΧ .....	26
7. Κλινική εικόνα και διάγνωση ΚΟΧ .....	27
8. Διαφορική διάγνωση ΚΟΧ .....	34
9. Γενετικό υπόβαθρο ΚΟΧ .....	35
- CFH Γονίδιο .....	35
- Μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος .....	38
- Λοιπές γονιδιακές μελέτες .....	42
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	48
1. Σκοπός μελέτης .....	49
2. Ασθενείς και μέθοδος .....	50
- Γονιδιακή Ανάλυση .....	53
- Στατιστική Ανάλυση .....	54
3. Αποτελέσματα .....	56
4. Συζήτηση .....	59
5. Συμπεράσματα .....	69
Περίληψη .....	70
Summary .....	71
Abstract .....	72
Βιβλιογραφία .....	77



## Πρόλογος

Η Κεντρική Ορώδης Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧ) αποτελεί μία από τις συχνότερες παθήσεις του αμφιβληστροειδούς και μπορεί να αποβεί απειλητική για την όραση των πασχόντων. Η αιτιοπαθογένειά της δεν είναι ακόμα γνωστή και πλήθος παραγόντων έχουν συσχετισθεί ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου. Η πάθηση φαίνεται ότι έχει γενετικό υπόβαθρο και πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει τη νόσο με διάφορους γενετικούς πολυμορφισμούς. Στην εργασία μας μελετήθηκαν, για πρώτη φορά σε ελληνικό πληθυσμό, ο πολυμορφισμός rs10490924 του γονιδίου ARMS2 και οι πολυμορφισμοί rs2070951 και rs5522 του γονιδίου NR3C2 για πιθανή συσχέτιση με την ΚΟΧ.

Αισθάνομαι την αδήριτη ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τις Καθηγήτριές μου, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής της παρούσας διατριβής, για την εμπιστοσύνη τους και την αμέριστη υποστήριξή τους. Συγκεκριμένα, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην κυρία Ευαγγελία-Μαρία Μόσχου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας της Ιατρικής σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), που ήταν η επιβλέπουσα της παρούσας διατριβής, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου τη μελέτη αυτή και για τη συνεχή καθοδήγηση και πολύτιμη υποστήριξη που μου παρείχε καθόλη την πορεία. Επίσης, να ευχαριστήσω ολόψυχα την κυρία Μαρία Γαζούλη, Καθηγήτρια Βιολογίας της Ιατρικής σχολής του ΕΚΠΑ, για την ανεκτίμητη συνδρομή της στη μελέτη αυτή. Τέλος, να ευχαριστήσω ολόθερμα για τη σημαντική υποστήριξή τους την κυρία Κλειώ Χατζηστεφάνου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας της Ιατρικής σχολής του ΕΚΠΑ και την κυρία Χρυσάνθη Κουτσανδρέα, τέως Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας της Ιατρικής σχολής του ΕΚΠΑ και αρχικό μέλος της τριμελούς επιτροπής που αντικαταστάθηκε, λόγω αφυπηρέτησης, από την κυρία Κλειώ Χατζηστεφάνου.

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Εισαγωγή

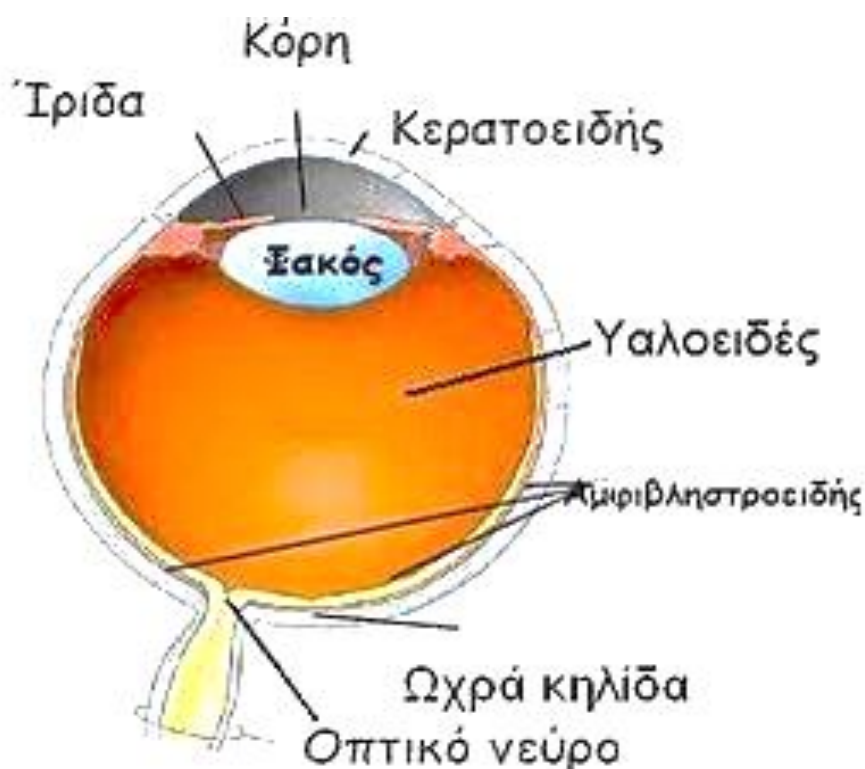
Η Κεντρική Ορώδης Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧ) είναι μια σχετικά συχνή πάθηση του αμφιβληστροειδούς που προσβάλλει συνήθως άνδρες στην παραγωγική ηλικία (30-50 ετών). [1,2] Πιο συγκεκριμένα, αποτελεί την τέταρτη πιο συχνή πάθηση του αμφιβληστροειδούς μετά την Ηλικιακή Εκφύλιση της Ωχράς, τη Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και τις φλεβικές αποφράξεις του αμφιβληστροειδούς. [1]

Η ΚΟΧ χαρακτηρίζεται από την ορώδη αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς που οφείλεται σε διαρροή υγρού από το μελάγχρουν επιθήλιο λόγω διαταραχών στο επίπεδο του χοριοειδούς και του μελάγχρου επιθηλίου. [3,4,5,6,7] Τα συνήθη συμπτώματα των ασθενών με ΚΟΧ είναι οι διαταραχές της κεντρικής όρασης όπως θολή όραση, μεταμορφοψία, μικροψία, κεντρικά σκοτώματα και δυσχρωματοψία. [8,9,10,11] Παρόλο που η πλειοψηφία των ασθενών με ΚΟΧ θα έχει πολύ καλή κλινική πορεία και θα αυτοϊαθούν σε διάστημα λίγων μηνών (συνήθως 3-6 μήνες), ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών θα μεταπέσει στην χρόνια μορφή της νόσου και μπορεί να παρουσιάσει σημαντικές διαταραχές της όρασης λόγω μόνιμων βλαβών στους φωτοϋποδοχείς και στο μελάγχρουν επιθήλιο. Επίσης, οι ασθενείς με χρόνια ΚΟΧ έχουν πολύ περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν χοριοειδική νέοαγγείωση. [4,5,7,8,11]

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της ΚΟΧ παραμένουν εν πολλοίς μη γνωστοί και σήμερα η επικρατούσα θεωρία είναι ότι διαταραχές στο επίπεδο του χοριοειδούς δραματίζουν τον πιο σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της πάθησης. [3,5,8,12] Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί πολλοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΚΟΧ με τα κορτικοστεροειδή να αποτελούν τον πιο σημαντικό από αυτούς. [3,4,5,6,7,13] Μελέτες σε οικογένειες έχουν καταδείξει ότι υπάρχει μια γενετική προδιάθεση για την εκδήλωση της πάθησης. [4,5,6,7,14,15,16]

## 2. Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας

Ο οφθαλμός είναι ένα υψηλής πολυπλοκότητας όργανο που υποδέχεται φωτεινά ερεθίσματα τα οποία καταλήγουν στον αμφιβληστροειδή. [17] Εκεί, μέσω πολύπλοκων φωτοβιοχημικών διαδικασιών, τα φωτεινά ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτρικά σήματα που διαμέσου του οπτικού νεύρου και των οπτικών οδών καταλήγουν στον οπτικό φλοιό του εγκεφάλου. [17]



*Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του οφθαλμού*

### Ο αμφιβληστροειδής

Ο αμφιβληστροειδής προέρχεται εμβρυολογικά από το νευροεκτόδερμα. Λαμβάνει, επεξεργάζεται και μεταφέρει οπτικά ερεθίσματα από το περιβάλλον στα οπτικά τμήματα του εγκεφάλου διαμέσου του οπτικού νεύρου. [18]

Ο αμφιβληστροειδής είναι ο εσώτερος χιτώνας του οφθαλμού και αποτελείται από τον νευροαμφιβληστροειδή προς τα έσω (πλευρά υαλοειδούς) και το μελάγχρουν επιθήλιο (ΜΕ) προς τα έξω (πλευρά χοριοειδούς). [17,19] Μεταξύ των δύο στιβάδων

του αμφιβληστροειδούς υπάρχουν χαλαροί δεσμοί που αν διαταραχθούν δημιουργείται ένας χώρος ανάμεσα τους που ονομάζεται υποαμφιβληστροειδικός χώρος. [17,20] Ο αμφιβληστροειδής χωρίζεται σε 10 στιβάδες, 9 του νευροαμφιβληστροειδούς και 1 του μελάγχρου επιθηλίου. [21] Οι 9 στιβάδες του νευροαμφιβληστροειδούς, από τα έσω προς τα έξω, είναι: [19,21]

1. Έσω αφοριστική μεμβράνη (internal limiting membrane)
2. Στιβάδα νευρικών ιών (nerve fiber layer)
3. Στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων (ganglion cell layer)
4. Έσω δικτυωτή στιβάδα (inner plexiform layer)
5. Έσω κοκκώδης στιβάδα (inner nuclear layer)
6. Έξω δικτυωτή στιβάδα (outer plexiform layer)
7. Έξω κοκκώδης στιβάδα (outer nuclear layer)
8. Έξω αφοριστική μεμβράνη (external limiting membrane)
9. Στιβάδα των φωτοϋποδοχέων (outer segments of the photoreceptors)

Ο συνδυασμός των απολήξεων των κυττάρων του Müller προς τα έσω και της βασικής μεμβράνης σχηματίζουν την έσω αφοριστική μεμβράνη. [22] Τα κύτταρα του Müller είναι τα βασικά νευρογλοιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς και εκτείνονται από την έσω έως την έξω αφοριστική μεμβράνη. [19,23]

Η στιβάδα των νευρικών ιών αποτελείται από τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων οι οποίοι δεν περιβάλλονται από έλυτρο μυελίνης και κατευθύνονται προς τον οπτικό δίσκο. [22,24]

Τα κυτταρικά σώματα των γαγγλιακών κυττάρων σχηματίζουν τη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων. [24] Τα γαγγλιακά κύτταρα διατάσσονται σε πολλαπλά στρώματα στην περιοχή της ωχράς (60-80μm πάχος) ενώ στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς σχηματίζουν ένα μόνο στρώμα (10-20μm πάχος). [17,19] Σχετικά πρόσφατα, τα γαγγλιακά κύτταρα αναγνωρίστηκαν ως το τρίτο φωτοευαίσθητο κύτταρο του αμφιβληστροειδούς. [18]

Η έσω δικτυωτή στιβάδα σχηματίζεται από τις συνάψεις μεταξύ των αξόνων των δίπολων (bipolar), των αμακρινικών (amacrine) και των γαγγλιακών κυττάρων. [19,22,23] Αυτή η στιβάδα εξυπηρετεί τη σύνδεση και επεξεργασία της οπτικής πλη-

ροφορίας μεταξύ της έσω κοκκώδους στιβάδας και της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων. [19]

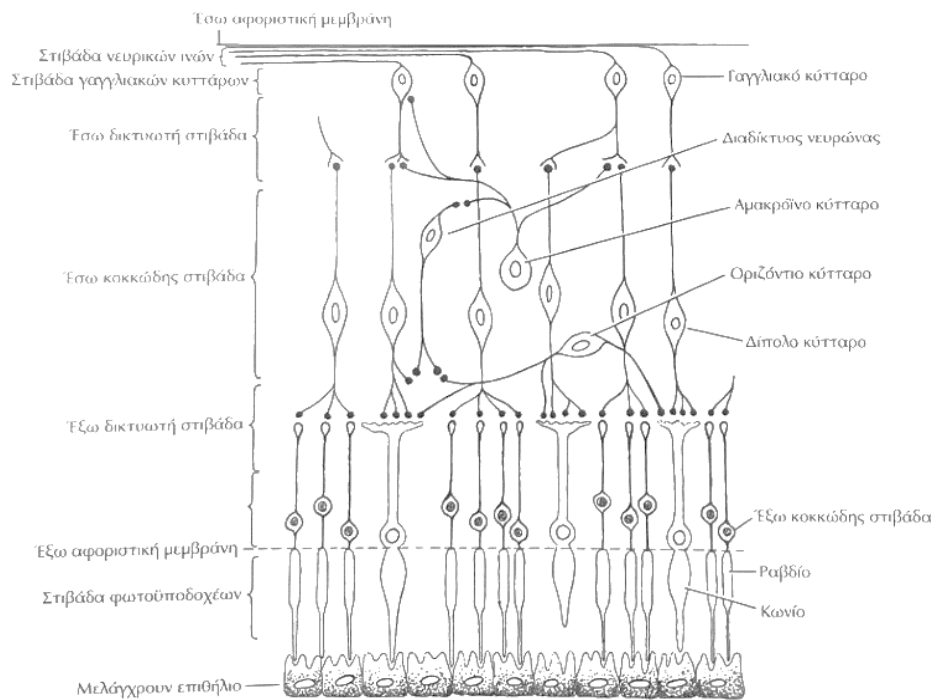
Τα κυτταρικά σώματα των δίπολων, αμακρινικών, οριζοντίων (horizontal), και των κυττάρων του Müller σχηματίζουν την έσω κοκκώδη στιβάδα. [23,25]

Η έξω δικτυωτή στιβάδα αποτελείται από τις συνάψεις των νευραξόνων των φωτοϋποδοχέων (κωνία και ραβδία) με τους άξονες των δίπολων κυττάρων και τους δενδρίτες των οριζόντιων κυττάρων. [19,24] Η στιβάδα αυτή εξυπηρετεί την επικοινωνία μεταξύ της έσω και έξω κοκκώδους στιβάδας. [19]

Οι πυρήνες των κωνίων και των ραβδίων σχηματίζουν την έξω κοκκώδη στιβάδα. [19,23]

Η έξω αφοριστική μεμβράνη, που σχηματίζεται από τις συνδέσεις των κυττάρων Müller με τους φωτοϋποδοχείς στην έξω πλευρά του αμφιβληστροειδούς, χωρίζει τους πυρήνες των φωτοϋποδοχέων από τα εξωτερικά τους τμήματα. [19,23]

Τα έσω και έξω εξωτερικά τμήματα των κωνίων και των ραβδίων σχηματίζουν τη στιβάδα των φωτοϋποδοχέων. [18,23] Τα κωνία είναι υπεύθυνα για την αντίληψη υψηλής φωτεινότητας οπτικών ερεθισμάτων (φωτοπικές συνθήκες) την αντίληψη λεπτομερειών και την αντίληψη των χρωμάτων, ενώ τα ραβδία αντιλαμβάνονται οπτικά ερεθίσματα χαμηλής έντασης (σκοτοπικές συνθήκες) και δίνουν εικόνες σε άσπρο και μαύρο. [19] Υπάρχουν περίπου 120 εκατομμύρια ραβδία και 6-7 εκατομμύρια κωνία στον αμφιβληστροειδή. [19]

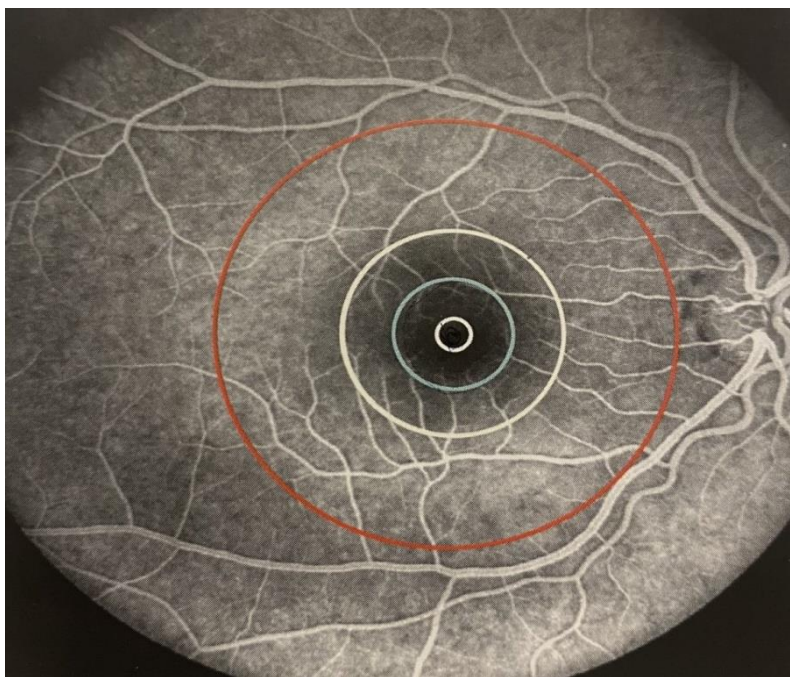


**Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση στιβάδων του αμφιβληστροειδούς [23]**

### **Τοπογραφία της ωχράς (macula)**

Η ωχρά αποτελεί την κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς που βρίσκεται μεταξύ οπτικού νεύρου και των κροταφικών αγγειακών τόξων. [26] Έχει διάμετρο 5-6mm και ιστολογικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία δύο ή περισσότερων στρωμάτων γαγγλιακών κυττάρων. [17,26] Κεντρικά της ωχράς, με διάμετρο 1,5mm, βρίσκεται το κεντρικό βοθρίο (Fovea) που έχει τη μεγαλύτερη συχνότητα κωνίων. [19,26] Στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου συναντάμε μια μικρή κυκλική εμβάθυνση διαμέτρου 0,35mm που το ονομάζουμε βοθρίδιο (Foveola). [26] Αυτή η εμβάθυνση δημιουργείται από την περιφερική μετατόπιση των νευρικών κυττάρων και των αξόνων των εσωτερικών στιβάδων του αμφιβληστροειδούς. [22] Αυτή η διάταξη επιτρέπει να έχει το βοθρίδιο τον μεγαλύτερο αριθμό κωνίων από κάθε άλλη περιοχή του αμφιβληστροειδούς και να είναι η μόνη περιοχή που είναι δυνατή η ανάπτυξη της μέγιστης οπτικής οξύτητας. [22] Το κεντρικό βοθρίο έχει στο κέντρο του μια περιοχή με ποικίλη διάμετρο (συνήθως 400-500μm) η οποία δε διαθέτει αγγειακό δίκτυο και τροφοδοτείται με διάχυση από το χοριοειδικό αγγειακό δίκτυο που λέγεται ανάγγεια ζώνη (foveal avascular zone). [24,25]

Η παραβοθρική (parafovea) περιοχή αποτελεί ένα δακτύλιο πάχους 0,50mm που περιβάλλει το κεντρικό βοθρίο. [24] Χαρακτηριστικό αυτής της περιοχής είναι ότι διαθέτει το μεγαλύτερο πάχος της γαγγλιακής, της έσω κοκκώδους και της έξω δικτυωτής στιβάδας. [24,26] Η παραβοθρική περιοχή περιβάλλεται από έναν δακτύλιο πάχους περίπου 1,50mm που ονομάζεται περιβοθρική (perifoveal) περιοχή. [24]



**Εικόνα 3. Τοπογραφία ωχράς. [24] Από τον μικρότερο προς τον μεγαλύτερο κύκλο: Βοθρίδιο-Κεντρικό βοθρίο-Παραβοθρική περιοχή-Περιβοθρική περιοχή**

Ο αμφιβληστροειδής, ο οποίος είναι ένας εξαιρετικά ενεργός μεταβολικά ιστός, αιματώνεται από κλάδους της κεντρικής αμφιβληστροειδικής αρτηρίας (κλάδος της οφθαλμικής αρτηρίας) για τα έσω 2/3 και από την χοριοειδική κυκλοφορία για το έξω 1/3 που είναι ανάγγειο. [17,26]

Το μελάγχρουν επιθήλιο είναι μια σχετικά απλή δομή που αποτελείται από μια στιβάδα εξαγωνικών κυττάρων τα οποία περιέχουν πολλά μελανοσώματα. [25] Εκτείνεται από τα όρια του οπτικού δίσκου έως την πριονωτή περιφέρεια (ora serrata) όπου συνενώνεται με το μελαγχρωστικό επιθήλιο του ακτινωτού σώματος. [19,25] Η βασική (έξω) πλευρά των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου συνδέεται και ενσωματώνεται με τη μεμβράνη του Bruch του χοριοειδούς χιτώνα και η κορυφή (έσω) των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου, μέσω πολλαπλών μικρολαχνών που έχουν,



προβάλλουν ανάμεσα και περίξ των έξω τμημάτων των ραβδίων και των κωνίων. [19] Ο εξωκυττάριος χώρος μεταξύ του μελάγχρου επιθηλίου και των φωτοϋποδοχέων καλύπτεται από ένα πλέγμα (matrix) γλυκοζαμιναγλυκανών. [18] Ο αριθμός των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου κυμαίνεται μεταξύ 4 έως 6 εκατομμύρια και διαφέρουν σε μέγεθος και σχήμα. [25] Στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου είναι ψηλότερα και στενότερα ενώ στην περιφέρεια γίνονται πιο επίπεδα. [22,25] Επίσης στην περιοχή αυτή τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου περιέχουν περισσότερα και μεγαλύτερα μελανοσώματα. [25] Παρά την σχετική απλότητα της κατασκευής του μελάγχρου επιθηλίου, έχει σημαντικές και πολλές λειτουργικές ιδιότητες όπως:

1. Συμμετοχή στο μεταβολισμό της βιταμίνης Α. [25]
2. Φαγοκυττάρωση των εξωτερικών τμημάτων των ραβδίων και των κωνίων. [25]
3. Βελτίωση της οπτικής ευκρίνειας μέσω της απορρόφησης φωτός και μείωσης της σκέδασης του φωτός. [17]
4. Δημιουργεί τον βασικό υμένα (basal lamina) που σχηματίζει την έσω στιβάδα της μεμβράνης του Bruch. [25]
5. Παράγει το υπόστρωμα των βλενοπολυσακχαριδών που περιβάλλει τα έξω τμήματα των φωτοϋποδοχέων. [25]
6. Θερμορυθμιστικό ρόλο. [25]
7. Ενεργή μεταφορά υλικών μέσα και έξω από το μελάγχρου επιθήλιο. [25]
8. Δημιουργεί τον έξω αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό μέσω των ισχυρών δεσμών μεταξύ των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου. [22,24]
9. Παραγωγή διαφόρων παραγόντων που εμπλέκονται σε πληθώρα βιοχημικών διαδικασιών όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ιστικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών και παράγοντες σχετιζόμενοι με το συμπλήρωμα. [27,28]

### **Χοριοειδής χιτώνας**

Ο χοριοειδής χιτώνας βρίσκεται ανάμεσα στο μελάγχρου επιθήλιο και τον σκληρό χιτώνα και αποτελείται από αγγεία, μελανοκύτταρα, ινοβλάστες, υποστηρικτικό συνδετικό ιστό και ανοσοϊκανά κύτταρα. [19,29] Ο χοριοειδής περιλαμβάνει 5 στιβάδες που από έσω (αμφιβληστροειδής) προς τα έξω (σκληρός) είναι: [29]

1. Μεμβράνη του Bruch

2. Χοριοειδικά τριχοειδή (Choriocapillaries)
3. Το αγγειακό δίκτυο του Sattler (μικρά και μεσαία αγγεία)
4. Το αγγειακό δίκτυο του Haller (μεγάλα αγγεία)
5. Υπερχοριοειδικός χώρος (suprachoroid)

Η μεμβράνη του Bruch είναι μια λεπτή μεμβράνη 2-4μm που από έσω προς τα έξω αποτελείται από τη βασική μεμβράνη του μελάγχρου επιθηλίου, την έσω ζώνη του κολλαγόνου, την έξω ζώνη του κολλαγόνου και τη βασική μεμβράνη των χοριοτριχοειδών. [19,29] Το πάχος της μεμβράνης του Bruch αυξάνεται με την ηλικία. [30]

Τα χοριοτριχοειδή από τα αρτηρίδια του αγγειακού δικτύου του Sattler σχηματίζουν ένα πυκνό αναστομωτικό δίκτυο που έχει πάχος 10μm στην περιοχή της ωχράς και 7μm στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς. [29]

Τα χοριοτριχοειδή είναι από τα λίγα δίκτυα τριχοειδών που διαθέτουν σχισμές (fenestrated). [31] Οι σχισμές αυτές επιτρέπουν την παθητική διάχυση θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου για τις ανάγκες των εξωτερικών στιβάδων του αμφιβληστροειδούς οι οποίες τρέφονται αποκλειστικά από τα χοριοτριχοειδή. [31] Επίσης, τα χοριοτριχοειδή εμπλέκονται στην απομάκρυνση μεταβολικών καταλοίπων από το μελάγχρου επιθήλιο. [31] Το έσω αγγειακό δίκτυο του Sattler, που περιέχει μικρού και μεσαίου μεγέθους αγγεία, τροφοδοτεί το χοριοτριχοειδικό δίκτυο. [29] Εξωτερικά του αγγειακού δικτύου του Sattler βρίσκεται το αγγειακό δίκτυο του Haller που περιέχει τα μεγάλα μεγέθους αγγεία. [29] Το εξωτερικό τμήμα του χοριοειδούς που έρχεται σε επαφή με τον σκληρό χιτώνα περιέχει ίνες κολλαγόνου, ινοβλάστες και μελανοκύτταρα. [29] Το πάχος του χοριοειδούς μειώνεται με την ηλικία και ενώ στη γέννηση το μέσο χοριοειδικό πάχος είναι  $329\pm 66\mu\text{m}$ , προϊόντος του χρόνου μειώνεται σταδιακά. [30,32]

Εκτός από τη βασική λειτουργία του χοριοειδούς που είναι να παρέχει οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στα έξω αμφιβληστροειδικά τμήματα και να απομακρύνει μεταβολικά κατάλοιπα από το μελάγχρου επιθήλιο, άλλες λειτουργίες του είναι η θερμορύθμιση, η ρύθμιση της ενδοφθάλμιας πίεσης και η παραγωγή διαφόρων αυξητικών και μεταβολικών παραγόντων όπως ο VEGF, ο bFGF (basic fibroblast growth factor), ο HGF (hepatocyte growth factor), διάφορες μεταλλοπρωτεϊνάσες (matrix metalloproteases) και αναστολείς αυτών. [29]

## Αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός

Ο αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός αποτελείται από τον έσω και τον έξω αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό και είναι απαραίτητος για την ομαλή λειτουργία του αμφιβληστροειδούς. [33,34] Ελέγχει τη μεταφορά υγρών και διαφόρων μορίων μεταξύ των αγγειακών οφθαλμικών δικτύων και του αμφιβληστροειδούς και εμποδίζει τη διαρροή μακρομορίων και άλλων τοξικών παραγόντων στον αμφιβληστροειδή. [33]

Ο έσω αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός σχηματίζεται από ισχυρές στεγανές συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδικών αγγείων του αμφιβληστροειδούς και ο έξω από ισχυρές στεγανές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου. [33] Το μελάγχρουν επιθήλιο διαχωρίζει τα εξωτερικά τμήματα του νευροαμφιβληστροειδούς από τα χοριοτριχοειδή και παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά θρεπτικών συστατικών στα εξωτερικά τμήματα του νευροαμφιβληστροειδούς. [33] Μεταβολικά κατάλοιπα του αμφιβληστροειδούς στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο που βρίσκεται ανάμεσα στο μελάγχρουν επιθήλιο και τον νευροαμφιβληστροειδή μεταφέρονται διαμέσου του μελάγχρου επιθηλίου στον χοριοειδή. [33] Δεν υπάρχει δομική σύνδεση μεταξύ του μελάγχρου επιθηλίου και του νευροαμφιβληστροειδούς και η φυσιολογική λειτουργία του μελάγχρου επιθηλίου είναι απολύτως απαραίτητη για τη διατήρηση αυτής της σύνδεσης και για την αποτροπή συγκέντρωσης υγρών και μεταβολιτών στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο. [33,34]

Σε διαταραχή του έξω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού έχουμε τοπική ή πιο εκτεταμένη ορώδη αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς από το μελάγχρουν επιθήλιο λόγω συγκέντρωσης υγρού στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο. [33] Σε περίπτωση ισχαιμίας διαταράσσεται η σύνδεση του μελάγχρου επιθηλίου με τον νευροαμφιβληστροειδή λόγω της μειωμένης παραγωγής ενέργειας που είναι απαραίτητη για τις λειτουργίες του μελάγχρου επιθηλίου. [33]

### 3. Ιστορική Αναδρομή

Η πρώτη περιγραφή της ΚΟΧ έγινε από τον von Graefe το 1866 που την περιέγραψε ως «υποτροπιάζουσα κεντρική συφιλιτική αμφιβληστροειδίτιδα» (relapsing central luetic retinitis). [12]

Το 1927 ο Horniker υπέθεσε ότι η πάθηση έχει αγγειακή αιτιολογία και αγγειο-νευρωτικοί ασθενείς λόγω σπασμού των αμφιβληστροειδικών αγγείων και εξοίδησης υγρού στην ωχρά εκδηλώνουν τη νόσο που την ονόμασε «τριχοσπαστική κεντρική αμφιβληστροειδίτιδα» (capillaro-spastic central retinitis). [12]

Το 1936 ο Kitahara περιέγραψε πολλά κλινικά χαρακτηριστικά της πάθησης και υπέθεσε ότι οφείλεται στη φυματίωση και ονόμασε την πάθηση «κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδίτιδα» (central serous chorioretinitis). [12]

Ο Duke Elder το 1940 χρησιμοποίησε τον όρο «κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια» (central serous retinopathy) μιας και η επικρατούσα θεωρία τότε ήταν ότι ο σπασμός των αμφιβληστροειδικών αγγείων οδηγούσε στην εξοίδηση υγρού και στην εκδήλωση της νόσου. [12]

Ο Maumenee το 1965 χρησιμοποίησε τη φλουροαγγειογραφία (ΦΑ) και περιέγραψε πρώτος ότι η πάθηση συσχετίζεται με διαρροή υγρού στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου και όχι στο επίπεδο των αγγείων του αμφιβληστροειδούς όπως πίστευαν μέχρι τότε. [35]

Λίγο αργότερα (1967) ο Gaas περιέγραψε λεπτομερώς τα φλουροαγγειογραφικά ευρήματα της νόσου και υπέθεσε ότι η αυξημένη διαπερατότητα των χοριοτριχοειδών αυξάνει την υδροστατική πίεση στον χοριοειδή και οδηγεί σε δυσλειτουργία του μελάγχρου επιθηλίου με αποτέλεσμα τη διαρροή υγρού στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο. [36] Ο Gaas ονόμασε την πάθηση «ιδιοπαθή κεντρική ορώδη χοριοειδοπάθεια» (idiopathic central serous chorioidopathy). [36]

Το 1986 οι Kazuhiko et al χρησιμοποιώντας την αγγειογραφία με το πράσινο της ινδοκυανίνης κατέδειξαν την αυξημένη διαπερατότητα των χοριοτριχοειδών. [37]

## 4. Παθοφυσιολογία ΚΟΧ

Η παθοφυσιολογία της ΚΟΧ δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. [3,4,5] Πιστεύεται ότι διαταραχές στον χοριοειδή, στο ΜΕ και ορμονικές διαταραχές παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΚΟΧ. [6,7,38] Ο χοριοειδής φαίνεται ότι παίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. [6,7,38]

Πρώτος το 1967 ο Gaas πρότεινε, βασιζόμενος σε ευρήματα από την ΦΑ, ότι η αυξημένη διαπερατότητα των χοριοτριχοειδών και η αυξημένη υδροστατική πίεση στον χοριοειδή μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία στο ΜΕ και να οδηγήσει σε διαρροή υγρού στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο. [12,36]

Η χρήση της αγγειογραφίας με το πράσινο της ινδοκυανίνης (ICGA) επιβεβαίωσε την αυξημένη διαπερατότητα των χοριοτριχοειδών μιας και παρατηρείται υπερφθορισμός του χοριοειδούς στη μέση φάση της αγγειογραφίας. [10,37,39,40,41] Ο λόγος της δυσλειτουργίας του χοριοειδούς δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος. [7,38] Μία θεώρηση είναι ότι η ισχαιμία στο επίπεδο των χοριοτριχοειδών αποτελεί τη βασική διαταραχή που οδηγεί στη δυσλειτουργία του ΜΕ και, συνεπακόλουθα, στη διαρροή υγρού στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο. [38,40,41,42,43,44] Η περιοχή της ωχράς θεωρείται πιο ευάλωτη στην ισχαιμία και έτσι, πιθανώς, εξηγείται η συχνότερα απαντούμενη συγκέντρωση υποαμφιβληστροειδικού υγρού στο κεντρικό βοθρίο. [38,45] Η ισχαιμία των χοριοτριχοειδών έχει επίσης διαπιστωθεί από μελέτες με τη χρήση αγγειογραφίας με οπτική τομογραφία συνοχής (Optical Coherence Tomography Angiography-OCTA). [12]

Μια άλλη θεώρηση είναι ότι η αρχική διαταραχή στον χοριοειδή ξεκινάει από την αυξημένη διαπερατότητα στην στιβάδα των μεγάλων αγγείων (στιβάδα του Haller). [5,10,38] Επίσης, διαταραχές στην αυτορρύθμιση της χοριοειδικής κυκλοφορίας πιθανολογείται ότι παίζουν ρόλο στην παθογένεια της ΚΟΧ. [3,5,44,46] Ο σημαντικός ρόλος του χοριοειδούς στην ΚΟΧ φάνηκε και από τη χρήση του Enhanced Depth Imaging OCT (EDI-OCT) που διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΚΟΧ είχαν αυξημένο πάχος χοριοειδούς. [4,8,47,48,49]

Η ΚΟΧ ανήκει στην ομάδα παθήσεων του παχυχοριοειδούς. [50] Στην ομάδα αυτή ανήκουν διάφορες παθήσεις που έχουν κοινά χαρακτηριστικά όπως αυξημένο πάχος χοριοειδούς και άλλες διαταραχές της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του χοριοειδούς. [38,50] Παρόλο που κάποιοι ασθενείς με ΚΟΧ δεν έχουν αυξημένο πάχος χοριοειδούς,

το αυξημένο πάχος χοριοειδούς και η διάταση των χοριοειδικών αγγείων θεωρούνται ότι συσχετίζονται με την πάθηση. [38,47,50,51] Σε περισσότερα από τα μισά έτερα μάτια ασθενών με ΚΟΧ που δεν παρουσιάζουν οποιαδήποτε συμπτωματολογία έχουν παρατηρηθεί διαταραχές στον χοριοειδή και αυξημένο πάχος χοριοειδούς. [2,4,52,53]

Ο ρόλος του μελάγχρου επιθηλίου είναι σημαντικός στην εκδήλωση της ΚΟΧ αλλά δεν έχει ακόμα κατανοηθεί επαρκώς. [7,54] Αρχικά πιστευόταν ότι περιοχικά ελλείμματα του μελάγχρου επιθηλίου ή διαταραχές στην πολικότητα των κυττάρων του μπορούσαν να οδηγήσουν στη συγκέντρωση υγρού στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο και στην εκδήλωση της ΚΟΧ. [7,54,55] Όμως υπάρχουν πολλά δεδομένα που δείχνουν ότι οι διαταραχές στη λειτουργία του ΜΕ είναι πιθανότατα αποτέλεσμα της χοριοειδικής δυσλειτουργίας που δεν μπορεί να αντισταθμιστεί από τη φυσιολογική λειτουργία του ΜΕ. [7,12] Περιοχές διαρροής υγρού στο ΜΕ είναι συνήθως σε συνάφεια με τις περιοχές αυξημένης χοριοειδικής διαπερατότητας και επίσης δεν παρατηρείται πάντα σε περιοχές αυξημένης χοριοειδικής διαπερατότητας διαρροή υγρού από το ΜΕ διότι η χοριοειδική δυσλειτουργία είναι δυνατόν να αντισταθμιστεί ως ένα βαθμό από το ΜΕ. [4,8,42,44,46]

Η αρχική υπόθεση του Gaas το 1967 ότι η αυξημένη διαπερατότητα των χοριοτριχοειδών οδηγεί σε αυξημένη υδροστατική πίεση που υπερνικά τη δυνατότητα του ΜΕ να δράσει ως φραγμός με αποτέλεσμα τη συγκέντρωση υποαμφιβληστροειδικού υγρού, επιβεβαιώθηκε από πληθώρα μελετών που χρησιμοποίησαν διάφορες απεικονιστικές μεθόδους. [7,10,36,40,41,42,43,44,56] Όπως και με τη δυσλειτουργία του χοριοειδούς, διαταραχές στο ΜΕ παρατηρούνται και στον άλλο -χωρίς συμπτώματα και χωρίς συγκέντρωση υποαμφιβληστροειδικού υγρού- οφθαλμό ασθενών με ΚΟΧ. [57]

Συνεπώς, η αλληλεπίδραση μεταξύ του χοριοειδούς και του ΜΕ παίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΚΟΧ. [3,5,6] Πρόσφατα, οι Ten Berge et al (2019) βρήκαν ότι αντιαμφιβληστροειδικά αντισώματα παρατηρούνται στο 54% των ασθενών με ΚΟΧ έναντι του 17% της ομάδας ελέγχου και πρότειναν ότι η βλάβη του φραγμού του ΜΕ στους ασθενείς με ΚΟΧ οδηγεί στην παραγωγή αντιαμφιβληστροειδικών αντισωμάτων που επηρεάζουν την κλινική πορεία της ΚΟΧ. [38,58]

Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ορμονικοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΚΟΧ. [5,7,38] Δύο από τους ισχυρότερους παράγο-

ντες κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ είναι τα γλυκοκορτικοειδή (εξωγενή και ενδογενή) και το ανδρικό φύλο. [5,7,13,38,59,60] Η υπόθεση των κορτικοστεροειδών έχει κερδίσει έδαφος τα τελευταία χρόνια. [38] Εκτός από τα γλυκοκορτικοειδή και τα αλατοκορτικοειδή σχετίζονται με την εκδήλωση της νόσου. [38] Τα γλυκοκορτικοειδή δρουν τόσο στο επίπεδο του χοριοειδούς όσο και στο ΜΕ. [61] Στο χοριοειδή έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που τα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των αγγειακών δικτύων του όπως οι διαταραχές στην αγγειακή αυτορρύθμιση. [7,8,60,61,62,63] Στο ΜΕ τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να επηρεάσουν τον εξωτερικό αιματο-οφθαλμικό φραγμό μέσω μεταβολών στη μεταφορά ιόντων και νερού. [7,60]

Σε μια μελέτη που χορήγησαν ενδοϋαλοειδικά κορτικοστερόνη και αλδοστερόνη σε οφθαλμούς αρουραίων (rat) παρατήρησαν ότι και οι δύο αυτές ουσίες προκάλεσαν διάταση και πάχυνση των χοριοειδικών αγγείων. [64] Η εμπλοκή των μεταβολικών μηχανισμών των αλατοκορτικοειδών στην ΚΟΧ ενισχύθηκε από μικρές μελέτες που χρησιμοποίησαν με επιτυχία ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών στη θεραπεία ασθενών με ΚΟΧ. [65,66] Όμως, παρά τα αρχικά καλά αποτελέσματα από τη θεραπευτική χρήση των ανταγωνιστών των αλατοκορτικοειδών, μια μεγάλη πολυκεντρική τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη έδειξε ότι η χρήση του ανταγωνιστή των αλατοκορτικοειδών επλερενόνη δεν ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στη θεραπεία των ασθενών με ΚΟΧ. [67] Φαίνεται ότι τα γλυκοκορτικοειδή και τα αλατοκορτικοειδή εμπλέκονται στην ΚΟΧ αλλά ο ρόλος τους δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. [38]

Μελέτες σε οικογένειες ασθενών με ΚΟΧ έχουν καταδείξει την ύπαρξη πολλαπλών κρουσμάτων στις οικογένειες αυτές και έτσι φαίνεται ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση για την εκδήλωση της νόσου. [4,5,8,14,15,16]

## 5. Παράγοντες κινδύνου ΚΟΧ

Πλειάδα παραγόντων κινδύνου έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση της ΚΟΧ. [5,7,38] Ο πιο σημαντικός εξωγενής παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου είναι η χρήση κορτικοστεροειδών. [7,13,60] Η συσχέτιση των κορτικοστεροειδών με την ΚΟΧ είναι καλά τεκμηριωμένη και η πρώτη αναφορά που συσχέτισε τη χρήση κορτικοστεροειδών με ορώδη αποκόλληση της ωχράς έγινε το 1966 από τους Jain and Singh. [60,68] Παρόλο που έχουν συσχετιστεί όλες οι οδοί χορήγησης κορτικοστεροειδών με την ΚΟΧ, η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι η πιο τεκμηριωμένη συσχέτιση. [13,38,59,60] Εκτός από την εκδήλωση της νόσου τα συστηματικά κορτικοστεροειδή έχουν συσχετιστεί και με την επιδείνωση και τις υποτροπές της ΚΟΧ. [13,69] Τα αυξημένα επίπεδα ενδογενών κορτικοστεροειδών, όπως στο σύνδρομο του Cushing, αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο εκδήλωσης της ΚΟΧ. [38,70] Παρόλο που τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική, η επίπτωση της ΚΟΧ είναι χαμηλή στον πληθυσμό. [2,38] Πιθανολογείται ότι η σχετιζόμενη με τα κορτικοστεροειδή ΚΟΧ εκδηλώνεται σε ένα πληθυσμό ατόμων που λόγω συγκεκριμένης ιδιοσυστασίας είναι ευάλωτοι και εκδηλώνουν τη νόσο ακόμα και με μικρές δόσεις στεροειδών ενώ άλλοι παρόλο που τους χορηγούνται υψηλές δόσεις δεν εκδηλώνουν ποτέ ΚΟΧ. [38] Η πληθυσμιακή μελέτη των Kitzman et al (2008), όμως, δεν βρήκε συσχέτιση των κορτικοστεροειδών με την ΚΟΧ. [2]

Εκτός από το σύνδρομο Cushing, μια άλλη ενδοκρινική διαταραχή που έχει συσχετιστεί με την ΚΟΧ είναι ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός ή σύνδρομο Conn στο οποίο έχουμε υπερπαραγωγή αλδοστερόνης. [38] Επίσης, η εγκυμοσύνη έχει συσχετιστεί ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου και εκδηλώνεται συνήθως το τρίτο τρίμηνο της κύησης και υποχωρεί 1-2 μήνες μετά τη γέννηση. [5,13,38,71] Πιθανολογείται ότι οι ορμονικές διαταραχές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως η αύξηση των ενδογενών κορτικοστεροειδών, ευθύνονται για την εκδήλωση της νόσου. [5,71,72]

Οι άνδρες προσβάλλονται από ΚΟΧ πολύ περισσότερο από τις γυναίκες και αυτό έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι τα ανδρογόνα όπως η τεστοστερόνη συσχετίζονται ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της πάθησης. [2,38] Όμως, τα αποτελέσματα των μελετών για αυτή τη συσχέτιση είναι αντιφατικά. [2,38,73,74,75,76,77]



Το στρες και η προσωπικότητα τύπου Α συσχετίζονται ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ. [8,78,79] Ασθενείς με οξεία ΚΟΧ αναφέρουν περισσότερα καταθλιπτικά συμπτώματα και στρεσογόνα ερεθίσματα από όσο οι μη πάσχοντες. [80,81] Παρόλη τη συσχέτιση του στρες με την ΚΟΧ, η μείωσή του δεν φαίνεται να συνδέεται με την αποδρομή της νόσου. [38]

Η αποφρακτική υπνική άπνοια φαίνεται ότι συσχετίζεται με την ΚΟΧ και πολλές μελέτες έχουν δείξει υψηλά ποσοστά αποφρακτικής υπνικής άπνοιας σε ασθενείς με ΚΟΧ. [79,82,83]

Αρκετές μελέτες συσχετίζουν τη λοίμωξη με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*) με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της ΚΟΧ. [7,84,85,86] Η θεραπεία για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει δείξει, σε κάποιες μελέτες, ότι επιδρά θετικά στην κλινική πορεία των ασθενών με ΚΟΧ. [86,87,88] Δεν είναι γνωστός ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αυξάνει τον κίνδυνο για την εκδήλωση της ΚΟΧ, και μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και καλύτερη μεθοδολογία απαιτούνται για να επιβεβαιωθεί αυτή η συσχέτιση. [38,88,89]

Η υπέρταση έχει περιγραφεί ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ. [8,79] Επίσης, έχει βρεθεί ότι ασθενείς με ΚΟΧ έχουν υψηλότερο κίνδυνο για να εκδηλώσουν στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο και στυτική δυσλειτουργία. [5,90,91] Φαίνεται ότι μια γενικευμένη αγγειακή δυσλειτουργία μπορεί να συνδέει την ΚΟΧ με άλλες αγγειακές παθήσεις. [5,92]

Η υπερμετρωπία που οφείλεται σε μειωμένο αξονικό μήκος του βολβού αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ, ενώ η μυωπία που οφείλεται σε αυξημένο μήκος του βολβού δρα προστατευτικά στην εκδήλωση της ΚΟΧ. [79]

Η ΚΟΧ έχει συνδεθεί με τη χρήση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης-5 (*Sildenafil*, *Tadalafil*, *Vardenafil*) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας αλλά η συσχέτιση αυτή είναι υπό αμφισβήτηση. [5,38,93,94]

Διάφοροι άλλοι παράγοντες έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση της ΚΟΧ όπως τα συμπαθομιμητικά πράγματα, το αλκοόλ, το κάπνισμα, η κακή ποιότητα ύπνου, οι αναπνευστικές αλλεργίες και αυτοάνοσα νοσήματα. [5,12,13,95]

## 6. Επιδημιολογικά δεδομένα ΚΟΧ

Τα επιδημιολογικά δεδομένα για την ΚΟΧ δεν είναι πολλά και μόνο τρεις πληθυσμιακές μελέτες έχουν εκτιμήσει την επίπτωση της νόσου. [96]

Η πρώτη πραγματοποιήθηκε από τους Kitzman et al (2008) στην περιοχή Olmsted της πολιτείας της Μινεσότα στις ΗΠΑ όπου βρέθηκε μια μέση ετήσια προσαρμοσμένη για την ηλικία επίπτωση 9,88 στις 100.000 για τους άντρες (95% Confidence Interval (CI) 7,41-12,35) και 1,69 στις 100.000 για τις γυναίκες (95% CI 0,68-2,69). [2] Η συνολική ετήσια επίπτωση και για τα δύο φύλα ήταν 5,78 στις 100.000 (95% CI 4,44-7,11). [2] Η επίπτωση στους άντρες βρέθηκε να είναι 5,85 φορές μεγαλύτερη από τις γυναίκες και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ( $P < 0,001$ ). [2] Η μέση ηλικία διάγνωσης της πάθησης ήταν τα 41 έτη (εύρος 29-56). [2]

Η δεύτερη πραγματοποιήθηκε από τους Tsai et al (2013) στην Ταϊβάν. [97] Στη μελέτη αυτή βρέθηκε μια μέση ετήσια επίπτωση 21 στις 100.000, με τους άντρες να έχουν μέση ετήσια επίπτωση 27 στις 100.000 και οι γυναίκες 15 στις 100.000. [97] Η διαφορά στην επίπτωση μεταξύ αντρών και γυναικών ήταν στατιστικά σημαντική ( $P < 0,001$ ) αλλά ήταν πολύ μικρότερη από τη διαφορά που βρέθηκε στη μελέτη των Kitzman et al (1,74 έναντι 5,85). [97] Η διάμεσος ηλικία εκδήλωσης της ΚΟΧ ήταν στα 39 έτη και η ηλικιακή ομάδα των 35-39 ετών εμφάνισε τη μεγαλύτερη επίπτωση (30 στις 100.000). [97]

Η τρίτη πληθυσμιακή μελέτη πραγματοποιήθηκε για ασθενείς από 30 ετών και άνω από τους Ai Kido et al το 2021 στην Ιαπωνία. [96] Η μέση ετήσια επίπτωση της ΚΟΧ ήταν 34 στις 100.000. [96] Οι άντρες είχαν επίπτωση 54,2 στις 100.000 και οι γυναίκες 15,7 στις 100.000. [96] Οι άντρες είχαν επίπτωση 3,46 φορές μεγαλύτερη από τις γυναίκες. [96] Η μέση ηλικία εκδήλωσης της ΚΟΧ ήταν τα  $50,5 \pm 12,5$  έτη για τους άντρες και τα  $54,7 \pm 13,5$  για τις γυναίκες. [96]

Η επίπτωση της ΚΟΧ φαίνεται ότι είναι πολύ μεγαλύτερη στους ασιατικούς πληθυσμούς από ότι στους Καυκάσιους. [2,96,97] Σπάνια μπορεί να εκδηλωθεί ΚΟΧ και σε παιδιά. [98]

## 7. Κλινική εικόνα και διάγνωση ΚΟΧ

Παρόλο που δεν υπάρχει κάποια καθολικά αποδεκτή ταξινόμηση των μορφών της ΚΟΧ, οι βασικές μορφές της πάθησης είναι η οξεία και η χρόνια ΚΟΧ. [5,7,12,99] Η οξεία ΚΟΧ είναι μια αυτοπεριοριζόμενη νόσος που κρατά συνήθως 3-4 μήνες, ενώ αν η διάρκεια της νόσου περνά τους 3-4 μήνες και για κάποιους τους 6 μήνες τότε μιλάμε για τη χρόνια μορφή της νόσου. [5,8,100,101] Ανεξάρτητα από αυτό το χρονικό κριτήριο διαχωρισμού της οξείας με τη χρόνια ΚΟΧ, η ύπαρξη δομικών αλλαγών στον αμφιβληστροειδή που παρατηρούνται στην πολύτροπη (multimodal) απεικόνιση διαχωρίζει επίσης τη χρόνια από την οξεία μορφή της νόσου. [4,5,7,10,12] Αν η οξεία και η χρόνια ΚΟΧ είναι μία πάθηση που διαχωρίζεται βάσει του χρόνου εκδήλωσης ή είναι ξεχωριστές κλινικές οντότητες παραμένει ασαφές. [3,4,7,102,103]

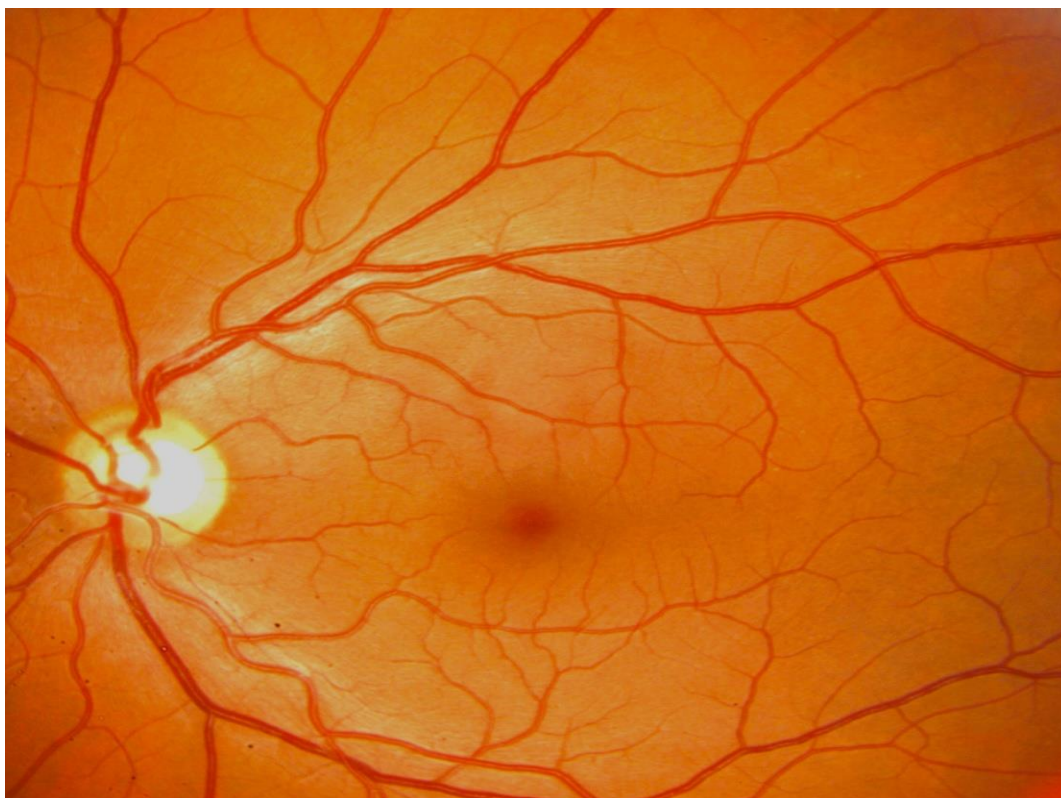
Οι ασθενείς με οξεία ΚΟΧ συχνά παρουσιάζονται με θολή όραση και η οπτική οξύτητα, συνήθως, κυμαίνεται από 20/20 έως 20/80. [8,9,10,11,101,104] Άλλα συμπτώματα που παρατηρούνται, λόγω της συγκέντρωσης του υποαμφιβληστροειδικού υγρού, είναι μεταμορφοψία, κεντρικό σκότωμα, μικροψία, συμπτώματα υπερμετρικής στροφής, μειωμένη ευαισθησία στην αντίθεση και διαταραχές στην αντίληψη των χρωμάτων. [1,8,9,10,105,106]

Στη χρόνια ΚΟΧ οι ασθενείς παρουσιάζονται σε μεγαλύτερη ηλικία και με λιγότερο οξεία συμπτωματολογία και σε αντίθεση με την οξεία μορφή που συνήθως αποδράμει χωρίς ή με ελάχιστες οπτικές διαταραχές, η χρόνια παραμονή του υποαμφιβληστροειδικού υγρού στη χρόνια ΚΟΧ οδηγεί σε μόνιμη πτώση της οπτικής οξύτητας. [5,107,108] Χοριοειδική νεοαγγείωση μπορεί να συμβεί πολύ συχνότερα στη χρόνια μορφή της ΚΟΧ. [4,5,8,11]

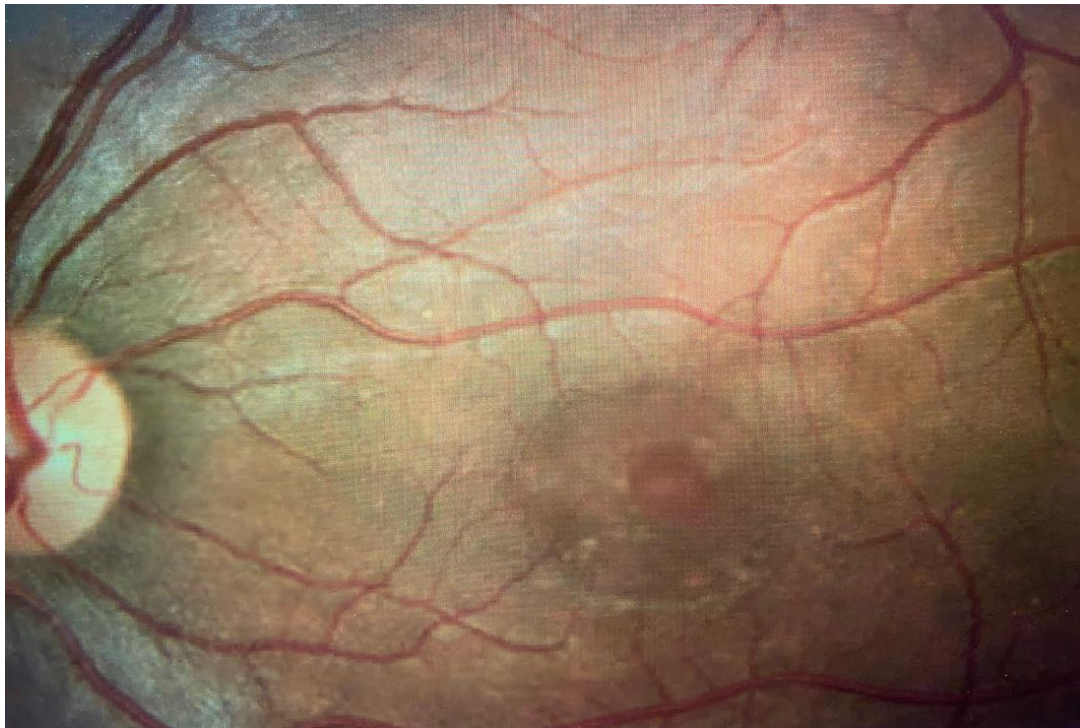
Οι Klein et al (1974) μελέτησαν 27 ασθενείς με ΚΟΧ και παρατήρησαν ότι το υποαμφιβληστροειδικό υγρό εξαλείφθηκε αυτόματα σε όλους τους ασθενείς εντός ενός μέσου διαστήματος παρακολούθησης τριών μηνών. [109] Σε μια νεότερη μελέτη με 31 ασθενείς με οξεία ΚΟΧ το υποαμφιβληστροειδικό υγρό εξαλείφθηκε στο 84% των ασθενών εντός ενός εξαμήνου. [106] Το υποαμφιβληστροειδικό υγρό μπορεί να επανεμφανιστεί και να έχουμε υποτροπή της νόσου σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται σύμφωνα με διάφορες μελέτες από 15-52%. [4,12] Η αυξημένη ποσότητα υποαμφιβληστροειδικού απειλεί περισσότερο την ακεραιότητα των φωτο-

υποδοχέων από ότι οι μικρότερες συγκεντρώσεις υποαμφιβληστροειδικού υγρού. [106,110,11]

Η διάγνωση της ΚΟΧ βασίζεται στην κλινική εξέταση και στην πολύτροπη απεικόνιση. [4,5,7] Βυθοσκοπικά, στην οξεία ΚΟΧ συνήθως παρατηρείται μια ωοειδής ή στρογγυλή υπέγερση στην περιοχή της ωχράς που αντιστοιχεί στην ορώδη αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς. [4] Στην πλειονότητα των περιπτώσεων το υποαμφιβληστροειδικό υγρό είναι καθαρό αλλά σε ένα μικρό ποσοστό που μπορεί να φτάσει το 10% δεν είναι και μπορεί να περιπλέξει τη διάγνωση της νόσου. [4] Στη χρόνια ΚΟΧ βυθοσκοπικά παρατηρούνται εκτεταμένες διάχυτες χρωστικές αλλοιώσεις ακόμα και ατροφίες του ΜΕ που συνδυάζονται ή όχι με μικρή ποσότητα υποαμφιβληστροειδικού υγρού. [4,5] Αποκολλήσεις του ΜΕ παρατηρούνται πολύ συχνά στην ΚΟΧ και κυρίως στη χρόνια μορφή της νόσου. [5,112]



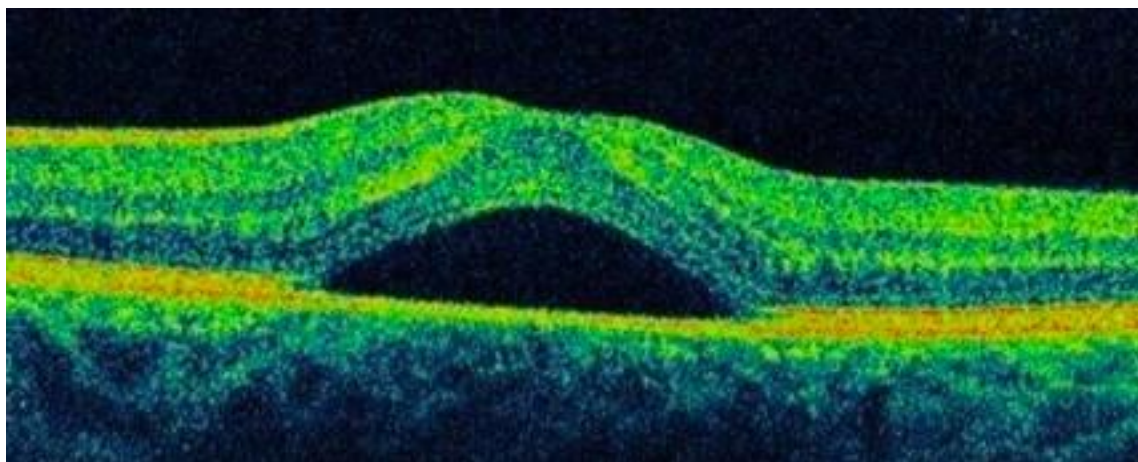
*Εικόνα 4. Φυσιολογική βυθοσκοπική εικόνα ωχράς*



*Εικόνα 5. Βυθοσκοπική εικόνα ορώδους αποκόλλησης του νευροαμφιβληστροειδούς σε ασθενή με ΚΟΧ*

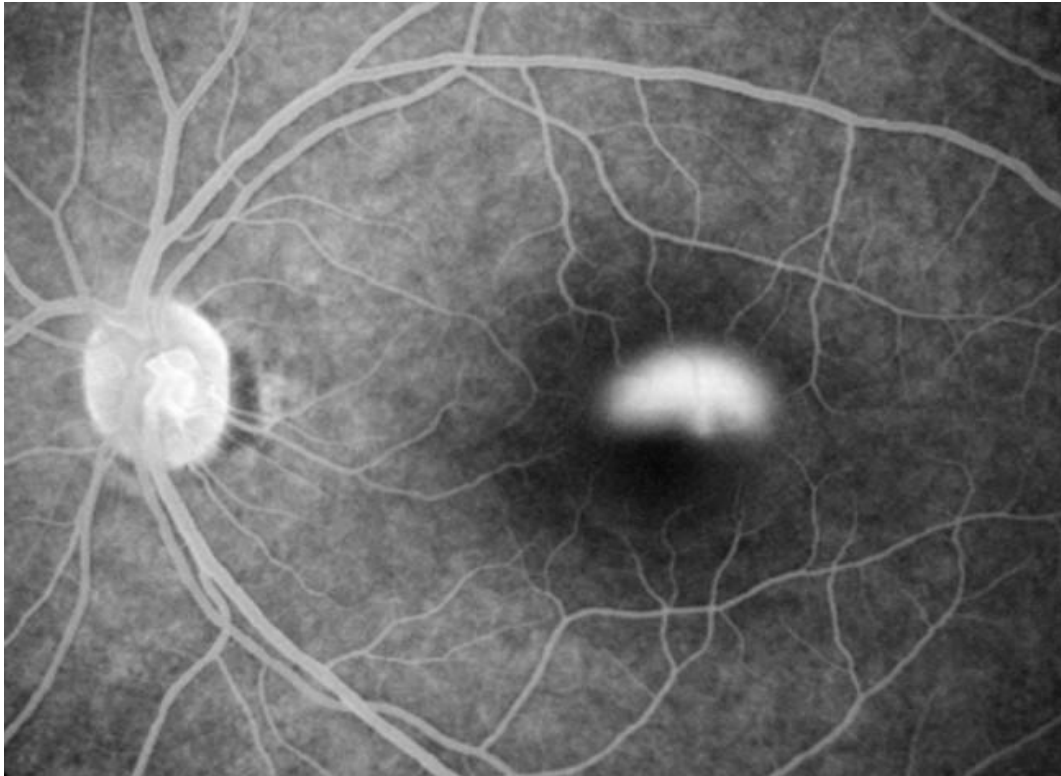
Η υψηλής ανάλυσης οπτική τομογραφία συνοχής είναι η βασική παρακλινική εξέταση για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της νόσου. [5] Το SD-OCT (Spectral Domain OCT) είναι μια ανώδυνη, ταχεία, χωρίς παρενέργειες μη επεμβατική μέθοδος ανάλυσης του αμφιβληστροειδούς που προσφέρει in vivo απεικόνιση που είναι κοντά σε ιστική βιοψία γιατί πετυχαίνει απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς στο επίπεδο των 5-7 $\mu$ m. [5,113] Το χαρακτηριστικό εύρημα στο OCT είναι η ανύψωση του νευροαμφιβληστροειδούς από την παρουσία του υποαμφιβληστροειδικού υγρού. [101, 111] Το SD-OCT εκτιμά με ακρίβεια την ποσότητα του υποαμφιβληστροειδικού υγρού το οποίο συσχετίζεται με την κλινική έκβαση της νόσου. [111] Οι διαταραχές του ΜΕ, όπως οι αποκολλήσεις του και η ατροφία του, απεικονίζονται στο OCT. [5,7,102] Το υποαμφιβληστροειδικό υγρό είναι λιγότερο στη χρόνια ΚΟΧ όπου παρατηρούνται συχνότερα διαταραχές του ΜΕ οι οποίες είναι και πιο εκτεταμένες. [5,7,102] Με τη χρήση του EDI-OCT απεικονίζεται το αυξημένο πάχος του χοριοειδούς που παρατηρείται συχνά τόσο στα προσβεβλημένα μάτια των ασθενών με ΚΟΧ όσο και στους έτερους οφθαλμούς τους που δεν παρουσιάζουν συμπτώματα. [5,47,112,114] Άλλα ευρήματα που μπορούν να παρατηρηθούν με το SD-OCT στην ΚΟΧ είναι η παρουσία υπερανακλαστικού υλικού τόσο υποαμφιβληστροειδικά όσο και ενδοαμφιβληστρο-

ειδικά, αλλοιώσεις στο επίπεδο των φωτουπόδοχέων και ενδοαμφιβληστροειδικό οίδημα. [5,12,115,116]

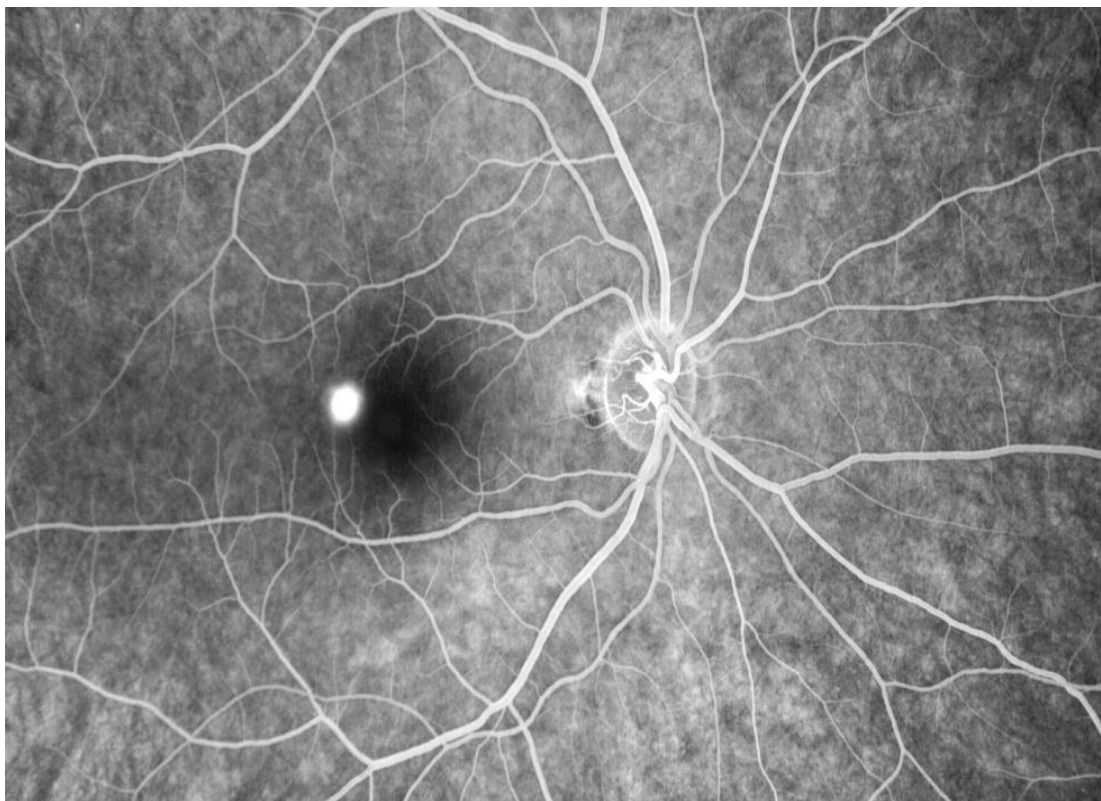


**Εικόνα 6. Οπτική τομογραφία συνοχής που δείχνει ανύψωση του νευροαμφιβληστροειδούς από την παρουσία υποαμφιβληστροειδικού υγρού σε ασθενή με ΚΟΧ**

Η φλουροαγγειογραφία είναι μια εξαιρετικά χρήσιμη εξέταση που επιβεβαιώνει τη διάγνωση της ΚΟΧ. [5,7,101] Η ΦΑ απεικονίζει το σημείο διαρροής που είναι υπεύθυνο για τη δημιουργία του υποαμφιβληστροειδικού υγρού. [5,7,101] Συνήθως, παρατηρείται ένα εστιακό σημείο διαρροής αλλά μπορούν να παρατηρηθούν και περισσότερα. [5,7,101] Η κλασική εικόνα της ΦΑ στην ΚΟΧ είναι ένα εστιακό σημείο υπερφθορισμού που σταδιακά ανεβαίνει και διαχέεται δημιουργώντας μια εικόνα δίκην ανερχόμενου καπνού (smoke stack leakage) το οποίο όμως παρατηρείται στο 7-20% των ασθενών. [5,12,38,54,117] Πιο συχνά, στη ΦΑ παρατηρείται το σημείο τύπου μελάνης επί χάρτου (ink blot) όπου παρουσιάζεται ένα εστιακό κυκλικό σημείο υπερφθορισμού που σταδιακά αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εξέτασης. [5,12] Οι ασθενείς που στη ΦΑ παρατηρείται το σημείο του ανερχόμενου καπνού μπορεί να έχουν μεγαλύτερη αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς από τους ασθενείς με το σημείο τύπου μελάνης επί χάρτου. [118] Οι αποκολλήσεις του ΜΕ που παρατηρούνται συχνά στην ΚΟΧ χαρακτηρίζονται από την πρόιμη λίμναση χρωστικής (pooling) που υπερφθορίζει σταθερά κατά τη διάρκεια των όψιμων φάσεων της ΦΑ. [5]

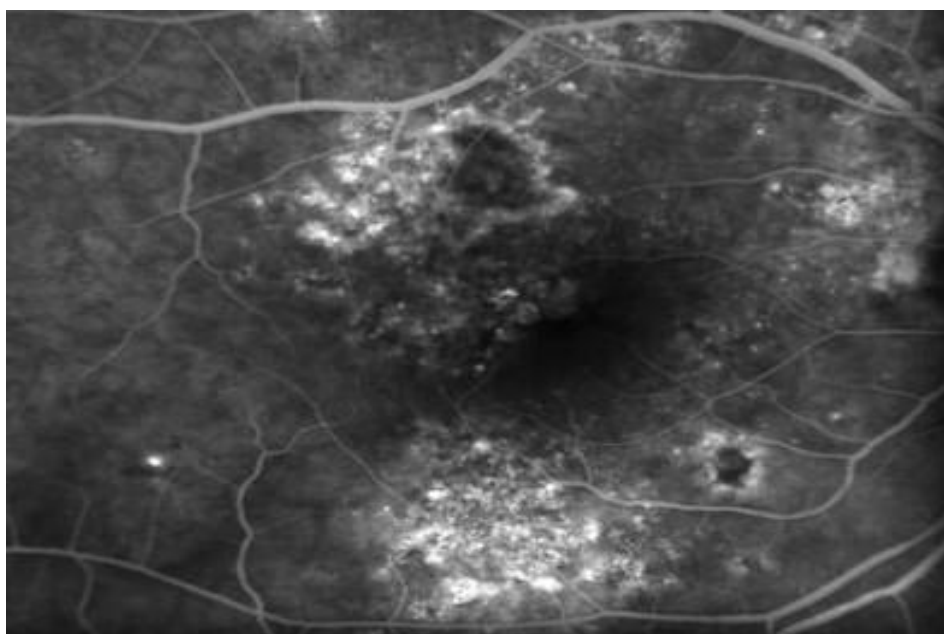


*Εικόνα 7. Σημείο δίκην ανερχόμενου καπνού σε ασθενή με ΚΟΧ*



*Εικόνα 8. Σημείο δίκην μελάνης*

Τα ευρήματα των ασθενών με χρόνια ΚΟΧ στη ΦΑ προσομοιάζουν με αυτά της οξείας μορφής αλλά έχουμε πιο διάχυτες αλλοιώσεις του ΜΕ με πιο εκτεταμένα σημεία διαρροής της χρωστικής. [5,7,12] Στη χρόνια ΚΟΧ παρατηρούμε κοκκιώδεις (granular) εστίες υπερφθορισμού λόγω των διάχυτων βλαβών του ΜΕ. [5,119] Διάχυτες ατροφικές βλάβες του ΜΕ μπορούν να παρατηρηθούν σε χρόνιες μορφές της νόσου και να έχουμε υπερφθορισμό από διαφάνεια (window defect) στη ΦΑ. [5,7,12] Σε εμμένουσα παραμονή του υποαμφιβληστροειδικού υγρού στη χρόνια ΚΟΧ παρατηρείται λόγω βαρύτητας ατροφία του ΜΕ και των εξωτερικών τμημάτων των φωτοϋποδοχέων κάτωθεν των σημείων διαρροής της χρωστικής δίνοντας μια χαρακτηριστική εικόνα στη ΦΑ (gravitational tract). [7,12]



**Εικόνα 9. Φλουοροαγγειογραφία σε χρόνια ΚΟΧ**

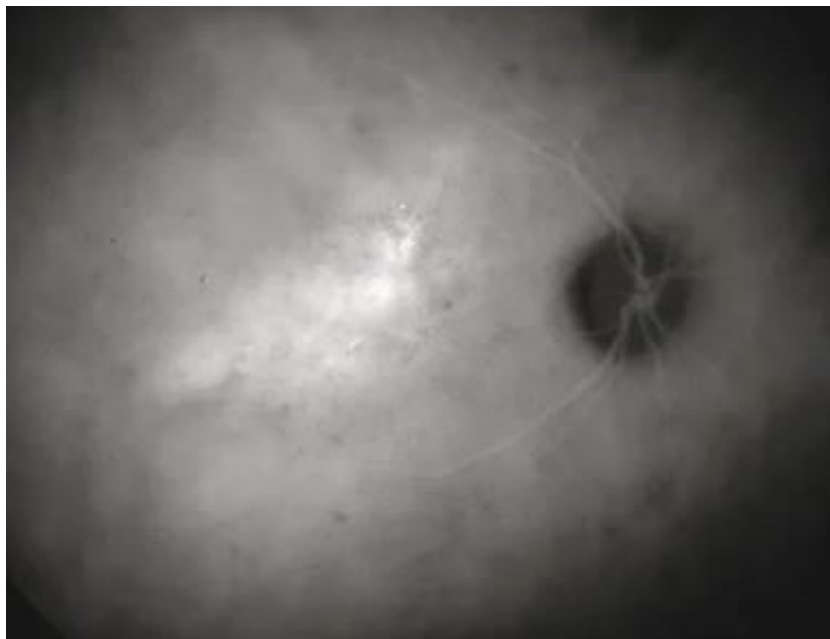
Η αγγειογραφία με πράσινο ινδοκυανίνης αποτελεί την εξέταση αναφοράς (gold standard) για την απεικόνιση του χοριοειδικού αγγειακού δικτύου. [5,38] Η εξέταση αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις που αναφέρονται προβληματισμοί στη διαφοροδιάγνωση της ΚΟΧ από άλλες παθήσεις. [5,120] Επίσης, είναι πολύ χρήσιμη στην ανεύρεση χοριοειδικής νεοαγγείωσης που οφείλεται στην ΚΟΧ. [5,103,121]

Η αγγειογραφία με πράσινο ινδοκυανίνης χωρίζεται σε 3 φάσεις, την πρώιμη (1-3 λεπτά), τη μεσαία (3-15 λεπτά) και την όψιμη (15-40 λεπτά). [122,123] Τα ευρήματα



στην ΚΟΧ είναι η καθυστερημένη πλήρωση των αρτηριών του χοριοειδούς και του τριχοειδικού χοριοειδικού δικτύου που οδηγεί σε υποφθορισμό στις αντίστοιχες περιοχές. [122,123] Στη μεσαία φάση της αγγειογραφίας με πράσινο ινδοκυανίνης παρατηρούνται περιοχές υπερφθορισμού με ασαφή όρια λόγω της αυξημένης διαπερατότητας του χοριοειδικού αγγειακού δικτύου. [103,124] Επίσης, στη μεσαία φάση σε περιοχές που συσχετίζονται με ατροφίες ή υπεργέρσεις του ΜΕ στο OCT παρατηρείται διάταση των μεγάλων χοριοειδικών φλεβών. [5,125] Στην όψιμη φάση ο υπερφθορισμός της μεσαίας φάσης είτε θα αρχίσει να εξασθενεί (wash out) είτε θα μετακινηθεί φυγόκεντρα και θα σχηματιστούν δακτύλιοι υπερφθορισμού. [53] Επίσης, στην πλειονότητα των ασθενών με ενεργή ΚΟΧ (80-93%) παρατηρούνται στη μεσαία και όψιμη φάση της αγγειογραφίας με πράσινο ινδοκυανίνης στικτά (punctate) σημεία υπερφθορισμού. [5,53,126] Οι περιοχές με αποκολλήσεις του ΜΕ παρουσιάζουν μια τυπική εικόνα στην αγγειογραφία με πράσινο ινδοκυανίνης που χαρακτηρίζεται από ήπιο υπερφθορισμό στην πρόιμη φάση, μεταβλητό (variable) υπερφθορισμό στη μεσαία φάση και έντονο (marked) υποφθορισμό που μπορεί να περιβάλλεται από ένα δακτύλιο υπερφθορισμού στην όψιμη φάση. [5,10,127]

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι οι υπερφθορίζουσες περιοχές που παρατηρούνται στην αγγειογραφία με πράσινο ινδοκυανίνης είναι συχνά πιο εκτεταμένες από τις υπερφθορίζουσες περιοχές που παρατηρούνται στη ΦΑ. [12]



*Εικόνα 10. Μέση φάση αγγειογραφίας με πράσινο ινδοκυανίνης σε ασθενή με ΚΟΧ*

## 8. Διαφορική διάγνωση ΚΟΧ

Μια πλειάδα παθήσεων μπορεί να έχει παρόμοια χαρακτηριστικά με την ΚΟΧ τόσο σε κλινικό όσο και σε παρακλινικό επίπεδο. [5,9,120] Παρόλο που δεν υπάρχει παθολογιομονικό στοιχείο για τη διάγνωση της ΚΟΧ η λήψη του ιστορικού, η λεπτομερής κλινική εξέταση και ο παρακλινικός έλεγχος με OCT, φλουοροαγγειογραφία και όπου χρειάζεται με αγγειογραφία με πράσινο ινδοκυανίνης μας δίνει τη δυνατότητα να διαγνώσουμε την ΚΟΧ και να αποκλείσουμε άλλες παθήσεις με παρόμοια συμπτώματα και ευρήματα. [5,9,120]

Οι κυριότερες παθήσεις που πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από την ΚΟΧ είναι οι παρακάτω: [5,9,120]

- Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς
- Αγγειακές παθήσεις του αμφιβληστροειδούς όπως το διαβητικό οίδημα της ωχράς
- Πολυποειδική χοριοειδική αγγειοπάθεια
- Ιδιοπαθής χοριοειδική νεοαγγείωση και άλλες παθήσεις που προκαλούν χοριοειδική νεοαγγείωση
- Όγκοι του χοριοειδούς
- Ωχρά δίκην θόλου (Dome-shaped macula)
- Οπή του οπτικού δίσκου
- Φλεγμονώδεις παθήσεις όπως η Vogt-Koyanagi-Harada και άλλες ραγοειδίτιδες
- Γενετικές παθήσεις όπως η δυστροφία του Best (Best vitelliform macular dystrophy)
- Σχετιζόμενες με φάρμακα αμφιβληστροειδοπάθειες όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια που σχετίζεται με τη χρήση των αναστολέων της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνο (MEK)

## 9. Γενετικό υπόβαθρο ΚΟΧ

Πολλαπλές μελέτες σε οικογένειες έχουν δείξει ότι υπάρχει ένα γενετικό υπόβαθρο στην εκδήλωση της ΚΟΧ. [4,5,7,14,15,16]

Οι Weenink et al (2001) βρήκαν ότι η χρόνια ΚΟΧ ήταν οικογενής (familial) στις 14 από τις 27 οικογένειες που μελετήθηκαν, δηλαδή σε ποσοστό 52%. [14]

Πρόσφατα οι van Dijk et al (2019) μελέτησαν 103 ανθρώπους από 23 οικογένειες και βρήκαν ότι το 52% από τους ασθενείς με χρόνια ΚΟΧ είχαν μέλος της οικογένειας τους με ευρήματα συμβατά με ΚΟΧ. [15]

Σε μία άλλη μελέτη από την ίδια ομάδα ερευνητών στην οποία πραγματοποίησαν αλληλούχιση του εξόματος (exome sequencing) σε 72 ανθρώπους από 18 οικογένειες, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η οικογενής ΚΟΧ μπορεί να είναι μια ετερογενής μενδελιανή νόσος (mendelian disease) που προκαλείται από πολυμορφισμούς (variants) σε πολλά διαφορετικά γονίδια ή μια σύνθετη (complex) νόσος που συμμετέχουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. [16]

### CFH Γονίδιο

Το γονίδιο του παράγοντα του συμπληρώματος (Complement Factor) H (*CFH*) είναι το γονίδιο που έχει μελετηθεί περισσότερο για τη συσχέτιση του με την ΚΟΧ. [6,38] Ο πρωτεϊνικός παράγοντας H που κωδικοποιεί το γονίδιο *CFH* παίζει σημαντικό ρόλο ως αναστολέας της εναλλακτικής οδού του συστήματος του συμπληρώματος. [6,128] Ο πρωτεϊνικός παράγοντας H δρα στο σύμπλοκο του χοριοειδούς-μελάγχρου επιθηλίου και καταστέλλει (down regulate) την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος μέσω της αναστολής της δραστηριότητας της C3 πρωτεΐνης. [128,129,130,131] Επίσης, ο πρωτεϊνικός παράγοντας H αλληλεπιδρά με την αδρενομεδουλίνη (adrenomedullin) και προκαλεί διάταση των χοριοειδικών αγγείων που είναι γνωστό ότι συσχετίζεται με την παθοφυσιολογία της ΚΟΧ. [131,132,133,134]

Οι Miki et al (2014) μελέτησαν τη συσχέτιση 5 SNPs του γονιδίου *CFH* (rs3753394, rs800292, rs2284664, rs1329428 και rs1065489). [134] Η μελέτη αυτή περιελάμβανε 140 ασθενείς με ΚΟΧ, 934 στην ομάδα ελέγχου από την κοινότητα και 335 στην ομάδα ελέγχου από νοσοκομειακό πληθυσμό. [134] Αρχικά, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση και για τα 5 SNPs με την ΚΟΧ (rs3753394; OR=1.50,

rs800292; OR=1.66, rs2284664; OR=1.54, rs1329428; OR=1.79 και rs1065489; OR=0.59). [134] Όμως λόγω του γεγονότος ότι τα 5 SNPs συνδέονται σημαντικά το ένα με το άλλο ( $r^2 > -0.38$ ), οι ερευνητές πραγματοποίησαν επιπλέον στατιστική ανάλυση (conditional logistic regression analysis) για αυτά τα 5 SNPs και διαπίστωσαν ότι αν απομονωθεί η γενετική επίδραση του rs1329428, τα υπόλοιπα 4 SNPs δεν είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την KOX. [134] Έτσι, οι Miki et al έδειξαν ότι οι πολλαπλές συσχετίσεις των πολυμορφισμών στην περιοχή του *CFH* γονιδίου δεν είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους λόγω της υψηλής ανισορροπίας σύνδεσης (high linkage disequilibrium) στην περιοχή αυτή. [134]

Οι Schubert et al εξέτασαν τη συσχέτιση ενός μεγάλου αριθμού SNPs από 44 γονίδια σε μια μεγάλη μελέτη που περιελάμβανε 400 ασθενείς με KOX και 1400 υγιείς μάρτυρες. [135] Μεταξύ των εξεταζόμενων SNPs ήταν και 5 του *CFH* γονιδίου (rs529825, rs3766404, rs1410996, rs1061170 και rs2284664) Στην ανάλυση που έκαναν για το σύνολο των συμμετεχόντων στη μελέτη βρήκαν μια πιθανή συσχέτιση του rs529825 (A:A>G, OR=0.83,  $p=0.0745$ ) και του rs2284664 (A:A>G, OR=1.22,  $p=0.0700$ ). [135] Στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε στο rs529825 (A:A>G, OR=0.72,  $p=0.0161$ ) στην ανάλυση του συνόλου των αρρένων συμμετεχόντων. [135]

Οι de Jong et al έλεγξαν για πιθανή συσχέτιση με την KOX 7 SNPs του γονιδίου *CFH* (rs12144939, rs3753394, rs800292, rs1061170, rs2284664, rs1329428 και rs1065489). [136] Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι το rs1065489 (A:G/T, OR=0.63,  $p=0.003$ ) λειτουργεί προστατευτικά στην εκδήλωση της KOX ενώ τα rs1329428 (A:C/T, OR=1.47,  $p=4.6 \times 10^{-4}$ ) και rs800292 (A:G/A, OR=1.50,  $p=7.5 \times 10^{-4}$ ) αυξάνουν τον κίνδυνο για την εκδήλωση της KOX. [136] Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση των ερευνητών ήταν ότι SNPs του γονιδίου *CFH* που αυξάνουν τον κίνδυνο για την εκδήλωση της KOX είχαν προηγουμένως βρεθεί ότι λειτουργούσαν προστατευτικά για την Ηλικιακή Εκφύλιση της Ωχράς (HEΩ) και το αντίστροφο. [136] Η ίδια παρατήρηση είχε επίσης αναφερθεί από τους Miki et al στη δική τους μελέτη των πολυμορφισμών του *CFH* γονιδίου. [134] Μεταξύ των μελετών του Miki et al και του de Jong et al παρατηρούμε ότι υπάρχουν διαφορές στο βαθμό των συσχετίσεων με τη μελέτη του Miki et al να έχει ελαφρώς υψηλότερες τιμές λόγου αναλογιών (Odds Ratio) που μπορεί σε κάποιο βαθμό να οφείλονται σε γενετικές διαφορές μεταξύ του ιαπωνικού πληθυσμού (μελέτη Miki et al) και του δυτικοευρωπαϊκού πληθυσμού (μελέτη de Jong et al). [134,136]

Σε μια μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό οι Moschos et al μελέτησαν τη συσχέτιση 5 SNPs (rs3753394, rs800292, rs2284664, rs1329428 και rs1065489) του γονιδίου *CFH*. [131] Το rs1329428 έδειξε την ισχυρότερη συσχέτιση ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ (A:G/G, OR=5.45, CI:1.83-16.29, p=0.004) ακολουθούμενο από το rs3753394 (A:T/T, OR=4.4, CI:1.31-14.89, p=0.02) και τέλος από το rs1065489 (A:T/T, OR=3.33, CI:1,15-9.64, p=0.04). [131] Το rs1065489 σε προηγούμενες μελέτες με διαφορετικούς πληθυσμούς είχε βρεθεί ότι λειτουργούσε προστατευτικά στην εκδήλωση της ΚΟΧ (μελέτες Miki et al και de Jong et al). [134, 136] Το rs1329428 τόσο στην ελληνική μελέτη όσο και στις προηγούμενες μελέτες των Miki et al και de Jong et al βρέθηκε ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ΚΟΧ αλλά η συσχέτιση στον ελληνικό πληθυσμό ήταν σε υψηλότερο βαθμό. [131, 134, 136] Το rs3753394 βρέθηκε ότι συσχετίζεται ως παράγοντας κινδύνου στις μελέτες των Miki et al και Moschos et al ενώ στη μελέτη των de Jong et al έδειξε ότι τείνει να λειτουργεί προστατευτικά χωρίς όμως να πιάσει το όριο στατιστικής σημαντικότητας της μελέτης. [131,134,136]

Οι πολυμορφισμοί rs1061170, rs1329428, rs3753394, rs800292 και rs1065489 του *CFH* γονιδίου μελετήθηκαν από τον Kiraly et al σε σλοβένικο πληθυσμό. [137] Η μελέτη περιελάμβανε 50 ασθενείς με οξεία ΚΟΧ και 71 μάρτυρες στην ομάδα ελέγχου. [137] Από την ανάλυση των παραπάνω πολυμορφισμών βρήκαν ότι μόνο ο πολυμορφισμός rs1329428 και συγκεκριμένα οι γονότυποι TC (OR=2.89, 95%CI=1.08-7.75, p=0.040) και TT (OR=3.66, 95%CI=1.22-10.96, p=0.034) συσχετίζονται ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ. [137]

Οι Feng et al πραγματοποίησαν μια μελέτη για να εκτιμήσουν τη συσχέτιση 38 SNPs, που είχαν αναφερθεί ότι συσχετίζονται με την ΗΕΩ, με την οξεία ΚΟΧ. [138] Στη μελέτη συμμετείχαν 464 ασθενείς και 548 μάρτυρες κινέζικης καταγωγής. Από τα 38 εξεταζόμενα SNPs, 4 SNPs έδειξαν ισχυρή συσχέτιση και μεταξύ αυτών ήταν το rs1410996 (OR=1.47, p=2.37x10<sup>-5</sup>) και το rs1329428 (OR=1.40, p=3.32x10<sup>-4</sup>) του *CFH* γονιδίου. [138] Λόγω του ότι το rs1410996 και το rs1329428 βρίσκονται σε ισχυρή ανισορροπία σύνδεσης (linkage disequilibrium) (r<sup>2</sup>= 0.94) η συσχέτιση του rs1329428 μειώθηκε μετά την εφαρμογή περαιτέρω στατιστικής ανάλυσης. [138]

Οι Mohabati et al εξέτασαν την πιθανή συσχέτιση με την οξεία ΚΟΧ πολυμορφισμών που είχαν βρεθεί προηγουμένως να συσχετίζονται με την χρόνια ΚΟΧ. [139] Μεταξύ των εξεταζόμενων πολυμορφισμών, εξετάστηκαν και 6 SNPs (rs3753394,

rs2284664, rs1329428, rs 1065489, rs1061170 και rs800292) του γονιδίου *CFH*. [139] Από τα μελετηθέντα SNPs βρέθηκε ότι τα rs800292 (A:G/A, OR=1.53, CI=1.15-2.03,  $p=3.06 \times 10^{-3}$ ) και rs1329428 (A:C/T, OR=1.83, CI=1.40-2.38,  $p=5.87 \times 10^{-6}$ ) αυξάνουν τον κίνδυνο για την οξεία ΚΟΧ ενώ το rs1061170 (A:T/C, OR=0.64, CI=0.48-0.86,  $p=2.82 \times 10^{-3}$ ) βρέθηκε να δρα προστατευτικά στην εκδήλωση της οξείας ΚΟΧ. [139] Τα rs1065489 και rs2284664 έδειξαν αρχικά μια συσχέτιση με την οξεία ΚΟΧ, η οποία όμως χάθηκε κατόπιν μετά τη στατιστική διόρθωση λόγω εφαρμογής πολλαπλών τεστ. [139] Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι με βάση τη μελέτη τους δεν υπάρχει γενετική διαφορά μεταξύ της οξείας και χρόνιας ΚΟΧ. [139]

Η ίδια ομάδα ερευνητών μελέτησε τα ίδια SNPs του γονιδίου *CFH* (rs3753394, rs2284664, rs1329428, rs 1065489, rs1061170 και rs800292) μεταξύ ασθενών με οξεία, μη σοβαρή χρόνια και σοβαρή χρόνια ΚΟΧ και δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών αυτών ομάδων ασθενών. [140] Έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι τρεις διαφορετικές μορφές της ΚΟΧ που μελετήθηκαν δε φαίνεται να διαφέρουν ως προς το γενετικό τους υπόβαθρο. [140]

## Μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος

Μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome Wide Associations Studies-GWAS) έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να ανευρεθούν πολυμορφισμοί γονιδίων που πιθανώς συσχετίζονται με την ΚΟΧ. [6,38] Οι GWAS είναι ένα σημαντικό εργαλείο στη μελέτη του γονιδιακού υποστρώματος σύνθετων παθήσεων (complex diseases). [141,142]

Οι Shellevis et al πραγματοποίησαν, σε ευρωπαϊκό πληθυσμό, μια GWAS μελέτη που περιελάμβανε 521 ασθενείς με χρόνια ΚΟΧ και 3.577 υγιείς μάρτυρες. [141] Ανευρέθηκαν 20 SNPs που πέρασαν το όριο στατιστικής σημαντικότητας της μελέτης ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) και όλα βρίσκονταν στην περιοχή (Locus) 1 του χρωμοσώματος 1 στο γονίδιο *CFH* με προεξάρχοντα τον πολυμορφισμό rs1329428 (OR=1.57, 95% CI: 1.38-1.80,  $p=3.12 \times 10^{-11}$ ). [141] Επίσης, οι πολυμορφισμοί *ARFGEF1*rs561753392, *MEGF6*rs118083394, *PITPNC1*rs76766498, *mir-29b-2/CD46*rs4844392, *RORAr*s541395042 και *UpstreamGATA5*rs2379120 έδειξαν πιθανή συσχέτιση με την χρόνια ΚΟΧ αλλά δεν πέρασαν το κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας της μελέτης. [141] Οι συγγραφείς έδειξαν χρησιμοποιώντας ανάλυση με PrediXcan ότι τα *KCNT2*

και *TNFRSF10A* γονίδια εκφραζόντουσαν με διαφορετικό τρόπο στους ασθενείς με χρόνια ΚΟΧ. [141] Ακόμα, η ανάλυση με PrediXcan έδειξε διαφορές στην αναμενόμενη έκφραση των γονιδίων στην περιοχή του *CFH* μεταξύ των ασθενών με χρόνια ΚΟΧ και των υγιών μαρτύρων. [141] Οι ερευνητές της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα τους ενισχύουν την πιθανολογούμενη σημασία του συστήματος του συμπληρώματος στην παθογένεια της ΚΟΧ. [141]

Σε μια μελέτη GWAS δύο σταδίων σε ιαπωνικό πληθυσμό που στρατολογήθηκαν 137 ασθενείς με ΚΟΧ και 1.174 υγιείς μάρτυρες στο πρώτο στάδιο (discovery stage) και 183 ασθενείς και 2.071 μάρτυρες στο δεύτερο στάδιο (replication stage) βρέθηκε ότι το rs11865049 του *SLC7A5* γονιδίου που εδράζεται στο χρωμόσωμα 16q24.2 συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ΚΟΧ (A:G/A, OR=2.10, 95%CI:1.62-2.67,  $p=9.7 \times 10^{-9}$ ). [142] Το γονίδιο *SLC7A5* που αποτελείται από 11 εξόνια (exons) κωδικοποιεί την πρωτεΐνη LAT1 (Large Neutral Amino Acid Transporter small subunit 1) η οποία στον οφθαλμό ανευρίσκεται στο ME, στα κύτταρα του Muller, στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αμφιβληστροειδικών αγγείων και στο μη χρωστικό επιθήλιο του ακτινωτού σώματος (ciliary non pigmented epithelium). [142] Η πρωτεΐνη LAT1 θεωρείται ότι έχει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά πολλών ουδέτερων αμινοξέων (neutral amino acids) στη βασοπλευρική πλασματική μεμβράνη (basolateral plasma μεμβράνη). [142] Διαταραχές στη μεταφορική λειτουργία της πρωτεΐνης LAT1 μπορεί να συσχετίζεται με τη συγκέντρωση υποαμφιβληστροειδικού υγρού που παρατηρείται στην ΚΟΧ. [142] Στη μελέτη αυτή οι ερευνητές εξέτασαν και τη συσχέτιση πολυμορφισμών του *CFH* γονιδίου με την ΚΟΧ. [142] Τα rs1329428 (OR=1.432,  $p=1.73 \times 10^{-5}$ ) και rs800292 (OR=1.484,  $p=1.98 \times 10^{-6}$ ) έδειξαν μια πιθανή συσχέτιση με την ΚΟΧ παρόλο που δεν έπιασαν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της μελέτης ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ). [142]

Βασισμένη στην υπόθεση ότι το αυξημένο πάχος του χοριοειδούς συσχετίζεται με την εκδήλωση της ΚΟΧ, οι Hosoda et al πραγματοποίησαν σε ιαπωνικό πληθυσμό της κοινότητας μια δύο σταδίων GWAS (discovery stage και replication stage) με συνολικό αριθμό συμμετεχόντων 6.110 (3.418 πρώτο στάδιο και 2.692 δεύτερο στάδιο) με σκοπό να βρουν πιθανά γονίδια που παρουσιάζουν συσχέτιση με το αυξημένο πάχος του χοριοειδούς. [143] Βρήκαν ότι το rs3793217 ( $p=6.75 \times 10^{-8}$ , Effect Allele (EA)=G) του *VIPR2* (Vasoactive Intestinal Peptide Receptor 2) γονιδίου και το rs800292 ( $p=2.05 \times 10^{-10}$ , EA=A) του *CFH* γονιδίου συσχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με το αυξημένο πάχος του χοριοειδούς. [143] Κατόπιν, έλεγξαν τα δύο SNPs που βρέθηκαν

στην GWAS να συσχετίζονται με το πάχος του χοριοειδούς εάν συσχετίζονται με την KOX σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε ιαπωνικό πληθυσμό. [143] Τόσο το rs3793217 (A:A/G, OR=1.26, CI=1.11-1.43,  $p=4.59 \times 10^{-4}$ ) του *VIPR2* γονιδίου όσο και το rs800292 του *CFH* γονιδίου (A:A/G, OR=1.29, CI=1.14-1.47,  $p=5.27 \times 10^{-5}$ ) βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την KOX. [143] Λόγω του ότι το rs3793217 του *VIPR2* γονιδίου δεν είχε αναφερθεί ξανά να συσχετίζεται με την KOX πραγματοποιήθηκε και μια άλλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων (425 ασθενείς, 1.643 μάρτυρες) σε κορεάτικο πληθυσμό όπου βρέθηκαν παρόμοια αποτελέσματα που επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση του *VIPR2*rs3793217 με την KOX (A:A/G, OR=1.21, CI=1.01-1.45,  $p=0.038$ ). [143]

Οι Shellevis et al (2019) εξέτασαν τον ρόλο σπάνιων πολυμορφισμών, ικανών να αλλάξουν την πρωτεϊνική δομή (protein-altered SNPs), με την χρόνια KOX χρησιμοποιώντας αλληλούχηση του εξόματος σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που περιελάμβανε 269 ασθενείς και 1.586 μάρτυρες. [144] Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων τους βρήκαν συσχέτιση με τα γονίδια *PIGZ* ( $p_{\text{skat}}=9.19 \times 10^{-7}$  και  $p_{\text{skat-o}}=2.48 \times 10^{-6}$ ), *RSAD1* ( $p_{\text{skat}}=1.92 \times 10^{-7}$  και  $p_{\text{skat-o}}=8.57 \times 10^{-8}$ ), *DUOX1* ( $p_{\text{skat}}=1.03 \times 10^{-6}$ ) και *LAMB3* ( $p_{\text{burden}}=1.40 \times 10^{-6}$  και  $p_{\text{skat-o}}=1.14 \times 10^{-6}$ ) στο γυναικείο πληθυσμό με χρόνια KOX. [144] Οι γυναίκες με χρόνια KOX είχαν μεγαλύτερο αριθμό ατόμων που έφεραν σπάνιους πολυμορφισμούς σε αυτά τα γονίδια σε σχέση με τις γυναίκες στην ομάδα ελέγχου (45.5% vs 18.5%) και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=1.92 \times 10^{-6}$ , OR=3.67, 95%CI=2.09-6.46). [144] Όμως τόσο στον πληθυσμό των ανδρών όσο και στο συνολικό πληθυσμό (ανδρικός και γυναικείος πληθυσμός) δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. [144] Βασισμένοι στα αποτελέσματά τους, οι ερευνητές σημείωσαν ότι διαφορετικές γενετικές συσχετίσεις μπορεί να υπάρχουν μεταξύ των διαφορετικών φύλων και της KOX και οι γενετικές μελέτες που πραγματοποιούνται θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την πιθανή επίδραση του διαφορετικού φύλου στη γενετική συσχέτιση. [144]

Οι Hosoda et al (2019) πραγματοποίησαν μια μεγάλου εύρους GWAS για να βρουν συσχετίσεις με την KOX. [145] Την μελέτη αυτή ακολούθησαν τρεις επαναληπτικές ανεξάρτητες μελέτες ασθενών-μαρτύρων σε ιαπωνικό πληθυσμό (δύο μελέτες) και σε ευρωπαϊκό πληθυσμό. [145] Στο πρώτο στάδιο της GWAS (στάδιο ανακάλυψης) βρέθηκαν δύο νέοι πολυμορφισμοί να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά ως παράγοντες κινδύνου για την KOX. [145] Αυτοί οι πολυμορφισμοί ήταν ο rs13278062 του *TNFRSF10A-LOC389641* (OR=1.38, CI:1.22-1.57,  $p=5.94 \times 10^{-7}$ ) και το rs6061548 κοντά



στο *GATA5* (OR=1.64, CI:1.36-1.98,  $p=2.52 \times 10^{-7}$ ). [145] Στην πρώτη επαναληπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε ιαπωνικό πληθυσμό βρέθηκε ότι τόσο το rs13278062 του *TNFRSF10A-LOC389641* (OR=1.35, CI:1.13-1.60,  $p=8.97 \times 10^{-4}$ ) όσο και το rs6061548 κοντά στο *GATA5* (OR=1.39, CI:1.07-1.80,  $p=1.28 \times 10^{-2}$ ) συσχετίζονται ως παράγοντες κινδύνου με την KOX. [145] Η δεύτερη επαναληπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε ιαπωνικό πληθυσμό έδειξε ότι το rs6061548 κοντά στο *GATA5* συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την KOX (OR=2.29, CI:1.60-3.27,  $p=5.55 \times 10^{-7}$ ) αλλά το rs13278062 του *TNFRSF10A-LOC389641* παρόλο που έδειξε μια τάση συσχέτισης με την KOX η συσχέτιση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική (OR=1.19, CI:0.92-1.53,  $p=0.189$ ). [145] Η τρίτη επαναληπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε σε ευρωπαϊκό πληθυσμό έδειξε ότι το rs13278062 του *TNFRSF10A-LOC389641* (OR=1.36, CI:1.18-1.56,  $p=1.47 \times 10^{-5}$ ) και το rs6061548 κοντά στο *GATA5* (OR=1.60, CI:1.23-2.07,  $p=5.80 \times 10^{-4}$ ) συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την KOX. [145] Η μετά-ανάλυση και των τριών επαναληπτικών μελετών έδειξε ότι τόσο το rs13278062 του *TNFRSF10A-LOC389641* (OR=1.35, CI:1.24-1.46,  $p=1.26 \times 10^{-13}$ ) όσο και το rs6061548 κοντά στο *GATA5* (OR=1.63, CI:1.44-1.85,  $p=5.36 \times 10^{-15}$ ) συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την KOX. [145] Οι ερευνητές σημείωσαν ότι το *TNFRSF10A* μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο για την KOX επηρεάζοντας την έκκριση ορμονών από τα επινεφρίδια και το *GATA5* να αυξάνει τον κίνδυνο για την KOX μέσω της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των χοριοτριχοειδικών αγγείων. [145] Στη μελέτη αυτή, επίσης, εξετάστηκαν δύο SNPs (rs1329428 του *CFH* και rs11865049 του *SLC7A5*) που είχαν αναφερθεί στη βιβλιογραφία να συσχετίζονται με την KOX. [145] Το rs11865049 του *SLC7A5* δεν έπιασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της μελέτης (OR=1.15, CI:0.91-1.44,  $p=0.24$ ) σε αντίθεση με το rs1329428 του *CFH* που έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την KOX (OR=1.17, CI:1.03-1.32,  $p=1.45 \times 10^{-2}$ ). [145]

Οι Jin EZ et al έκαναν αλληλούχιση του συνόλου του εξόματος (whole-exome sequencing) και ανάλυση σύνδεσης (linkage analysis) σε δύο κινέζικες οικογένειες με KOX και βρήκαν ένα SNP που μπορεί να συσχετίζεται με την KOX, το rs562792458 του *CRH* (Corticotropin-Releasing Hormone) γονιδίου. [146] Κατόπιν, εξέτασαν τη συσχέτιση του rs562792458 του *CRH* γονιδίου με την KOX σε τρεις διαφορετικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων σε κινέζικο πληθυσμό που συνολικά συμμετείχαν 1.307 ασθενείς με KOX και 1.438 μάρτυρες. [146] Και στις τρεις επιμέρους μελέτες επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση του πολυμορφισμού rs562792458 του *CRH* γονιδίου με την

KOX ως παράγοντας κινδύνου. [146] Επίσης, και στη μεταανάλυση των τριών μελετών βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του rs562792458 με την KOX (OR=3.01, 95%CI: 2.15-4.21,  $p_{meta}=1.24 \times 10^{-11}$ ). [146] Στη μελέτη αυτή ο πολυμορφισμός rs562792458 βρέθηκε περίπου τέσσερις φορές πιο συχνά στους άρρενες ασθενείς με KOX από ότι στις γυναίκες ασθενείς και αυτό το εύρημα μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση γιατί η KOX είναι πιο συχνή στους άνδρες από τις γυναίκες. [146] Ο πολυμορφισμός αυτός μειώνει την έκφραση του γονιδίου *CRH*. [146] Το νευροπεπτίδιο *CRH* παίζει σημαντικό ρόλο στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης- επινεφριδίων και προστατεύει από βλάβες που οφείλονται στο στρες. [146] Οι ερευνητές τόνισαν ότι τα αποτελέσματά τους καταδεικνύουν τον ρόλο του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης- επινεφριδίων στην απάντηση στο στρες και στην παθογένεια της KOX. [146]

### Λοιπές γονιδιακές μελέτες

Οι de Jong et al μελέτησαν 19 SNPs που είχαν βρεθεί σε προηγούμενες μελέτες να συσχετίζονται με την HEΩ αν συσχετίζονται και με τη χρόνια KOX. [136] Τα SNPs που ελέγχθηκαν ήταν τα rs10490924 του *ARMS2*, rs12144939 του *CFH*, rs2230199 του *C3*, rs429608 του *C2-CFB*, rs4420638 του *APOE*, rs9621532 του *TIMP3*, rs3764261 του *CETP*, rs943080 του *VEGFA*, rs493258 του *LIPC*, rs13278062 του *TNFRSF10A*, rs13081855 του *COL8A1-FILIP1L*, rs3130783 του *IER3-DDR1*, rs8135665 του *SLC16A8*, rs8017304 του *RAD51B*, rs334353 του *TGFBR1*, rs6795735 του *ADAMTS9* και rs9542236 του *B3GALTL*. [136] Μετά τη στατιστική διόρθωση για πολλαπλά τεστ, μόνο το rs10490924 του *ARMS2* βρέθηκε να συσχετίζεται ως προστατευτικός παράγοντας με τη χρόνια KOX (A:G/T, OR=0.64, CI: 0.49-0.85,  $p=0.002$ ). [136] Έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι το rs10490924 ενώ είναι παράγοντας κινδύνου (OR=2.76) για την HEΩ λειτουργεί προστατευτικά στη χρόνια KOX (OR=0.64). [136] Η *ARMS2* πρωτεΐνη έχει βρεθεί ότι αλληλεπιδρά με συστατικά του εξωκυττάριου δικτύου (extracellular matrix). [136,147] Τα *ADAMTS9* rs6795735 (A:C/T, OR=1.25, CI: 1.01-1.54,  $p=0.047$ ), *CFH*rs12144939 (A:G/T, OR=1.33, CI: 1.03-1.70,  $p=0.031$ ) και *TNFRSF10A* (A:T/G, OR=0.73, CI: 0.59-0.90,  $p=0.004$ ) έδειξαν τάση συσχέτισης με τη χρόνια KOX αλλά δεν έπιασαν το κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας της μελέτης ( $p<0.0026$ ). [136]

Αυξημένα επίπεδα του PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor type-1) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με KOX. [148,149] Τα αυξημένα επίπεδα PAI-1 οδηγούν σε

συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκαλούν διάταση των τριχοειδών και των φλεβών λόγω του σχηματισμού μικροθρόμβων. [150] Επίσης στους ασθενείς με ΚΟΧ έχουν βρεθεί χαμηλότερα επίπεδα του t-PA (tissue-type Plasminogen Activator) ο οποίος είναι ο βασικός ενεργοποιητής της ινωδόλυσης (fibrinolysis) και απενεργοποιείται απευθείας από την PAI-1. [5,150] Η συγκέντρωση του PAI-1 στο αίμα επηρεάζεται από τον *PAI-1* ενεργοποιητή (promoter) εισδοχής/διαγραφής (insertion/deletion) του πολυμορφισμού της γουανοσίνης (4G/5G). [148,151] Τα υψηλότερα επίπεδα PAI-1 έχουν βρεθεί στους ομοζυγώτες του αλληλίου 4G σε σχέση με τους ετεροζυγώτες και τους ομοζυγώτες του *PAI-1* 5G αλληλίου. [148,151]

Οι Sari et al σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων (60 ασθενείς-50 μάρτυρες) εξέτασαν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ του 4G/5G πολυμορφισμού του *PAI-1* γονιδίου με την οξεία ΚΟΧ. [148] Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.70$ ) στην κατανομή των γονοτύπων μεταξύ των ασθενών με οξεία ΚΟΧ και των υγιών μαρτύρων. [148] Οι ασθενείς με οξεία ΚΟΧ είχαν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη συγκέντρωση στο αίμα του PAI-1 από τους υγιείς μάρτυρες ( $P=0.001$ ). [148] Και στις δύο ομάδες της μελέτης δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του PAI-1 και του 4G/5G γονοτύπου. [148] Οι ερευνητές με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης τους συμπέραναν ότι οι πολυμορφισμοί 4G/5G στον ενεργοποιητή του *PAI-1* γονιδίου δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για τα αυξημένα επίπεδα PAI-1 στο αίμα και την μετέπειτα εκδήλωση της οξείας ΚΟΧ. [148]

Τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης επιβεβαιώθηκαν από τους Male et al σε μια μεγαλύτερη μελέτη που περιελάμβανε 172 ασθενείς με ΚΟΧ και 313 μάρτυρες στην ομάδα ελέγχου. [152] Στη μελέτη αυτή εξετάστηκαν για πιθανή συσχέτιση με την ΚΟΧ οι πολυμορφισμοί 4G/5G του *PAI-1* γονιδίου και ο πολυμορφισμός του *t-PA* γονιδίου που χαρακτηρίζεται από μια C σε T μετάβαση στη θέση -7351 (*t-PA* -7351 C>T). [152] Οι ερευνητές δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και στα δύο ελεγχόμενα γονίδια μεταξύ των ασθενών με ΚΟΧ και της ομάδας ελέγχου. [152]

Πολυμορφισμοί του *SGK-1* (Serum Glucocorticoid Kinase-1) γονιδίου που συσχετίζεται με τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών ελέγχθηκαν για πιθανή συσχέτιση με την χρόνια ΚΟΧ. [153] Οι πολυμορφισμοί rs1057293 και rs1743966 του *SGK-1* γονιδίου δεν βρέθηκαν να συσχετίζονται με την χρόνια ΚΟΧ σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων (32 ασθενείς-32 μάρτυρες). [153]

Βασισμένοι στη λειτουργία τους σε οδούς που εμπλέκονται με την εκδήλωση της ΚΟΧ (κυρίως οι οδοί του στρες, η χοριοειδική ενδοθηλιακή διαπερατότητα και ο μεταβολισμός των στεροειδών), οι Schubert et al εξέτασαν 82 SNPs από 44 γονίδια. [135] Αρχικά, ο έλεγχος έγινε σε έναν πληθυσμό ασθενών-μαρτύρων από τις ΗΠΑ και κατόπιν τα SNPs που έδειξαν πιθανή συσχέτιση μελετήθηκαν και σε μια επαναληπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε δανέζικο πληθυσμό. [135] Τέσσερα από τα 10 SNPs του *CDH5* γονιδίου βρέθηκαν ανεξάρτητα να συσχετίζονται με την ΚΟΧ τόσο στον πληθυσμό από τις ΗΠΑ όσο και στο δανέζικο πληθυσμό. [135] Επίσης και στην ανάλυση του συνόλου του ανδρικού πληθυσμού (ΗΠΑ και Δανίας) βρέθηκαν να συσχετίζονται με την ΚΟΧ [rs7499886 (A:A>G, OR=1.47, p=0.00012), rs1073584 (A:C>T, OR=0.70, p=0.0014), rs1130844 (A:C>T, OR=0.78, p=0.0024) και rs2344564 (A:C>T, OR=1.43, p=0.012)]. [135] Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ ασθενών με οξεία και χρόνια ΚΟΧ. [135] Το *CDH5* γονίδιο έχει σημαντικό ρόλο στην αγγειακή ομοιόσταση (homeostasis). [135] Οι ερευνητές σημείωσαν ότι οι πολυμορφισμοί του *CDH5* γονιδίου σε συνδυασμό με πυροδοτικούς παράγοντες όπως η εξωγενής χορήγηση κορτικοστεροειδών ή οι σοβαρές ορμονικές διαταραχές μπορούν να είναι υπεύθυνοι για την εκδήλωση της ΚΟΧ σε σημαντικό ποσοστό αρρένων ασθενών. [135] Στη μελέτη αυτή οι πολυμορφισμοί rs2298877, rs529825, rs2284664 του γονιδίου *CFH* και ο πολυμορφισμός rs1063311 του γονιδίου *MAPK1* βρέθηκαν να συσχετίζονται οριακά με την ΚΟΧ σε έναν από τους δύο πληθυσμούς όμως στην συνολική ανάλυση των πληθυσμών δεν φαινόταν να είναι κλινικά σημαντικό εύρημα. [135]

Το *C4* (Complement component 4) γονίδιο έχει σημαντικό ρόλο στη οδό του συμπληρώματος και επίσης συσχετίζεται με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. [154] Οι Breuking et al εξέτασαν τη συσχέτιση του αριθμού των αντιγράφων του *C4* γονιδίου με την χρόνια ΚΟΧ σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που περιελάμβανε 197 ασθενείς και 303 μάρτυρες. [154] Για τον αριθμό των αντιγράφων του *C4A* δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων (εύρος: 0-6, p=0.649). [154] Η κατανομή των αντιγράφων του *C4B* ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων (εύρος: 0-4, p=0.0018). [154] Οι ασθενείς με χρόνια ΚΟΧ είχαν μικρότερο αριθμό αντιγράφων του *C4B* σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. [154] Το να μην έχει κανένα αντίγραφο του *C4B* βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την αύξηση του κινδύνου για την

εκδήλωση της χρόνιας ΚΟΧ (OR=2.61, CI: 1.05-6.52, p=0.039). [154] Το να έχεις ένα αντίγραφο του *C4B* έδειξε μια τάση συσχέτισης με την ΚΟΧ ως παράγοντας κινδύνου αλλά όχι στατιστικά σημαντική (OR=1.47, CI:0.96-2.26, p=0.080). [154] Η παρουσία τριών αντιγράφων του *C4B* βρέθηκε να έχει προστατευτικό ρόλο στην εκδήλωση της ΚΟΧ (OR=0.45, CI:0.24-0.85, p=0.014) ενώ η παρουσία τεσσάρων αντιγράφων του *C4B* δεν βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την χρόνια ΚΟΧ (OR=0.809, CI:0.145-4.503, p=0.808). [154] Ο συνολικός αριθμός των αντιγράφων του *C4* δεν βρέθηκε να είναι διαφορετικός μεταξύ των ασθενών με χρόνια ΚΟΧ και των υγιών μαρτύρων (p=0.148). [154] Τα αποτελέσματα της μελέτης, όπως σημείωσαν οι ερευνητές, ενισχύουν την υπόθεση της πιθανής εμπλοκής της οδού του συμπληρώματος στην παθογένεια της ΚΟΧ. [154]

Σε μια μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό οι Moschos et al διερεύνησαν την πιθανή συσχέτιση με την ΚΟΧ πολυμορφισμών του *GSTM1* (Glutathione S-transferase MU1) γονιδίου. [131] Η μελέτη περιελάμβανε 41 ασθενείς με ΚΟΧ και 78 μάρτυρες. [131] Δεν βρέθηκε συσχέτιση των πολυμορφισμών του *GSTM1* γονιδίου με την ΚΟΧ. [131] Το γονίδιο *GSTM1* φαίνεται ότι λειτουργεί προστατευτικά έναντι του οξειδωτικού στρες και η μελέτη αυτή δεν επιβεβαίωσε την υπόθεση ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να εμπλέκεται με την εκδήλωση της ΚΟΧ. [131]

Ο υποδοχέας των αλατοκορτικοειδών και ο υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεια της ΚΟΧ. [5,155] Το *NR3C2* γονίδιο κωδικοποιεί τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών και το *NR3C1* γονίδιο κωδικοποιεί τον υποδοχέα των κορτικοστεροειδών. [155] Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων (336 ασθενείς-1314 μάρτυρες) οι van Dijk et al διερεύνησαν αν τα SNPs rs2070951 και rs5522 του *NR3C2* γονιδίου και τα SNPs rs56149945, rs41423247 και rs6198 του *NR3C1* γονιδίου συσχετίζονται με την χρόνια ΚΟΧ. [155] Το SNP rs2070951 βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της χρόνιας ΚΟΧ (A:C/G, OR=1.29, CI:1.08-1.53, p=0.004). [155] Αντιθέτως, το rs5522 του *NR3C2* γονιδίου όπως και όλα τα ελεγχόμενα SNPs του *NR3C1* γονιδίου δεν βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την ΚΟΧ. [155]

Οι πολυμορφισμοί rs10490924 του *ARMS2* γονιδίου, rs2070951 *NR3C2* γονιδίου και ο αριθμός των αντιγράφων του *C4B* γονιδίου ελέγχθηκαν από τους Mohabati et al αν συσχετίζονται με την οξεία ΚΟΧ. [139] Οι ερευνητές συνέκριναν τα αποτελέσματα τους στην οξεία ΚΟΧ με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που είχαν εξετάσει

την πιθανή συσχέτιση των ίδιων πολυμορφισμών με τη χρόνια ΚΟΧ. [139] Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την οξεία ΚΟΧ του SNP rs10490924 του *ARMS2* (A:G/T, OR=0.76, CI:0.54-1.07, p=0,111). [139] Ο πολυμορφισμός rs2070951 του *NR3C2* γονιδίου έδειξε αρχικά μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την οξεία ΚΟΧ η οποία όμως χάθηκε μετά τη στατιστική διόρθωση για πολλαπλά τεστ (A:C/G, OR=1.33, CI:1.03-1.71, p=0.0287). [139] Η κατανομή των αντιγράφων του *C4B* γονιδίου είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με οξεία ΚΟΧ και της ομάδας ελέγχου (p=0.0042). [139] Είχαν μειωμένο κίνδυνο για την εκδήλωση της οξείας ΚΟΧ οι φορείς τριών αντιγράφων του *C4B* γονιδίου (OR=0.27, CI:0.12-0.63, p=0.002). [139] Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στους ελεγχόμενους πολυμορφισμούς της μελέτης σε ασθενείς με οξεία ΚΟΧ και στους ασθενείς, που είχαν μελετηθεί για τους ίδιους πολυμορφισμούς, με χρόνια ΚΟΧ. [139]

Σε μια άλλη μελέτη από την ίδια ερευνητική ομάδα δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των SNPs rs10490924 του *ARMS2* γονιδίου, rs2070951 του *NR3C2* γονιδίου και του αριθμού των αντιγράφων του *C4B* γονιδίου μεταξύ ασθενών με οξεία, μη σοβαρή χρόνια και σοβαρή χρόνια ΚΟΧ. [140] Οι ερευνητές σημείωσαν ότι οι τρεις διαφορετικοί φαινότυποι της ΚΟΧ που ελέγχθηκαν φαίνεται ότι δεν διαφέρουν γενετικά. [140]

Σε μια μελέτη σε κινέζικο πληθυσμό οι Feng et al εξέτασαν αν συσχετίζονται με την οξεία ΚΟΧ 38 SNPs που είχαν αναφερθεί προηγουμένως ότι συσχετίζονται με την ΗΕΩ. [138] Η μελέτη περιελάμβανε 464 ασθενείς και 548 μάρτυρες. [138] Τέσσερα SNPs έδειξαν ισχυρή συσχέτιση. [138] Τα δύο από τα τέσσερα SNPs συσχετίζονται με το *CFH* γονίδιο (rs1410996 και rs1329428) και τα άλλα δύο SNPs που βρέθηκαν για πρώτη φορά ήταν το rs4698775 του γονιδίου *MCUB-PLA2G12A-CFI* (OR=1.45, p=2.20x10<sup>-4</sup>) και το rs2043085 του γονιδίου *LIPC* (OR=1.44, p=1.91x10<sup>-4</sup>). [138]

Οι Kiraly et al μελέτησαν σε σλοβένικο πληθυσμό τη συσχέτιση 13 SNPs με την οξεία ΚΟΧ (50 ασθενείς και 71 μάρτυρες). [137] Τα 5 SNPs που μελετήθηκαν συσχετίζονται με το γονίδιο *CFH* (rs1329428, rs3753394, rs1065489, rs800292 και rs1061170) και τα υπόλοιπα ήταν τα rs5522 του *NR3C2* γονιδίου, rs7499886 του *CDH5* γονιδίου, rs10490924 του *ARMS2* γονιδίου, rs13278062 του *TNFRSF10A* γονιδίου, rs10178458 και rs55703767 του *COL4A3* γονιδίου, rs2229814 και rs2229813 του *COL4A4* γονιδίου. [137] Από τα ελεγχόμενα SNPs μόνο το rs1329428 του *CFH* γονιδίου βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την οξεία ΚΟΧ. [137] Στον

παρακάτω **Πίνακα 1** αναφέρονται οι πολυμορφισμοί που έχουν βρεθεί σε μελέτες να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την ΚΟΧ.

**Πίνακας 1. Πολυμορφισμοί γονιδίων που έχουν βρεθεί σε μελέτες να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την ΚΟΧ**

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ODDS RATIO (OR)	ΜΕΛΕΤΗ
rs1329428	CFH	1.79	Miki et al 2014
rs529825	CFH	0.72 (άρρενες)	Schubert et al 2014
rs1065489	CFH	0.63	de Jong et al 2015
rs1329428	CFH	1.47	de Jong et al 2015
rs800292	CFH	1.50	de Jong et al 2015
rs1329428	CFH	5.45	Moschos et al 2016
rs3753394	CFH	4.4	Moschos et al 2016
rs1065489	CFH	3.33	Moschos et al 2016
rs1329428	CFH	2.89 και 3.66	Kiraly et al 2022
rs1410996	CFH	1.47	Feng et al 2021
rs1329428	CFH	1.40	Feng et al 2021
rs800292	CFH	1.53	Mohabati et al 2019
rs1329428	CFH	1.83	Mohabati et al 2019
rs1061170	CFH	0.64	Mohabati et al 2019
rs1329428 (Lead Variant)	CFH	1.57	Shellevis et al 2018
rs11865049	SLC7A5	2.10	Miki et al 2018
rs3793217	VIPR2	1.26 και 1.21	Hosoda et al 2018
rs800292	CFH	1.29	Hosoda et al 2018
Διάφοροι σπάνιοι (45.5% vs 18.5%)	PIG2,RSAD1, DUOX1και LAMB3	3.67	Schellevis et al 2019
rs13278062	TNFRSF10A-LOC389641	1.38, 1.35 και 1.35	Hosoda et al 2019
rs6061548	near-GATA5	1.64, 1.39, 2.29 και 1.63	Hosoda et al 2019
rs1329428	CFH	1.17	Hosoda et al 2019
rs562792458	CRH	3.01	Jin EZ et al 2022
rs10490924	ARMS2	0.64	de Jong et al 2015
rs7499886	CDH5	1.47	Schubert et al 2014
rs1073584	CDH5	0.70	Schubert et al 2014
rs1130844	CDH5	0.78	Schubert et al 2014
rs2344564	CDH5	1.43	Schubert et al 2014
0 αντίγραφα C4B	C4B	2.61	Breukink et al 2015
3 αντίγραφα C4B	C4B	0.45	Breukink et al 2015
rs2070951	NR3C2	1.29	van Dijk et al 2017
3 αντίγραφα C4B	C4B	0.27	Mohabati et al 2019
rs4698775	MCUB-PLA2G12A-CFI	1.45	Feng et al 2021
rs2043085	LIPC	1.44	Feng et al 2021

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 1. Σκοπός Μελέτης

Η ΚΟΧ αποτελεί την τέταρτη πιο συχνή πάθηση του αμφιβληστροειδούς και προσβάλλει συχνότερα άνδρες 30-50 ετών. [1,2] Η επίπτωση στους άνδρες είναι 5.7 φορές μεγαλύτερη από τις γυναίκες. [2] Χαρακτηρίζεται από διαταραχές της κεντρικής όρασης λόγω ορώδους αποκόλλησης του νευροαμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς που προκαλείται από διαταραχές του χοριοειδούς και του μελάγχρου επιθηλίου. [3,4,5]

Παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΟΧ θα αυτοϊαθούν μέσα σε ένα διάστημα λίγων μηνών (3-6 μήνες), ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών θα μεταπέσει στη χρόνια μορφή της νόσου που μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις για την όρασή τους. [4,5,8,11]

Γενετικοί παράγοντες έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση της ΚΟΧ και μεταξύ αυτών οι πολυμορφισμοί των γονιδίων *ARMS2* και *NR3C2*. [6,136,155]

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση των πολυμορφισμών rs10490924 του γονιδίου *ARMS2*, rs2070951 και rs5522 του γονιδίου *NR3C2* με την ΚΟΧ σε ελληνικό πληθυσμό για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία. Λίγα δεδομένα υπάρχουν για το γενετικό υπόβαθρο της ΚΟΧ στον ελληνικό πληθυσμό και η μελέτη αυτή θα φωτίσει περισσότερο τη γενετική βάση της ΚΟΧ στους Έλληνες ασθενείς. Η δημιουργία γενετικών δεδομένων που σχετίζονται με την ΚΟΧ μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη πιο εξατομικευμένων κι αποτελεσματικών θεραπειών για την αντιμετώπιση της νόσου.

## 2. Ασθενείς και Μέθοδος

Στη μελέτη αυτή ασθενών-μαρτύρων (case-control study) συμμετείχαν 48 ασθενείς με ΚΟΧ και 137 υγιείς μάρτυρες που είχαν ελληνική καταγωγή. Από τους 48 ασθενείς οι 29 διαγνώστηκαν με οξεία ΚΟΧ (21 πρώτο επεισόδιο και 8 με υποτροπή οξείας ΚΟΧ) και 19 με χρόνια ΚΟΧ. Τόσο οι ασθενείς όσο και οι υγιείς-μάρτυρες στρατολογήθηκαν στην Ά Πανεπιστημιακή οφθαλμολογική κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών που εδρεύει στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών (ΓΝΑ) Γεώργιος Γεννηματάς από τον Ιανουάριο του 2019 έως και τον Ιανουάριο του 2021. Το πρωτόκολλο της διατριβής κατατέθηκε και έλαβε έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο του ΓΝΑ «Γεώργιος Γεννηματάς». Όλοι οι συμμετέχοντες, ασθενείς και μάρτυρες, ενημερώθηκαν για τον σκοπό της μελέτης και έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για να συμμετάσχουν σε αυτή. Το ενημερωτικό έντυπο συγκατάθεσης των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν το παρακάτω:

### **ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΚΑΙ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΠΡΟΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ**

Η κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧ) είναι αγνώστου αιτιολογίας πάθηση που χαρακτηρίζεται από διαταραχές της κεντρικής όρασης λόγω ορώδους αποκόλλησης του νευροαμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς. Η παθοφυσιολογία της πάθησης παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, γεγονός που δυσκολεύει την πρόληψη και τη θεραπεία της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια αναζητούνται στο αίμα ασθενών με ΚΟΧ γονίδια που ενδεχομένως ευθύνονται για την εμφάνιση της νόσου. Η ανεύρεση τέτοιων γονιδίων θα βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της πάθησης και στην καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΟΧ.

Αφού προηγηθεί ο ενδεδειγμένος οφθαλμολογικός έλεγχος προκειμένου να γίνει η διάγνωση της ΚΟΧ, θα ληφθεί μικρή ποσότητα αίματος προκειμένου να γίνει γονιδιακός έλεγχος σε περιοχές που πιθανώς εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της πάθησης.

Η οφθαλμολογική εξέταση θα περιλαμβάνει μέτρηση της οπτικής οξύτητας, μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία και βυθοσκόπηση κατόπιν

μυδριάσεως. Επίσης, θα πραγματοποιηθεί και έλεγχος με OCT και φλουροαγγειογραφία.

Ο ανωτέρω οφθαλμολογικός έλεγχος θα πραγματοποιείται στην Ά Πανεπιστημιακή οφθαλμολογική κλινική.

Η γονιδιακή ανάλυση θα πραγματοποιείται στο Εργαστήριο Γενετικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. (Αν. Καθηγήτρια Κα. Μ. Γαζούλη).

Όλος ο παραπάνω οφθαλμολογικός και γενετικός έλεγχος θα πραγματοποιηθεί χωρίς καμία χρέωση.

Επιβλέπουσα την μελέτη: Μαριλίτα Μ. Μόσχου (Αν. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας)

Τηλ. Επικοινωνίας: 2107768321

Υπεύθυνος πρωτοκόλλου: Κωνσταντίνος Γιαννόπουλος (Οφθαλμίατρος)

Τηλ. Επικοινωνίας: 6944660800

Ευχαριστούμε θερμά για την συμμετοχή σας

Ημερομηνία:

Υπογραφή εξεταζόμενου:

Τόσο οι ασθενείς όσο και οι μάρτυρες υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινικό οφθαλμολογικό έλεγχο που περιελάμβανε:

- Λήψη λεπτομερούς οφθαλμολογικού και παθολογικού ιστορικού
- Οικογενειακό ιστορικό ως προς την ΚΟΧ
- Μέτρηση καλύτερης διορθωμένης οπτικής οξύτητας αμφοτέρων των οφθαλμών με χρήση του οπτοτύπου Snellen και δεκαδικό σύστημα διαβάθμισης

- Μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης αμφοτέρων των οφθαλμών με τη χρήση τονομέτρου επιπέδωσης Goldmann
- Εξέταση προσθίου ημιμορίου και των δύο οφθαλμών με τη χρήση σχισμοειδούς λυχνίας
- Βιομικροσκόπηση βυθού στη σχισμοειδή λυχνία και των δύο οφθαλμών με τη χρήση στερεοσκοπικών φακών (Volk 90D και 60D) κατόπιν μυδριάσεως.

Εκτός από τον κλινικό έλεγχο, χρησιμοποιήθηκε το δομικό OCT και η φλουοροαγγειογραφία για τη διάγνωση όλων των ασθενών. Επίσης, σε επιλεγμένες περιπτώσεις για διαφοροδιαγνωστικούς λόγους έγινε και αγγειογραφία με πράσινο ινδοκυανίνης. Η διάγνωση των ασθενών με ΚΟΧ έγινε λαμβάνοντας υπόψιν τα αποτελέσματα του παρακλινικού ελέγχου που είχε τα εξής χαρακτηριστικά:

1. Υποαμφιβληστροειδικό ορώδες υγρό (subretinal serous fluid) στο OCT.
2. Μία ή περισσότερες περιοχές με ενεργή διαρροή ('hot spot') δίκην μελάνης (ink blot) ή δίκην καπνού (smoke stack pattern) ή διάχυτη διαρροή σε συνδυασμό με ακανόνιστους (irregular) υπερφθορισμούς από διαφάνεια (RPE window defects) στην ΦΑ και υπερφθορισμός αντιστοίχως στην αγγειογραφία με πράσινο ινδοκυανίνης.

Οι συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου είχαν αρνητικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό για ΚΟΧ και δεν παρουσίαζαν σημεία:

- ΗΕΩ
- Διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας
- Αγγειωμάτωσης αμφιβληστροειδούς (retinal angiomatous proliferation)
- Πολυποειδικής χοριοειδικής αγγειοπάθειας
- Εκφυλιστικής μυωπίας
- Δυστροφίες αμφιβληστροειδούς
- Γλαυκώματος

Κριτήρια αποκλεισμού συμμετοχής στην ομάδα ελέγχου της μελέτης ήταν το ιστορικό διαταραχών πήξης και η παρουσία συστηματικών παθήσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη γενετική ανάλυση.

Τα δημογραφικά στοιχεία των 48 ασθενών και των 137 μαρτύρων παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα 2:

*Πίνακας 2: Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων*

	<b>Ομάδα Ασθενών (n=48)</b>	<b>Ομάδα Μαρτύρων (n=137)</b>
<b>Φύλο (Ανδρες / Γυναίκες)</b>	36/12	77/60
<b>Ηλικία (έτη / μέση τιμή ± σταθερά απόκλισης)</b>	40.7 ± 7.5	58.0 ± 17.7
<b>Ηλικιακό εύρος (έτη)</b>	27-67	23-90

Μετά την ολοκλήρωση του οφθαλμολογικού ελέγχου και αφού ενημερώθηκαν και έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη έγινε λήψη 5cc περιφερικού αίματος από όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη και τοποθέτησή του σε στείρο δοκιμαστικό σωλήνα που περιείχε 0.5M αντιπηκτικό EDTA.

## **Γονιδιακή Ανάλυση**

Τα δείγματα φλεβικού αίματος των ασθενών και των υγιών-μαρτύρων καταψύχθηκαν στους -20°C μέχρι την επεξεργασία τους. Η διαδικασία εξαγωγής του DNA (DNA extraction) από τα δείγματα αίματος έγινε με το Purelink Genomic DNA Kit (Invitrogen Inc, Rockville, MD) σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κατασκευάστριας εταιρείας. [156] Από την αρχική ανάπτυξη της μεθόδου της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction-PCR) στις αρχές της δεκαετίας του 1980, η μέθοδος αυτή αποτελεί μια πολύ σημαντική βιοϊατρική τεχνολογία που δίνει τη δυνατότητα να παραχθεί ένας μεγάλος αριθμός αντιγράφων μιας συγκεκριμένης αλληλουχίας DNA. [157] Τα απαραίτητα συστατικά για μια PCR είναι τα κάτωθι: [157]

1. Στόχος DNA (Template DNA)
2. Εκκινητές (Primers)
3. Τριφωσφορικά δεοξυριβονουκλεοτίδια (dNTPs)
4. Ιόντα μαγνησίου
5. Taq DNA πολυμεράση
6. Ειδικό διάλυμα της αντίδρασης (Buffer)

Κάθε κύκλος της PCR περιλαμβάνει τρία στάδια: [157]

1. Αποδιάταξη του DNA στόχου με χρήση θερμότητας (94 °C για ένα λεπτό)
2. Πρόσδεση στο αποδιαταγμένο DNA στόχο των ειδικών προς την αλληλουχία-στόχο εκκινητών. Η σύνδεση των εκκινητών στις συμπληρωματικές αλληλουχίες του DNA στόχου πραγματοποιείται με μείωση της θερμοκρασίας στους 55-65 °C
3. Σύνθεση της νέας αλυσίδας DNA με τη χρήση ενζυματικής αντίδρασης που καταλύεται από την Taq DNA πολυμεράση

Για τον πολυμορφισμό rs10490924 του γονιδίου ARMS2 χρησιμοποιήθηκαν οι εκκινητές forward 5'-TACCCAGGACCGATGGTAAC-3' and reverse: 5'-GAGGAAGGCTGAATTGCCTA-3' και παράχθηκε μια διπλή άλυσος μήκους 449-bp η οποία επεξεργάστηκε με περιοριστικά ένζυμα PvuII (New England Biolabs, Beverly, MA, USA) στους 37 °C για 3 ώρες. Τα επεξεργασμένα προϊόντα διαχωρίστηκαν σε 2% τζελ αγαρόζης και ταυτοποιήθηκαν (visualized) με τη χρήση υπέρυθρης ακτινοβολίας (UV).

Όσον αφορά τους πολυμορφισμούς rs2070951 και rs5522 του γονιδίου NR3C2 χρησιμοποιήθηκαν οι εκκινητές forward: 5'-ACGTTGGATGCTCAT GACACATGATAGGGC-3'; reverse: 5'-ACGTTGGAT GTTATGTCTGACTCTGGGAGC-3' για τον πολυμορφισμό rs5522, and forward: 5'-TTGACCCACCGTCTTTCCATA-3'; reverse: 5'-TGTGGCTTAGCAAATGCAATTTTAGA-3' για τον πολυμορφισμό rs2070951. Μετά την PCR τα προϊόντα επεξεργάστηκαν (purified) και ο γονότυπος αναλύθηκε με αυτόματη αμφίπλευρη αλληλούχιση (automated bidirectional sequencing) (BigDye Terminator Chemistry, version 3.1; ABI). Χρησιμοποιήθηκε αυτόματος αναλυτής DNA αλληλούχισης (Prism 3100; ABI).

## Στατιστική ανάλυση

Μετά τη συγκέντρωση των αποτελεσμάτων ακολούθησε η στατιστική ανάλυση. Η δοκιμασία  $\chi$  τετράγωνο ( $\chi^2$ ) χρησιμοποιήθηκε για να συγκρίνει τις συχνότητες εμφάνισης των μεταλλάξεων. Ο σχετικός λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio-OR) και τα 95% διαστήματα αξιοπιστίας (95% Confidence Intervals-95%CI) εκτιμήθηκαν

με τη δοκιμή κατανομής  $\chi$  τετράγωνο ( $\chi^2$ ). Η συσχέτιση θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική όταν η τιμή του  $p$  ήταν μικρότερη του 0,05 ( $p < 0,05$ ). Οι τιμές  $p$  που ελήφθησαν ήταν δίπλευρες (two-tailed).

Η αρχή Hardy-Weinberg που υποδηλώνει ότι οι συχνότητες αλληλίων και γονοτύπων σε οποιονδήποτε πληθυσμό θα παραμείνουν σταθερές από γενιά σε γενιά εκτός και εάν κάποια εξελικτική επιρροή τις διαταράξει, επαληθεύτηκε υπολογίζοντας τις αναμενόμενες συχνότητες χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία καλής προσαρμογής  $\chi$  τετράγωνο (goodness-of-fit chi square test) και ο έλεγχος αυτός πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για τους ασθενείς και τους μάρτυρες. Το λογισμικό GraphPad έκδοση 3.00 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA) χρησιμοποιήθηκε για το σύνολο των στατιστικών αναλύσεων.

### 3. Αποτελέσματα

Στην ομάδα των ασθενών της μελέτης είχαμε συνολικά 48 συμμετέχοντες από τους οποίους 36 (75%) ήταν άνδρες και 12 (25%) ήταν γυναίκες. Στην ομάδα ελέγχου συμμετείχαν 137 υγιείς-μάρτυρες από τους οποίους 77 (56,2%) ήταν άνδρες και 60 (43,8%) ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $40,7 \pm 7,5$  έτη και των μαρτύρων  $58,0 \pm 17,7$  έτη. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη αναφέρονται στον **Πίνακα 2**.

#### **ARMS2rs10490924**

Όπως απεικονίζεται στον **Πίνακα 3** που αναφέρεται στον πολυμορφισμό rs10490924 του γονιδίου ARMS2 δεν εμφανίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των γονοτύπων GG και TT ενώ η συχνότητα εμφάνισης του γονοτύπου GT βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου και να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της KOX (OR: 2.41, 95%CI:1.17-4.98,  $p=0.02$ ). Το αλληλίο T βρέθηκε επίσης να αποτελεί στατιστικά σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της KOX (OR: 2.56, 95%CI:1.45-4.52,  $p=0.0015$ ). Αξίζει να σημειωθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης του γονοτύπου TT έδειξε μια τάση συσχέτισης με την KOX ως παράγοντας κινδύνου (OR: 3.89, 95%CI:0.74-20.36,  $p=0.12$ ) αλλά δεν έπιασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της μελέτης  $p<0,05$ .

**Πίνακας 3: Κατανομή γονοτύπων και αλληλίων του πολυμορφισμού rs10490924 του γονιδίου ARMS2 στις ομάδες ασθενών και μαρτύρων.**

Γονότυπος	Μάρτυρες (n=137)	Ασθενείς (n=48)	P;OR (95% CI)
<b>ARMS2rs10490924</b>			
GG	105	27	1.00 (reference)
GT	29	18	<b>0.02</b> ; 2.41 (1.17-4.98)
TT	3	3	0.12; 3.89 (0.74-20.36)
<b>Αλληλίο</b>			
G	239	72	1.00 (reference)
T	35	24	<b>0.0015</b> ; 2.56 (1.45-4.52)



### NR3C2rs2070951

Όσον αφορά τον πολυμορφισμό rs2070951 του γονιδίου NR3C2 εμφανίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των γονοτύπων GC και CC όπως επίσης και στο αλληλίο C μεταξύ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Πιο συγκεκριμένα τόσο ο γονότυπος GC (OR=8.28, 95%CI:3,62-18,93, p<0,0001) όσο και ο γονότυπος CC (OR=13.97, 95%CI:3,91-49,95, p<0,0001) βρέθηκαν να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ. Επίσης και το αλληλίο C βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ (OR=7.15, 95%CI:3,96-12,92, p<0,0001). Ο γονότυπος GG και το αλληλίο G δεν βρέθηκαν να συσχετίζονται με την ΚΟΧ. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης του πολυμορφισμού NR3C2rs2070951 φαίνονται στον **Πίνακα 4**.

**Πίνακας 4: Κατανομή γονοτύπων και αλληλίων του πολυμορφισμού rs2070951 του γονιδίου NR3C2 στις ομάδες ασθενών και μαρτύρων.**

Γονότυπος	Μάρτυρες (n=137)	Ασθενείς (n=48)	P;OR (95% CI)
<b>NR3C2 rs2070951</b>			
GG	118	19	1.00(reference)
GC	15	20	<0.0001;8.28(3.62-18.93)
CC	4	9	<0.0001;13.97(3.91-49.95)
<b>Αλληλία</b>			
G	251	58	1.00(reference)
C	23	38	<0.0001;7.15(3.96-12.92)

### NR3C2rs5522

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 5** σχετικά με τον πολυμορφισμό rs5522 του NR3C2 δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στη συχνότητα εμφάνισης των γονοτύπων AA, AG και GG όσο και στη συχνότητα εμφάνισης των αλληλίων A και G μεταξύ των πασχόντων και των υγιών μαρτύρων. Συνεπώς, δεν βρέθηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού rs5522 του γονιδίου NR3C2 με την ΚΟΧ.

**Πίνακας 5: Κατανομή γονοτύπων και αλληλίων του πολυμορφισμού rs5522 του γονιδίου NR3C2 στις ομάδες ασθενών και μαρτύρων.**

Γονότυπος	Μάρτυρες (n=137)	Ασθενείς (n=48)	P;OR (95% CI)
<b>NR3C2 rs5522</b>			
AA	103	38	1.00 (reference)
AG	27	8	0.67; 0.8 (0.34-1.92)
GG	7	2	1; 0.77 (1.54-3.89)
<b>Αλληλία</b>			
A	233	84	1.00 (reference)
G	41	12	0.61; 0.81 (0.41-1.62)

Στον Πίνακα 6 συγκεντρώνονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης όλων των πολυμορφισμών (rs10490924 του ARMS2, rs2070951 και rs5522 του NR3C2) που ελέγχθηκαν στη μελέτη μας.

**Πίνακας 6: Κατανομή γονοτύπων και αλληλίων των πολυμορφισμών ARMS2rs10490924, NR3C2rs2070951 και NR3C2rs552 στις ομάδες ασθενών και μαρτύρων.**

Γονότυπος	Μάρτυρες (n=137)	Ασθενείς (n=48)	P;OR (95% CI)
<b>ARMS2rs10490924</b>			
GG	105	27	1.00 (reference)
GT	29	18	<b>0.02</b> ; 2.41 (1.17-4.98)
TT	3	3	0.12; 3.89 (0.74-20.36)
<b>Αλληλία</b>			
G	239	72	1.00 (reference)
T	35	24	<b>0.0015</b> ; 2.56 (1.45-4.52)
<b>NR3C2rs2070951</b>			
GG	118	19	1.00 (reference)
GC	15	20	<b>&lt;0.0001</b> ; 8.28 (3.62-18.93)
CC	4	9	<b>&lt;0.0001</b> ; 13.97 (3.91-49.95)
<b>Αλληλία</b>			
G	251	58	1.00 (reference)
C	23	38	<b>&lt;0.0001</b> ; 7.15 (3.96-12.92)
<b>NR3C2rs5522</b>			
AA	103	38	1.00 (reference)
AG	27	8	0.67; 0.8 (0.34-1.92)
GG	7	2	1; 0.77 (1.54-3.89)
<b>Αλληλία</b>			
A	233	84	1.00 (reference)
G	41	12	0.61; 0.81 (0.41-1.62)

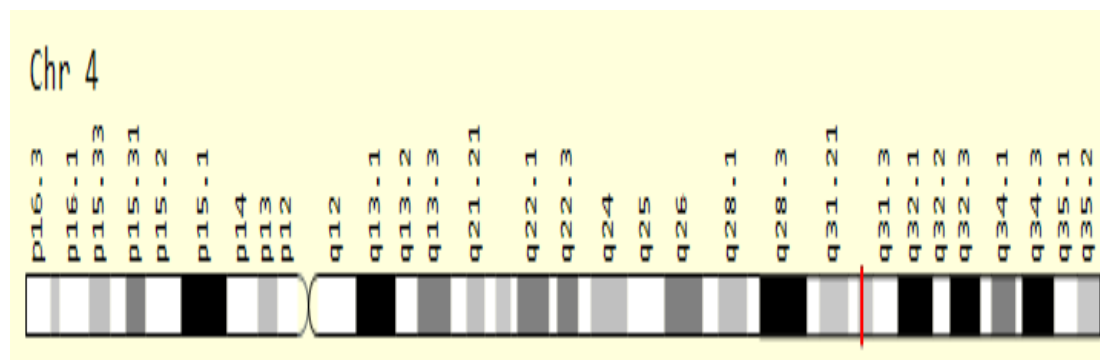
## 4. Συζήτηση

Η ΚΟΧ είναι μια μη γνωστή αιτιολογίας πάθηση του αμφιβληστροειδούς που μπορεί να προκαλέσει σημαντική επίπτωση στην όραση του ασθενή. [3,5,8,11] Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι σε μεγάλο βαθμό μη καθορισμένη όμως πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι υπάρχει γενετικό υπόβαθρο στην εκδήλωση της νόσου. [5,6,7,14,15,16] Το γονίδιο που έχει μελετηθεί περισσότερο στην ΚΟΧ είναι το *CFH* αλλά συσχετίσεις έχουν βρεθεί και με πλήθος άλλων γονιδίων. [6] Μεταξύ των γονιδίων που έχουν μελετηθεί για πιθανή συσχέτιση με την ΚΟΧ είναι οι πολυμορφισμοί rs2070951 και rs5522 του γονιδίου *NR3C2* και ο πολυμορφισμός rs10490924 του *ARMS2* γονιδίου. [136,155] Οι van Dijk et al (2017) πραγματοποίησαν μια μελέτη με 336 ασθενείς με χρόνια ΚΟΧ που στρατολογήθηκαν από τρία πανεπιστημιακά νοσοκομεία (δύο ολλανδικά με 306 ασθενείς και ένα γερμανικό με 30 ασθενείς) και 1314 μάρτυρες από την ευρωπαϊκή γενετική βάση δεδομένων (<http://www.eugenda.org>) ως ομάδα ελέγχου όπου μεταξύ άλλων μελέτησαν την πιθανή συσχέτιση των πολυμορφισμών rs5522 και rs2070951 του γονιδίου *NR3C2* με την εκδήλωση της χρόνιας ΚΟΧ. [155] Ο πολυμορφισμός rs2070951 βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την εκδήλωση της χρόνιας ΚΟΧ (A:C/G, OR=1.29, CI:1.08-1.53, p=0.004) ενώ ο πολυμορφισμός rs5522 δεν βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη χρόνια ΚΟΧ (A:A/G, OR=1.08, CI:0.83-1.38, p=0.57) [155] Οι de Jong et al (2015) ερεύνησαν μεταξύ άλλων τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs10490924 του γονιδίου *ARMS2* σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που στρατολόγησε 292 ασθενείς με χρόνια ΚΟΧ από το οφθαλμολογικό τμήμα του πανεπιστημιακού νοσοκομείου του Radboud (Ολλανδία) και 1311 μάρτυρες (177 από το πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Radboud και 1134 από την Eugenda). [136] Στη μελέτη αυτή, ο πολυμορφισμός rs10490924 βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά ως προστατευτικός παράγοντας για την εκδήλωση της χρόνιας ΚΟΧ (A:G/T, OR=0.64, CI:0.49-0.85, p=0.002). [136]

Είναι γνωστό ότι μεταξύ πληθυσμών διαφορετικής εθνικής προέλευσης υπάρχουν γενετικές διαφορές που επηρεάζουν την ευαισθησία στην εκδήλωση κάποιων παθήσεων. [158] Για το λόγο αυτό αποφασίσαμε να μελετήσουμε τη συσχέτιση των πολυμορφισμών rs2070951 και rs5522 του γονιδίου *NR3C2* όπως και του πολυμορφισμού rs10490924 του γονιδίου *ARMS2* με την ΚΟΧ για πρώτη φορά σε ελληνικό πληθυσμό.

Όσον αφορά τους πολυμορφισμούς του γονιδίου *NR3C2* που μελετήθηκαν στον ελληνικό πληθυσμό τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι το SNP rs2070951 είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ (A:G/C, OR=8.28, 95%CI:3,62-18,93,  $p<0,0001$  και A:C/C, OR=13.97, 95%CI:3.91-49.95,  $p<0,0001$ ) ενώ το SNP rs5522 δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με την ΚΟΧ. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των van Dijk et al (2017) που επίσης βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού rs2070951 ως παράγοντας κινδύνου για την ΚΟΧ και μη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs5522 με την ΚΟΧ. [155] Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού rs5522 με την οξεία ΚΟΧ βρέθηκε και στη μελέτη των Kiraly et al (2022) σε σλοβένικο πληθυσμό. [137] Παρόλο, όμως, που υπάρχει συμφωνία στα αποτελέσματα της μελέτης μας με την ολλανδική μελέτη, τα αποτελέσματά μας έδειξαν σαφώς υψηλότερη συσχέτιση και η συσχέτιση αυτή αφορούσε διαφορετικούς γονότυπους. Συγκεκριμένα, η μελέτη των van Dijk et al (2017) έδειξε OR=1.29 για τον γονότυπο CG ενώ η δική μας μελέτη είχε OR=8.28 για τον γονότυπο GC και OR=13.97 για τον γονότυπο CC. [155] Αυτές οι διαφορές μπορεί να οφείλονται στις γενετικές διαφοροποιήσεις λόγω των διαφορετικών εθνικών πληθυσμών που ελέγχθηκαν στις δύο μελέτες. [155,158] Οι Mohabati et al (2019) πραγματοποίησαν μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε πληθυσμό της δυτικής Ευρώπης που συμμετείχαν 135 ασθενείς με οξεία ΚΟΧ από τρία πανεπιστημιακά νοσοκομεία (δύο ολλανδικά και ένα γερμανικό) και μεταξύ άλλων μελέτησαν και τον πολυμορφισμό rs2070951 του *NR3C2* γονιδίου. [139] Αρχικά βρέθηκε από τους ερευνητές μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση του rs2070951 με την οξεία ΚΟΧ η οποία όμως χάθηκε μετά τη στατιστική διόρθωση που έγινε λόγω της πραγματοποίησης πολλαπλών ελέγχων (9 συνολικά πολυμορφισμοί ελέγχθηκαν σε αυτή τη μελέτη). [139] Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στη μελέτη αυτή ορίστηκε το  $p<0.0056$ . [139] Παρόλο που δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ο πολυμορφισμός rs2070951 με την οξεία ΚΟΧ στη μελέτη αυτή, υπήρχε, όμως, μια τάση συσχέτισης του πολυμορφισμού αυτού με την ΚΟΧ (OR:1.33, CI:1.03-1.71,  $p=0.0287$ ). [139] Οι συγγραφείς της μελέτης πρότειναν να πραγματοποιηθούν μεγαλύτερες μελέτες αξιολόγησης της συσχέτισης του SNP rs2070951 του γονιδίου *NR3C2* με την οξεία ΚΟΧ ώστε να ξεκαθαριστεί αν η μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού αυτού με την οξεία ΚΟΧ οφείλεται στην έλλειψη στατιστικής ισχύς της μελέτης ή καταδεικνύει μια πραγματική διαφορά στην γενετική ευαισθησία των ασθενών με οξεία και χρόνια ΚΟΧ. [139]

Το γονίδιο *NR3C2* (OMIM 600983) κωδικοποιεί τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (Mineralocorticoid Receptor-MR). [159] Αποτελείται από 10 εξόνια (exons) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4 (4q31). [159]



**Εικόνα 11. Θέση του γονιδίου *NR3C2* στο χρωμόσωμα 4 (κόκκινη γραμμή)**  
[www.genecards.org]

Η παρουσία διαφορετικών εκκινήτων (promoters) στο *NR3C2* γονίδιο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι μπορεί να έχουμε ποικίλη έκφραση του γονιδίου ανάλογα με τον ιστό που βρίσκεται. [159] Έχει βρεθεί ότι ο MR εκφράζεται τόσο στον νευροαμφιβληστροειδή όσο και στον χοριοειδή. [64] Τόσο τα γλυκοκορτικοειδή όσο και η αλδοστερόνη εμφανίζουν ισχυρή συγγένεια με τον MR υποδοχέα και τον ενεργοποιούν. [64,159] Οι Zhao et al (2012) χορήγησαν ενδοϋαλοειδικά σε αρουραίους το γλυκοκορτικοειδές κορτικοστερόνη σε υψηλή δόση (10μM δόση) και το αλατοκορτικοειδές αλδοστερόνη (20nM δόση) για να μελετήσουν τα αποτελέσματα της χορήγησης αυτών των ουσιών. [64] Η χορήγηση της κορτικοστερόνης (υψηλή δόση) οδήγησε σε πάχυνση του χοριοειδούς η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί είτε στην ενεργοποίηση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών είτε στην ενεργοποίηση του MR υποδοχέα είτε σε συνδυασμένο αποτέλεσμα της ενεργοποίησης και των δύο υποδοχέων. [64] Για να εξειδικεύσουν την επίδραση του MR υποδοχέα στην πάχυνση του χοριοειδούς χορήγησαν και αλδοστερόνη που είναι κλασικός ενεργοποιητής του υποδοχέα αυτού. [64] Παρατήρησαν ότι η ενδοϋαλοειδική χορήγηση αλδοστερόνης οδήγησε 24 ώρες μετά σε διάταση των χοριοτριχοειδών και των μεγαλύτερων αγγείων του χοριοειδούς και έτσι σε πάχυνση του χοριοειδούς ενώ δεν παρατηρήθηκε διάταση των αγγείων του έσω αμφιβληστροειδούς. [64] Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η αλδοστερόνη φαίνεται να δρα εξειδικευμένα στα χοριοειδικά αγγεία και όχι στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς. [64] Η χρησιμοποίηση χαμηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών (100nM δόση) δεν ενεργοποιεί σε μεγάλο βαθμό τον MR υποδοχέα και δεν οδηγεί σε πάχυνση του χοριοειδούς. [64]

Κατά συνέπεια φαίνεται, βάσει της μελέτης των Zhao et al (2012), ότι η ενεργοποίηση του MR υποδοχέα είτε από την αλδοστερόνη είτε από υψηλές δόσεις κορτικοστερόνης προκαλεί διάταση του χοριοειδικού δικτύου. [64] Στη μελέτη αυτή οι Zhao et al (2012) έδειξαν ότι η αλδοστερόνη ρυθμίζει προς τα πάνω (upregulate) τον ενδοθηλιακό αγγειοδιασταλτικό εξαρτώμενο από το ασβέστιο κανάλι καλίου KCa2.3 (endothelial vasodilatory calcium dependant potassium channel) το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την διάταση των αγγείων και τη διαρροή από αυτά. [64] Η ενεργοποίηση του MR υποδοχέα από την αλδοστερόνη είναι γνωστό ότι τροποποιεί (modulate) την έκφραση ιοντικών καναλιών και σε άλλους ιστούς. [64] Ιοντικά κανάλια KCa2.3 βρέθηκαν μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα των χοριοειδικών αγγείων. [64] Η αυξημένη δραστηριότητα του KCa2.3 μπορεί να είναι ένας μηχανισμός που εξηγεί τη διάταση των χοριοειδικών αγγείων που προκαλείται από την ενδοϋαλοειδική χορήγηση αλδοστερόνης στους αρουραίους. [64]

Η πάχυνση του χοριοειδούς και η διάταση των χοριοειδικών αγγείων θεωρούνται ότι συσχετίζονται με την KOX. [38,47,50,51] Στο πειραματικό μοντέλο των Zhao et al (2012) παρατηρήθηκε ότι η άπαξ χορήγηση αλδοστερόνης ενδοϋαλοειδικά παρόλο που προκαλεί διάταση των χοριοειδικών αγγείων και διαρροή από αυτά δεν οδήγησε σε αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς. [64] Όμως, η χορήγηση τριών δόσεων συνολικά αλδοστερόνης ενδοϋαλοειδικά (χορηγούμενες κάθε δεύτερη μέρα) οδήγησε σε αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς στους αρουραίους (rat). [64] Βασισμένοι στα αποτελέσματά τους για την πιθανή σημασία του MR υποδοχέα στην παθολογία της KOX χορήγησαν σε τέσσερις ασθενείς με KOX τον ανταγωνιστή του MR υποδοχέα επλερενόνη (eplerenone). [64] Και οι τέσσερις ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση με τη χρήση της επλερενόνης και οι συγγραφείς πρότειναν τη διενέργεια κλινικών μελετών για να αξιολογηθεί αυτή η θεραπευτική προσέγγιση στην KOX. [64] Μικρές μελέτες που έγιναν κατόπιν για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης επλερενόνης στην KOX έδειξαν ότι πράγματι οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδών λειτουργούσαν θεραπευτικά στην αντιμετώπιση της KOX. [65,66,160] Όμως, παρά τα αρχικά καλά αποτελέσματα χορήγησης ανταγωνιστών αλατοκορτικοειδών στην αντιμετώπιση της KOX που παρατηρήθηκε σε πλήθος μικρών μελετών, μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών από διάφορα κέντρα (22 νοσοκομεία του Ηνωμένου Βασιλείου) έδειξε ότι η επλερενόνη δεν ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στη θεραπεία των ασθενών με KOX. [65,66,67,160] Συγκεκρι-

μένα, στη μελέτη αυτή (VICI trial) συμμετείχαν 114 ασθενείς με ΚΟΧ που διαρκούσε περισσότερο από τέσσερις μήνες σε έναν οφθαλμό οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1 προς 1 στην ομάδα της επλερενόνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. [67] Στην ομάδα της επλερενόνης χορηγήθηκαν 25mg του φαρμάκου για μία εβδομάδα και μετά 50mg καθημερινά για διάστημα έως 12 μήνες. [67] Το βασικό κλινικό σημείο (primary outcome) της μελέτης ήταν η καλύτερα διορθούμενη όραση στους δώδεκα μήνες. [67] Η επλερενόνη δεν ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου στη βελτίωση της οπτικής οξύτητας των ασθενών με χρόνια ΚΟΧ στο τέλος της μελέτης (12 μήνες). [67] Επίσης και σε δευτερογενή αποτελέσματα της μελέτης όπως η πλήρης υποχώρηση του υποαμφιβληστροειδικού υγρού δεν παρατηρήθηκε υπεροχή της ομάδας της επλερενόνης. [67] Η θεραπεία με την επλερενόνη ήταν ασφαλής μιας και δεν έδειξε να παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά δεν έδειξε να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της χρόνιας ΚΟΧ. [67] Οι συγγραφείς βασισμένοι στα αποτελέσματα της μελέτης τους πρότειναν ότι θα πρέπει να σταματήσει η χορήγηση της επλερενόνης για την αντιμετώπιση της ΚΟΧ. [67]

Επίσης, σε μια σχετικά πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση που αφορούσε τη χορήγηση αναστολέων αλατοκορτικοειδών στην ΚΟΧ οι Duan et al (2021) συμπέραναν ότι παρόλο που η χορήγηση των φαρμάκων αυτών είναι ασφαλής δεν έχουν αποτελεσματικότητα στην ΚΟΧ μιας και δεν βελτιώνουν την καλύτερα διορθούμενη οπτική οξύτητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στους 1, 3 και 6 μήνες θεραπείας. [161] Όμως στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι το υποαμφιβληστροειδικό υγρό είχε στατιστικά σημαντική μείωση στην ομάδα του φαρμάκου από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. [161]

Η υπέρταση έχει συσχετιστεί ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ. [8,79] Οι van leeuwen et al (2010) μελέτησαν τον πολυμορφισμό rs2070951 του γονιδίου *NR3C2* σε σχέση με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. [162] Τα αποτελέσματα τους έδειξαν ότι ο GG γονότυπος του πολυμορφισμού rs2070951 του γονιδίου *NR3C2* συσχετίζεται με αυξημένη ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και με αυξημένη αρτηριακή πίεση στους άνδρες. [162]

Τα κορτικοστεροειδή θεωρούνται ο πιο ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την ΚΟΧ και είναι γνωστό ότι μπορούν να ενεργοποιήσουν τον MR υποδοχέα και ίσως η δράση τους να μπορεί να αποδοθεί σε ένα βαθμό και σε αυτήν την ενεργοποίηση.

[13,60,64,163] Επίσης, η ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων από το στρες που είναι παράγοντας κινδύνου για την ΚΟΧ οδηγεί στην αύξηση της ενδογενούς κορτιζόλης (cortisol) η οποία μπορεί να ενεργοποιήσει τον MR υποδοχέα. [5,164,165,166] Ο υποδοχέας των αλατοκορτικοειδών (MR υποδοχέας) εκτός από τον χοριοειδή ανευρίσκεται στο ΜΕ και σε διάφορα κύτταρα του νευροαμφιβληστροειδούς. [64] Σε κάποιους ασθενείς με χρόνια ΚΟΧ παρατηρείται ενδοαμφιβληστροειδικό υγρό το οποίο μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές της ρύθμισης της ομοιόστασης (homeostasis) του νερού που προκαλείται από δυσλειτουργία του MR υποδοχέα των κυττάρων του Müller. [5,164,167,168] Απλότυποι του MR υποδοχέα μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργική ικανότητα του ΜΕ να απομακρύνει το υποαμφιβληστροειδικό υγρό στα τριχοειδή αγγεία του χοριοειδούς. [169]

Απλότυποι των πολυμορφισμών rs2070951 και rs5522 του *NR3C2* έχουν βρεθεί ότι αυξάνουν την ευαισθησία στο στρες που είναι παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ. [8,78,79,170]

Συνεπώς, παρατηρείται ότι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την ΚΟΧ όπως η υπέρταση και το στρες φαίνεται να έχουν ως κοινό μηχανισμό τη δράση τους στον MR υποδοχέα ο οποίος κωδικοποιείται από το *NR3C2* γονίδιο.

Όσον αφορά τον πολυμορφισμό rs10490924 του γονιδίου *ARMS2* που μελετήθηκε, βρέθηκε ότι συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ΚΟΧ ως παράγοντας κινδύνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έρχονται σε αντίθεση με τη μελέτη των de Jong et al (2015) που βρήκαν ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας για την ΚΟΧ. [136] Συγκεκριμένα, η μελέτη μας στον ελληνικό πληθυσμό έδειξε ότι ο γονότυπος GT συσχετίζεται ως παράγοντας κινδύνου με την ΚΟΧ (OR: 2.41, 95%CI:1.17-4.98, p=0.02) ενώ στη μελέτη των de Jong et al (2015) ο γονότυπος GT βρέθηκε να λειτουργεί προστατευτικά στην ΚΟΧ (OR: 0.64, 95%CI:0.49-0.85, p=0.002). [136] Μια σημαντική διαφορά της μελέτης μας με την μελέτη των de Jong et al (2015) είναι ότι εμείς είχαμε μεικτό πληθυσμό ασθενών με ΚΟΧ που περιελάμβανε 29 ασθενείς με οξεία και 19 ασθενείς με χρόνια ΚΟΧ ενώ στην ολλανδική μελέτη των de Jong et al συμμετείχαν μόνο ασθενείς με χρόνια ΚΟΧ. [136] Σε μια μελέτη σε ασθενείς με οξεία ΚΟΧ από τους Mohabati et al (2019) δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της οξείας ΚΟΧ και του γονότυπου GT του rs10490924 SNP του γονιδίου *ARMS2* (OR: 0.76, 95%CI:0.54-1.07, P=0.111). [139] Επίσης, μια μελέτη σε κινέζικο πληθυσμό δεν βρήκε στατιστικά σημαντική





Το γονίδιο αυτό ανευρίσκεται μόνο στα πρωτεύοντα θηλαστικά και αποτελείται από δύο εξόνια τα οποία κωδικοποιούν μια μικρή πρωτεΐνη (12kDa) που αποτελείται από 107 αμινοξέα. [147,171,172] Ο πολυμορφισμός rs10490924 του πρώτου εξονίου του *ARMS2* γονιδίου οδηγεί στην αλλαγή της αλανίνης (alanine) σε σερίνη (serine) στο κωδόνιο 69 (A69S). [147,172,173] Αρχικά, μελέτες είχαν δείξει ότι η πρωτεΐνη *ARMS2* ανευρίσκεται και έχει δράση στα μιτοχόνδρια. [174,175] Οι Wang et al αμφισβήτησαν ότι η *ARMS2* πρωτεΐνη βρίσκεται στα μιτοχόνδρια και υποστήριξαν ότι, κυρίως, ανευρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. [176] Οι Kortvely et al βρήκαν ότι η *ARMS2* πρωτεΐνη είναι μια εκκρινόμενη πρωτεΐνη που αποτελεί συστατικό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (extracellular matrix). [147] Η *ARMS2* πρωτεΐνη αλληλεπιδρά με πλειάδα άλλων πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. [147] Είναι γνωστό ότι αρκετές πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με δυστροφίες της ωχράς. [147] Περισσότερο βρέθηκε στη μελέτη αυτή μια άμεση σύνδεση μεταξύ των πρωτεϊνών *ARMS2* και φιβουλίνη-6 (Fibulin-6) αλλά επίσης βρέθηκαν αλληλεπιδράσεις της *ARMS2* με πολλές άλλες πρωτεΐνες όπως με τις φιβουλίνη-1, *COL1A1*, *COL4A2* και τη φμπρονεκτίνη (fibronectin). [147] Οι πρωτεΐνες φιβουλίνη-1 και φιβουλίνη-6 ανευρίσκονται στο διάμεσο χώρο των τριχοειδικών πυλώνων του χοριοειδούς (intercapillary pillars of the choroid). [147] Στη μελέτη αυτή, επίσης, βρέθηκε ότι η *ARMS2* πρωτεΐνη βρίσκεται κατά κύριο λόγο στους χοριοειδικούς πυλώνες (choroid pillars) το οποίο είναι συμβατό με την ισχύουσα επικρατούσα άποψη ότι ο χοριοειδής χιτώνας εμπλέκεται κατά κύριο λόγο στην παθογένεια της ΚΟΧ. [5,7,147] Οι φιβουλίνες (Fibulins) συνδέονται με αρκετές πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης όπως η φμπρονεκτίνη, η τροποελαστίνη (tropoelastin) και οι πρωτεογλυκάνες που αποτελούν επίσης συστατικά της μεμβράνης του Bruch. [147] Οι πρωτεΐνες αυτές θεωρείται ότι συσχετίζονται με τη δομή και τη σταθερότητα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και ρυθμίζουν την αγγειογένεση και την ινωδογένεση. [147] Η πρωτεΐνη *COL1A1* είναι συστατικό του κολλαγόνου τύπου I που είναι βασικό συστατικό της κολλαγονικής στοιβάδας της μεμβράνης του Bruch ενώ η πρωτεΐνη *COL4A2* είναι συστατικό του κολλαγόνου τύπου IV που είναι βασικό συστατικό της βασικής μεμβράνης των χοριοτριχοειδών. [147] Οι διαταραχές της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στο επίπεδο του χοριοειδούς ή/και στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυξημένη ευαισθησία για αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς και πιθανόν έτσι να εξηγείται η συσχέτιση της δράσης της *ARMS2* πρωτεΐνης με την ΚΟΧ. [136]

Οι Micklisch et al (2017) σε μια μελέτη σχετιζόμενη με την ΗΕΩ έδειξαν ότι το γονίδιο *ARMS2* εκφράζεται και στα μονοκύτταρα και στα κύτταρα μικρογλοίας του ανθρώπινου αμφιβληστροειδή. [177] Η έκφραση του γονιδίου *ARMS2* αυξάνεται (upregulated) στα μονοκύτταρα σε περίπτωση οξειδωτικού στρες. [177] Η μελέτη αυτή έδειξε, επίσης, ότι η πρωτεΐνη *ARMS2* συνδέεται με νεκρά και αποπτωτικά κύτταρα στον ανθρώπινο οργανισμό και με τη σύνδεση της προπερδίνης γίνεται ενεργοποίηση του συμπληρώματος. [177] Συνεπώς, το *ARMS2* γονίδιο λειτουργεί ως ενεργοποιητής του συμπληρώματος. [177] Το σύμπλεγμα *ARMS2* πρωτεΐνης και προπερδίνης ενισχύει τη δημιουργία της C3 κονβερτάσης η οποία μεσολαβεί στην οξονοποίηση του C3b. [177] Η σήμανση των κυττάρων με κατετμημένα κομμάτια του C3 συντελεί στην απομάκρυνση των αποβλήτων (debris) του μεταβολισμού. [177]

Η *ARMS2* πρωτεΐνη απουσίαζε από τα κύτταρα μικρογλοίας και από τα μονοκύτταρα ασθενών με ΗΕΩ που ήταν ομόζυγοι στον πολυμορφισμό rs10490924 του γονιδίου *ARMS2* ενώ σε ετεροζυγώτες του rs10490924 υπήρχε παρουσία της *ARMS2* πρωτεΐνης. [177] Το SNP rs10490924 του *ARMS2* γονιδίου έχει υψηλή συσχέτιση ως παράγοντας κινδύνου για την ΗΕΩ και οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η *ARMS2* πρωτεΐνη πιθανά εμπλέκεται στο διαμεσολαβούμενο από το συμπλήρωμα καθαρισμό των κυτταρικών αποβλήτων και η απουσία της πρωτεΐνης αυτής σε ασθενείς με ΗΕΩ που οφείλεται στην παρουσία γενετικών πολυμορφισμών όπως του rs10490924 οδηγεί προϊόντος του χρόνου, λόγω της εναπόθεσης πρωτεϊνών και λιπιδίων, στη δημιουργία των Drusens. [177]

Σε μια μελέτη των Yang et al (2014) χρησιμοποιήθηκαν επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (induce pluripotent stem cells-iPSC), που προμηθεύτηκαν από δωρεές ασθενών με τελικού σταδίου ΗΕΩ, τα οποία διαφοροποιήθηκαν σε ME. [178] Στη μελέτη αυτή, οι ερευνητές έδειξαν ότι ο πολυμορφισμός rs10490924 του *ARMS2* γονιδίου μειώνει τη δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της δισμουτάσης 2 (SOD2) στο ME η οποία προστατεύει τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες. [178] Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η μειωμένη αντιοξειδωτική δράση του ME το καθιστά περισσότερο ευάλωτο στις βλάβες του οξειδωτικού στρες και μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων όπως η ΗΕΩ. [178] Όπως ήδη έχουμε αναφέρει, το μελάγχρον επιθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο και στην παθοφυσιολογία της ΚΟΧ. [7, 54] Οι συγγραφείς πρότειναν ότι θεραπευτικές στρατηγικές που θα αυξάνουν τη δράση της SOD2 θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια παρέμβαση απέναντι στη δράση πολυμορ-

φισμών που μειώνουν τη δραστηριότητα της και αυξάνουν έτσι τον κίνδυνο για την ανάπτυξη της ΗΕΩ. [178]

Αλλαγές στα επίπεδα των πρωτεϊνών του συμπληρώματος έχουν συσχετισθεί με το *ARMS2* γονίδιο. [179,180] Οι Zeng et al (2013) μελέτησαν τη συσχέτιση του *ARMS2* γονιδίου με τους προφλεγμονώδεις μεσολαβητές C3,C5, IL-6, IL-8 και TNF-a. [181] Με τη χρήση της τεχνικής της παρεμβολής RNA (RNA-interference), χρησιμοποίησαν siRNA για να αναστείλουν (Knock down) το mRNA του *ARMS2* γονιδίου και είδαν ότι η παρεμβολή αυτή μείωσε τα επίπεδα των προφλεγμονωδών μεσολαβητών που μελετήθηκαν. [181] Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η μελέτη τους υποστηρίζει την άποψη ότι πολυμορφισμοί του *ARMS2* γονιδίου που αυξάνουν τον κίνδυνο για την ΗΕΩ, σχετίζονται εμμέσως ή αμέσως με την επίδραση που έχουν στα επίπεδα των προφλεγμονωδών μεσολαβητών. [181]

Όσον αφορά τους περιορισμούς της μελέτης μας, συγκαταλέγεται ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων δεν ήταν μεγάλος (48 ασθενείς και 137 μάρτυρες) το οποίο δεν επέτρεψε να πραγματοποιηθεί και ανάλυση ανάλογα με το φύλο των συμμετεχόντων. Επίσης, λόγω του σχετικά μικρού πληθυσμού της μελέτης μας δεν ήταν δυνατό να πραγματοποιηθεί ανάλυση των αποτελεσμάτων βάσει του τύπου της ΚΟΧ (οξεία-χρόνια). Όμως, μελέτες που έχουν συγκρίνει τη συσχέτιση πολυμορφισμών μεταξύ της οξείας και της χρόνιας ΚΟΧ έδειξαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της οξείας και της χρόνιας ΚΟΧ. [135,139,140] Φαίνεται δηλαδή ότι οι δύο αυτές μορφές της ΚΟΧ, πιθανότατα, δεν διαφέρουν ως προς το γενετικό τους υπόβαθρο. [139,140] Η σχετικά χαμηλή επίπτωση της ΚΟΧ στον πληθυσμό (9,9 στις 100.000 στους άνδρες και 1,7 στις 100.000 στις γυναίκες) καθιστά δύσκολη τη συγκεντρωση μεγάλου αριθμού ασθενών. [2] Η αναλογία ανδρών-γυναικών στη μελέτη μας ήταν 3:1 που είναι συμβατή με τα επιδημιολογικά δεδομένα της ΚΟΧ. [2,96,97] Παρόλο όμως του όχι τόσο μεγάλου αριθμού ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη μας, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις των πολυμορφισμών που ελέγχθηκαν με την ΚΟΧ στον ελληνικό πληθυσμό.

## 5. Συμπεράσματα

Η μελέτη μας επιβεβαίωσε τη συσχέτιση πολυμορφισμών των γονιδίων *NR3C2* και *ARMS2* με την ΚΟΧ για πρώτη φορά σε ελληνικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματά της δείχνουν ότι διαταραχές στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του χοριοειδούς και του μελάγχρου επιθηλίου (*ARMS2* γονίδιο) και διαταραχές στην ενεργοποίηση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (*NR3C2* γονίδιο) μπορεί να συσχετίζονται με την παθοφυσιολογία της νόσου.

Η ΚΟΧ είναι μια πολυπαραγοντική νοσολογική οντότητα με γενετικό υπόβαθρο το οποίο δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένο. [5,6,38] Πλήθος γονιδίων έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση της ΚΟΧ και η συσχέτιση των γονιδίων αυτών με τις κλινικές μορφές της νόσου θα βοηθήσει να κατανοήσουμε καλύτερα την παθοφυσιολογία της νόσου. [5,38] Η εξατομικευμένη προσέγγιση στην ΚΟΧ που θα βασίζεται σε λεπτομερή ανάλυση του φαινοτύπου και του γονοτύπου του κάθε ασθενή, θα μπορέσει να οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που θα είναι αποτελεσματικές για κάθε ασθενή βάσει των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του. Έτσι για παράδειγμα, μπορεί να βρεθεί βάσει της γονοτυπικής ανάλυσης υποομάδα ασθενών που θα ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία με τους ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδών οι οποίοι δεν φαίνεται να έχουν θεραπευτικό αποτέλεσμα για το σύνολο των ασθενών με ΚΟΧ. [67] Μελλοντικά, με την καλύτερη κατανόηση των φαινοτύπων της ΚΟΧ, των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην πάθηση και του γενετικού υποβάθρου της νόσου θα υπάρξει η δυνατότητα να αναπτυχθούν καινοτόμες και εξατομικευμένες θεραπείες που θα αντιμετωπίζουν πιο αποτελεσματικά τη νόσο με συνέπεια τη μείωση των ασθενών με σημαντική απώλεια όρασης από την πάθηση αυτή. [182]

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Κεντρική Ορώδης Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧ) είναι μια μη γνωστή αιτιολογίας πάθηση που προκαλεί διαταραχές της κεντρικής όρασης λόγω ορώδους αποκόλλησης του νευροαμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς. Διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί έχουν βρεθεί σε μελέτες να συσχετίζονται με την εκδήλωση της ΚΟΧ. Ανάμεσα στους πολυμορφισμούς που έχουν ελεγχθεί αν συσχετίζονται με την ΚΟΧ είναι ο πολυμορφισμός rs10490924 του γονιδίου *ARMS2* και οι πολυμορφισμοί rs2070951 και rs5522 του γονιδίου *NR3C2*. Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να ελεγχθεί, για πρώτη φορά σε ελληνικό πληθυσμό, η συσχέτιση των παραπάνω πολυμορφισμών (*ARMS2*rs10490924, *NR3C2*rs2070951 και *NR3C2*rs5522) με την ΚΟΧ. Στη μελέτη μας (μελέτη ασθενών-μαρτύρων), που πραγματοποιήθηκε στην Α΄ Πανεπιστημιακή οφθαλμολογική κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών συμμετείχαν 48 ασθενείς με ΚΟΧ και 137 μάρτυρες. Από την ανάλυση των γενετικών πολυμορφισμών που έγινε βρέθηκε ότι τόσο ο πολυμορφισμός rs10490924 του γονιδίου *ARMS2* όσο και ο πολυμορφισμός rs2070951 του γονιδίου *NR3C2* συσχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με την ΚΟΧ ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου. Ο πολυμορφισμός rs5522 του γονιδίου *NR3C2* δεν βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ΚΟΧ. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν, για πρώτη φορά σε ελληνικό πληθυσμό, ότι πολυμορφισμοί των γονιδίων *ARMS2* και *NR3C2* συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά ως παράγοντες κινδύνου με την ΚΟΧ και ενίσχυσαν την υπόθεση της συμμετοχής της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (*ARMS2* γονίδιο) και του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (*NR3C2* γονίδιο) στην παθογένεια της ΚΟΧ.

## SUMMARY

Central Serous Chorioretinopathy (CSCR) is a disease of unknown etiology which causes central vision disturbances due to macular serous detachment of the neurosensory retina. Several genetic polymorphisms have been found in studies to be associated with CSCR development. Among the polymorphisms that have been studied for possible association with CSCR are rs10490924 polymorphism of *ARMS2* gene, rs2070951 and rs5522 polymorphisms of *NR3C2* gene. The aim of our study was to investigate, for first time in a Greek population, the possible associations of the above mentioned polymorphisms (*ARMS2*rs10490924, *NR3C2*rs2070951 and *NR3C2*rs5522) with CSCR. In our study (case-control study), we recruited 48 CSCR patients and 137 controls from the First Department of Ophthalmology of the National and Kapodistrian University of Athens. After the analysis of our results, we found significant associations of both *ARMS2*rs10490924 and *NR3C2*rs2070951 polymorphism. Both of them were found to increase risk for CSCR. Rs5522 of *NR3C2* gene polymorphism was not found to be significantly associated with CSCR. Our results showed, for first time in a well-defined Greek cohort, that polymorphisms of *ARMS2* and *NR3C2* genes were significantly associated with risk of CSCR and our results support the involvement of extracellular matrix (*ARMS2* gene) and mineralcorticoid receptor (*NR3C2* gene) in the pathogenesis of CSCR.

## ABSTRACTS

1. **Giannopoulos K, Gazouli M, Chatzistefanou K, Bakouli A, Moschos MM. The Genetic Background of Central Serous Chorioretinopathy: A Review on Central Serous Chorioretinopathy Genes. *J Genomics*. 2021;9:10-19. Published 2021 Jan 1. doi:10.7150/jgen.55545**

### **Abstract**

Central serous chorioretinopathy is characterized by neurosensory detachment of the central retina secondary to fluid leakage through the retinal pigment epithelium. Though it has an incidence of 9,9 per 100.000 in men and 1,7 per 100.000 in women, it is the fourth most common retinal disorder. Central serous chorioretinopathy patients present with blurred vision, central scotoma, metamorphopsia, micropsia and mild color discrimination. It is usually a self-limited disorder with nearly none or minimal visual impairment but in some patients the disease persists and may cause severe visual impairment. Central serous chorioretinopathy pathophysiology is not well understood. Choroid, retinal pigment epithelium and hormonal pathways seem to play important roles in central serous chorioretinopathy pathophysiology. Also, familial cases of the disease indicate that there is a genetic background. The identification of certain disease genes could lead to the development of better diagnostic and therapeutic approaches for central serous chorioretinopathy patients.

### **Περίληψη**

Η κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια χαρακτηρίζεται από την αποκόλληση του νευροαμφιβληστροειδούς στην κεντρική περιοχή του οπισθίου πόλου που οφείλεται στη διαρροή υγρού από το μελάγχρουν επιθήλιο. Παρόλο που η επίπτωση της πάθησης είναι 9,9 στις 100.000 στους άνδρες και 1,7 στις 100.000 στις γυναίκες, αποτελεί την τέταρτη πιο συχνή πάθηση του αμφιβληστροειδούς. Οι ασθενείς με κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια παρουσιάζουν θολή όραση, κεντρικό σκότωμα, μεταμορφοψία, μικροψία, και ήπιες διαταραχές χρωμάτων. Συνήθως πρόκειται για μια αυτοπεριοριζόμενη πάθηση με ελάχιστες ή καθόλου επιπτώσεις στην όραση όμως σε κάποιους ασθενείς η πάθηση επιμένει και μπορεί να προκαλέσει σημαντικές διαταραχές στην όραση. Η παθοφυσιολογία της κεντρικής ορώδους χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας δεν είναι αποσαφηνισμένη.



Ο χοριοειδής, το μελάγχρουν επιθήλιο και ορμονικές οδοί φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κεντρικής ορώδους χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας. Επίσης, πολλαπλά περιστατικά με κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια σε οικογένειες δείχνουν ότι υπάρχει μια γενετική προδιάθεση στην εκδήλωση της νόσου. Η ταυτοποίηση γονιδίων που συσχετίζονται με την πάθηση αυτή θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις για τους ασθενείς με κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια.

2. **Giannopoulos, K., Gazouli, M., Chatzistefanou, K., Gouliopoulos, N., Lavaris, A., Bakouli, A., & Moschos, M. M. (2023). Associations of *ARMS2* and *NR3C2* genes polymorphisms with central serous chorioretinopathy in a Greek population. *European journal of ophthalmology*, 33(5), 1860–1866. <https://doi.org/10.1177/11206721231155043>**

### **Abstract**

**Background:** Central serous chorioretinopathy (CSCR) is characterized by serous detachment of the central neurosensory retina and it is one of the most common retinal disorders. Various genetic polymorphisms have been associated with CSCR development.

**Methods:** The aim of our study was to investigate the potential association between *ARMS2* (rs10490924) and *NR3C2* (rs2070951 and rs5522) genes polymorphisms and CSCR development in a well-defined Greek cohort for the first time in literature. We enrolled, in our case-control study, 48 CSCR patients and 137 controls. The *ARMS2* (rs10490924) and *NR3C2* (rs2070951 and rs5522) genes polymorphisms were analysed using Polymerase Chain Reaction (PCR) assays.

**Results:** In our study, we found significant associations between *ARMS2*rs10490924 and *NR3C2*rs2070951 single nucleotide polymorphisms and CSCR development. Specifically, the GTrs10490924 genotype frequency of the *ARMS2* gene was found to be significantly associated with risk of CSCR and T allele of rs10490924*ARMS2* gene was also found to increase risk for CSCR. The genotype frequency GC and CC of rs2070951*NR3C2* gene were observed more frequently in CSCR patients than controls and C allele of rs2070951*NR3C2* gene was also observed more frequently in CSCR patients than controls. Rs5522 of

*NR3C2* gene polymorphism was not found to be significantly associated with CSCR.

**Conclusion:** Our findings showed, for the first time in a Greek population, that SNPs in the *ARMS2* and *NR3C2* genes are significantly associated with risk of CSCR. The results of this study support the involvement of extracellular matrix (*ARMS2* gene) and mineralocorticoid receptor (MR) in the pathogenesis of CSCR.

### **Περίληψη**

**Εισαγωγή:** Η Κεντρική Ορώδης Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧ) είναι από τις πιο συχνές παθήσεις του αμφιβληστροειδούς και χαρακτηρίζεται από την ορώδη αποκόλληση του κεντρικού νευροαμφιβληστροειδούς. Διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση της νόσου.

**Μέθοδος:** Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να διερευνηθεί, για πρώτη φορά σε ελληνικό πληθυσμό, η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών των γονιδίων *ARMS2* (rs10490924) and *NR3C2* (rs2070951 and rs5522) με την εκδήλωση της ΚΟΧ σε μία σαφώς καθορισμένη ελληνική πληθυσμιακή ομάδα. Στη μελέτη αυτή ασθενών-μαρτύρων συμμετείχαν 48 ασθενείς με ΚΟΧ και 137 μάρτυρες. Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων *ARMS2* (rs10490924) and *NR3C2* (rs2070951 and rs5522) αναλύθηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR).

**Αποτελέσματα:** Στη μελέτη μας βρήκαμε σημαντικές συσχετίσεις των πολυμορφισμών *ARMS2*rs10490924 και *NR3C2*rs2070951 με την εκδήλωση της ΚΟΧ. Συγκεκριμένα, η συχνότητα του γονοτύπου GTrs10490924 του γονιδίου *ARMS2* βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την αύξηση του κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ όπως, επίσης, το ίδιο βρέθηκε και για το αλληλίο T του πολυμορφισμού rs10490924 του γονιδίου *ARMS2*. Η συχνότητα των γονοτύπων GC και CC του πολυμορφισμού rs2070951*NR3C2* παρατηρήθηκε πιο συχνά στους ασθενείς με ΚΟΧ από τους μάρτυρες και το ίδιο συνέβη και με το αλληλίο C του πολυμορφισμού rs2070951 του γονιδίου *NR3C2*. Ο πολυμορφισμός rs5522 του γονιδίου *NR3C2* δεν βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την ΚΟΧ.

**Συμπεράσματα:** Για πρώτη φορά σε ελληνικό πληθυσμό, τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι πολυμορφισμοί των γονιδίων *ARMS2* και *NR3C2* σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση της ΚΟΧ. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας

υποστηρίζουν τη συμμετοχή του εξωκυτταρικού δικτύου (ARMS2 γονίδιο) και του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MR) στην παθογένεια της ΚΟΧ.

**3. Συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων ARMS2 (rs10490924) και NR3C2 (rs2070951 και rs5522) με την κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια σε ελληνικό πληθυσμό**

Γιαννόπουλος Κωνσταντίνος, Γαζούλη Μαρία, Χατζηστεφάνου Κλειώ, Γκουλιόπουλος Νικόλαος, Λάβαρης Αναστάσιος, Μπάκουλη Ανθή, Μόσχου Μ. Μαριλίτα  
Προφορική ανακοίνωση (Α.28) 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Υαλοειδούς-Αμφιβληστροειδούς, 26-28/01/2023, Αθήνα.

**Σκοπός:** Να διερευνηθεί η συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων ARMS2 (rs10490924) και NR3C2 (rs2070954 και rs5522) με την Κεντρική Ορώδη Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧ) σε ελληνικό πληθυσμό.

**Υλικό & Μέθοδος:** Στη μελέτη αυτή ασθενών-μαρτύρων συμμετείχαν 48 ασθενείς με ΚΟΧ και 137 υγιείς μάρτυρες στην ομάδα ελέγχου. Δείγμα αίματος λήφθηκε τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους υγιείς μάρτυρες για γενετική ανάλυση. Μετά την εξαγωγή του DNA από τα δείγματα αίματος ακολούθησε η ανάλυση των πολυμορφισμών με τη χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR).

**Αποτελέσματα:** Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ΚΟΧ τόσο του πολυμορφισμού rs10490924 του γονιδίου ARMS2 όσο και του πολυμορφισμού rs2070951 του γονιδίου NR3C2. Πιο συγκεκριμένα, ο γονότυπος GTrs10490924 του ARMS2 βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΟΧ (P:0,02, Odds Ratio (OR):2,41) και οι γονότυποι GC (P:<0.0001,OR:8,28) και CC (P:<0.0001,OR:13,97) του πολυμορφισμού rs2070951 του NR3C2 βρέθηκαν επίσης να αυξάνουν τον κίνδυνο για την εκδήλωση της ΚΟΧ. Ο πολυμορφισμός rs5522 του NR3C2 δεν βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ΚΟΧ.

**Συμπεράσματα:** Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν, για πρώτη φορά σε ελληνικό πληθυσμό, τη συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων ARMS2 και NR3C2 με την εκδήλωση της ΚΟΧ. Η παθοφυσιολογία της ΚΟΧ δεν είναι ξεκάθαρη αλλά φαίνεται ότι υπάρχει ένα γενετικό υπόβαθρο για την εκδήλωση της νόσου.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wang M, Munch IC, Hasler PW, et al. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2008; 86: 126-145.
2. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, et al. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology*. 2008; 115: 169–173.
3. Gemenetzi M, De Salvo G and Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye*. 2010; 24: 1743-1756.
4. Liew G, Quin G, Gillies M, et al. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013; 41: 201–214.
5. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015; 48: 82–118.
6. Giannopoulos K, Gazouli M, Chatzistefanou K, et al. The genetic background of central serous chorioretinopathy: a review on central serous chorioretinopathy genes. *J Genomics* 2021; 9: 10–19.
7. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, et al. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58: 103-126.
8. Tittl MK, Spaide RF, Wong D, et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128: 63–68.
9. Sahoo NK, Singh SR, Rajendran A, et al. Masqueraders of central serous chorioretinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2019; 64: 30-44.
10. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Digital indocyanine-green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112: 1057–1062.
11. Garg SJ, Maguire JJ, Regillo CD, et al. Central serous chorioretinopathy. In: Wajda B, Bagheri N, Calvo Ch, et al. *The Wills eye manual: Office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease*, 7th ed. Wolters Kluwer; 2017: 305-307.

12. van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Yzer S, et al. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res.* 2019; 73:100770.
13. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, et al. Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology.* 2004; 111: 244-249.
14. Weenink AC, Borsje RA, Oosterhuis JA. Familial chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica.* 2001; 215: 183-187.
15. van Dijk EHC, Schellevis RL, Breukink MB, et al. Familial central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2019; 39: 398-407.
16. Schellevis RL, van Dijk EHC, Breukink MB, et al. Exome sequencing in families with chronic central serous chorioretinopathy. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 7: e00576.
17. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG et al. The eye basic sciences basic sciences in practice, 2nd edition. W.B. Saunders; 2002: 15, 37-39, 45,48, 87-92.
18. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal anatomy and pathology. *Dev Ophthalmol* 2016; 55:7-17.
19. Bye LA, Modi NC, Stanford M. Basic sciences for ophthalmology, 1<sup>st</sup> edition. Oxford university press; 2013: 52-53, 55-56.
20. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit, 8<sup>th</sup> edition. Hodder Education Publishers; 1997: 454.
21. Vander JF, Gault JA. Ophthalmology Secrets in Color, 3<sup>rd</sup> edition. Mosby Elsevier; 2007:12.
22. Snell RS, Lemp MA. Clinical Anatomy of the Eye, 2<sup>nd</sup> edition. Blackwell Science; 1998: 177, 180, 185-186.
23. Στάγκος Ν.Τρ. Κλινική Οφθαλμολογία, 1<sup>η</sup> έκδοση. University Studio Press; 2002: 37,42-43.
24. Λαδάς Ι.Δ. Αγγειακές Παθήσεις Αμφιβληστροειδούς, 1<sup>η</sup> έκδοση. Π.Χ Πασχαλίδης; 2005: 2, 6-9.
25. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course Section 2, Fundamentals and Principles of Ophthalmology; 2009: 71-72, 78.
26. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course Section 12, Retina and Vitreous; 2019: 31, 40.

27. Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, et al. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;193(2):631-8.
28. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol* 1999;155(2):421-8.
29. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):144-168.
30. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, et al. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(6):2857-64.
31. Luty GA, Hasegawa T, Baba T, Grebe R, Bhutto I, McLeod DS. Development of the human choriocapillaris. *Eye (Lond)*. 2010;24(3):408-415.
32. Moreno TA, O'Connell RV, Chiu SJ, et al. Choroid development and feasibility of choroidal imaging in the preterm and term infants utilizing SD-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):4140-7.
33. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(6):622-47.
34. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21 Suppl 6:S3-S9.
35. MAUMENEE AE. MACULAR DISEASES: CLINICAL MANIFESTATIONS. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1965;69:605-613.
36. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol.* 1967;63(3):1-139.
37. Kazuhiko H, Yutaka H, Takashi T. Indocyanine green angiography of central serous chorioretinopathy. *Intern Ophthalmol* 1986; 9: 37-41.
38. Kaye R, Chandra S, Sheth J, Boon CJF, Sivaprasad S, Lotery A. Central serous chorioretinopathy: An update on risk factors, pathophysiology and imaging modalities. *Prog Retin Eye Res.* 2020;79:100865.
39. Hayashi K, Hasegawa Y, Tokoro T. Indocyanine green angiography of central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol.* 1986; 9: 37-41.

40. Okushiba U, Takeda M. Study of choroidal vascular lesions in central serous chorioretinopathy using indocyanine green angiography. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1997; 101: 74–82.
41. Spaide RF, Hall L, Haas A, et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 1996; 16: 203–213.
42. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*. 2003; 23: 288–298.
43. Uyama M, Matsunaga H, Matsubara T, et al. Indocyanine green angiography and pathophysiology of multifocal posterior pigment epitheliopathy. *Retina*. 1999; 19: 12–21.
44. Tittl M, Polska E, Kircher K, et al. Topical fundus pulsation measurement in patients with active central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121: 975–978.
45. Hayreh, S. S. 1990. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye (Lond)* 4 (Pt 2):273- 289.
46. Tittl M, Maar N, Polska E, et al. Choroidal hemodynamic changes during isometric exercise in patients with inactive central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 4717–4721.
47. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009; 29: 1469–1473.
48. Regatieri CV, Branchini L, Fujimoto JG, et al. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2012; 32: 865–876.
49. Kim SW, Oh J, Kwon SS, et al. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2011; 31: 1904–1911.
50. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, et al. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2019; 33: 14–33.
51. Lehmann, M., E. Bousquet, T. Beydoun, and F. Behar-Cohen. 2015. PACHYCHOROID: an inherited condition? *Retina* 35 (1):10-16.
52. Chen G, Tzekov R, Li W, et al. Subfoveal choroidal thickness in central serous chorioretinopathy: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(1):e0169152.



53. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, et al. Punctate hyperfluorescent spots associated with central serous chorioretinopathy as seen on indocyanine green angiography. *Retina* 2010;30(5):801-9.
54. Spitznas M. Pathogenesis of central serous retinopathy: a new working hypothesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1986;224(4):321-324.
55. Negi A, Marmor MF. Experimental serous retinal detachment and focal pigment epithelial damage. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(3):445-449.
56. Teussink MM, Breukink MB, van Grinsven MJ, et al. OCT Angiography Compared to Fluorescein and Indocyanine Green Angiography in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(9):5229-5237.
57. Gupta P, Gupta V, Dogra MR, Singh R, Gupta A. Morphological changes in the retinal pigment epithelium on spectral-domain OCT in the unaffected eyes with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*. 2010;30(2):175-181.
58. Ten Berge, J., E. H. C. van Dijk, M. W. J. Schreurs, J. Vermeer, C. J. F. Boon, and A. Rothova. 2018. Antiretinal antibodies in central serous chorioretinopathy: prevalence and clinical implications. *Acta Ophthalmol* 96 (1):56-62.
59. Chang, Y. S., S. F. Weng, C. Chang, J. J. Wang, J. Y. Wang, and R. L. Jan. 2015. Associations Between Topical Ophthalmic Corticosteroids and Central Serous Chorioretinopathy: A Taiwanese Population-Based Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56 (6):4083-4089.
60. Nicholson BP, Atchison E, Idris AA, Bakri SJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids: an update on evidence for association. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(1):1-8.
61. Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47:431–448.
62. Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J*. 2006; 27:413–426.
63. Yang S, Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004; 2:1–12.
64. Zhao M, Célérier I, Bousquet E, et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*. 2012; 122: 2672-2679.

65. Schwartz, R., Z. Habet-Wilner, M. R. Martinez, A. Nutman, D. Goldenberg, S. Cohen, S. Shulman, H. Guzner-Gur, A. Loewenstein, and M. Goldstein. 2017. Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy-a randomized controlled prospective study. *Acta Ophthalmol* 95 (7):e610-e618.
66. Rahimy, E., J. D. Pitcher, 3rd, J. Hsu, M. K. Adam, A. Shahlaee, W. A. Samara, J. F. Vander, R. S. Kaiser, A. Chiang, M. J. Spirn, and M. S. Fineman. 2018. A Randomized Double-Blind Placebo-Control Pilot Study of Eplerenone for the Treatment of Central Serous Chorioretinopathy (Ecselsior). *Retina* 38 (5):962-969.
67. Lotery, A., S. Sivaprasad, A. O'Connell, R. A. Harris, L. Culliford, L. Ellis, A. Cree, S. Madhusudhan, F. Behar-Cohen, U. Chakravarthy, T. Peto, C. A. Rogers, B. C. Reeves, and V. t. investigators. 2020. Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy in patients with active, previously untreated disease for more than 4 months (VICI): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 395 (10220):294-303.
68. Jain IS, Singh K. Maculopathy a corticosteroid side-effect. *J All India Ophthalmol Soc.* 1966;14(6):250-252.
69. Khairallah, M., R. Kahloun, and I. Tugal-Tutkun. 2012. Central serous chorioretinopathy, corticosteroids, and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 20 (2):76-85.
70. Giovansili I, Belange G, Affortit A. Cushing disease revealed by bilateral atypical central serous chorioretinopathy: case report. *Endocr Pract* 2013;19(5):e129-33.
71. Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(2):127-142.
72. Cousins, L, Lee A. Rigg, D Hollingsworth, Paul J. Meis, F Halberg, G W Brink and Samuel S. C. Yen. "Qualitative and quantitative assessment of the circadian rhythm of cortisol in pregnancy." *American journal of obstetrics and gynecology* 145 4 (1983): 411-6.
73. Tufan, H. A., B. Gencer, and A. T. Comez. 2013. Serum cortisol and testosterone levels in chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251 (3):677-680.
74. Nudleman, E., M. T. Witmer, S. Kiss, G. A. Williams, and J. D. Wolfe. 2014. Central Serous Chorioretinopathy in Patients Receiving Exogenous Testosterone Therapy. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases* 34 (10):2128-2132.

75. Ciloglu, E., F. Unal, and N. C. Dogan. 2018. The relationship between the central serous chorioretinopathy, choroidal thickness, and serum hormone levels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256 (6):1111-1116.
76. Ahad, M. A., C. N. Chua, and N. M. Evans. 2005. Central serous chorioretinopathy associated with testosterone therapy. *Eye* 20:503.
77. Zakir, S. M., M. Shukla, Z. U. Simi, J. Ahmad, and M. Sajid. 2009. Serum cortisol and testosterone levels in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol* 57 (6):419-422.
78. Yannuzzi LA. Type-a behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 1987;7(2):111-31.
79. Chatziralli, I., S. A. Kabanarou, E. Parikakis, A. Chatzirallis, T. Xirou, and P. Mitropoulos. 2017. Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy: Multivariate Approach in a Case-Control Study. *Current Eye Research* 42 (7):1069-1073.
80. Lahousen T, Painold A, Luxenberger W, Schienle A, Kapfhammer HP, Ille R. Psychological factors associated with acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(1):24-30.
81. Kim YK, Woo SJ, Park KH, Chi YK, Han JW, Kim KW. Association of Central Serous Chorioretinopathy with Psychosocial Factors is Dependent on Its Phase and Subtype. *Korean J Ophthalmol*. 2018;32(4):281-289.
82. Yavaş GF, Küsbeci T, Kaşıkci M, et al. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Curr Eye Res*. 2014;39(1):88-92.
83. Leveque, T. K., L. Yu, D. C. Musch, R. D. Chervin, and D. N. Zacks. 2007. Central serous chorioretinopathy and risk for obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 11 (4):253-257.
84. Cotticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC, et al. Central serous chorioretinopathy and *Helicobacter pylori*. *Eur J Ophthalmol*. 2006; 16:274–278.
85. Mauget-Faysse M, Kodjikian L, Quaranta M, et al. *Helicobacter pylori* in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy. Results of the first prospective pilot study. *J Fr Ophtalmol*. 2002; 25:1021–1025.
86. Giusti C. Central serous chorioretinopathy: a new extragastric manifestation of *Helicobacter pylori*? Analysis of a clinical case. *Clin Ter*. 2001; 152:393–397.

87. Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojazadeh L, Rafeey M, Ghorbanihaghjo A. The effect of *Helicobacter pylori* treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol Vis*. 2011; 17:99–103.
88. Dang, Y., Y. Mu, M. Zhao, L. Li, Y. Guo, and Y. Zhu. 2013. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on idiopathic central serous chorioretinopathy patients. *Ther Clin Risk Manag* 9:355- 360.
89. Mateo-Montoya A, Mauget-Fay se M. *Helicobacter pylori* as a risk factor for central serous chorioretinopathy: Literature review. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):355-358.
90. Chen SN, Chen YC, Lian I. Increased risk of coronary heart disease in male patients with central serous chorioretinopathy: results of a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(1):110-114.
91. Tsai DC, Huang CC, Chen SJ, et al. Increased risk of erectile dysfunction among males with central serous chorioretinopathy - a retrospective cohort study. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(7):666-671.
92. Wang NK, Fu Y, Wang JP, et al. Peripheral Vascular Endothelial Dysfunction in Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58:4524-4529.
93. Aliferis K, Petropoulos IK, Farpour B, Matter MA, Safran AB. Should central serous chorioretinopathy be added to the list of ocular side effects of phosphodiesterase 5 inhibitors? *Ophthalmologica*. 2012;227(2):85-89.
94. French, D. D., and C. E. Margo. 2010. Central serous chorioretinopathy and phosphodiesterase-5 inhibitors: a case-control postmarketing surveillance study. *Retina* 30 (2):271-274.
95. Michael JC, Pak J, Pulido J, de Venecia G. Central serous chorioretinopathy associated with administration of sympathomimetic agents. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(1):182-185.
96. Kido A, Miyake M, Tamura H, et al. Incidence of central serous chorioretinopathy (2011-2018): a nationwide population-based cohort study of Japan. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(12):1748-1753.
97. Tsai DC, Chen SJ, Huang CC, et al. Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001– 2006: a population-based study. *PLoS One* 2013; 8: e66858.

98. Kim YC, Kim SD, Kim KS. A case of idiopathic central serous chorioretinopathy in a 12-year-old male treated with bevacizumab. *Korean J Ophthalmol.* 2012;26(5):391-393.
99. Singh SR, Matet A, van Dijk EHC, et al. Discrepancy in Current Central Serous Chorioretinopathy Classification. *Br J Ophthalmol* 2019;103:737-742.
100. Yannuzzi LA: Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149: 361–363.
101. Central serous chorioretinopathy. In: Bowling B, ed. *Kanski's clinical ophthalmology. A systematic approach*, 8th ed. Elsevier; 2016: 624-627.
102. Polak BC, Baarsma GS, Snyers B. Diffuse retinal pigment epitheliopathy complicating systemic corticosteroid treatment. *Br J Ophthalmol* 1995;79(10):922-5.
103. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996;103(12):2070-9; discussion 9-80
104. Pare JR, Guo Y, Schechter-Perkins EM. The evaluation of acute vision loss: central serous chorioretinopathy. *Am J Emerg Med* 2014;32(4):396 e3-4.
105. Baran NV, Gurlu VP, Esgin H. Long-term macular function in eyes with central serous chorioretinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33(4):369-72.
106. Daruich A, Matet A, Marchionno L, et al. ACUTE CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: Factors Influencing Episode Duration. *Retina.* 2017;37(10):1905-1915.
107. Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, et al. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(1):87-99.
108. Mrejen S, Balaratnasingam C, Kaden TR, et al. Long-Term Visual Outcomes and Causes of Vision Loss in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2019;126:576-588.
109. Klein ML, Van Buskirk EM, Friedman E, Gragoudas E, Chandra S. Experience with Nontreatment of Central Serous Choroidopathy. *Arch Ophthalmol* 1974;91:247-50.
110. Gerendas BS, Kroisamer JS, Buehl W, et al. Correlation between Morphological Characteristics in SpectralDomain-Optical Coherence Tomography, Different Functional Tests and a Patient's Subjective Handicap in Acute Central Serous Chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e776-e782.

111. Nair U, Ganekal S, Soman M, Nair K. Correlation of Spectral Domain Optical Coherence Tomography Findings in Acute Central Serous Chorioretinopathy with Visual Acuity. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1949-54.
112. Yang L, Jonas JB, Wei W. Optical coherence tomography-assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4659-4665.
113. Mehreen Adhi and Jay S. Duker. Optical coherence tomography-current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 May;24(3):213-221.
114. Kim YT, Kang SW, Bai KH. Choroidal thickness in both eyes of patients with unilaterally active central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2011;25(12):1635-1640.
115. Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23(1):1-7; quiz 137-8.
116. Wang M, Sander B, la Cour M, Larsen M. Clinical characteristics of subretinal deposits in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(6):691-6.
117. Quin G, Liew G, Ho IV, Gillies M, Fraser-Bell S. Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(2):187-200.
118. Friberg TR, Campagna J. Central Serous Chorioretinopathy: An Analysis of the Clinical Morphology Using Image-Processing Techniques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227:201-5.
119. Ravi Kant Bamotra, Meenakshi Sindhu, Deepti Dogra and Shazia Qayum. Observation of the different patterns of central serous chorioretinopathy(CSCR) on fundus fluorescein angiography(FFA). *International Journal of Biomedical Research* 2016;7(4):207-210.
120. van Dijk EHC, Boon CJF. Serous business: Delineating the broad spectrum of diseases with subretinal fluid in the macula. *Prog Retin Eye Res*. 2021;84:100955.
121. Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):745-751.e1.
122. Kitaya, N., T. Nagaoka, T. Hikichi, R. Sugawara, K. Fukui, S. Ishiko, and A. Yoshida. 2003. Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 87 (6):709-712.

123. Prünke C. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*. 1995;19(2):77-82.
124. Piccolino FC, Borgia L. Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina*. 1994;14(3):231-242.
125. Hiramani Y, Tsujikawa A, Sasahara M, et al. Alterations of retinal pigment epithelium in central serous chorioretinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35(3):225-230.
126. Park SJ, Kim BH, Park KH, Woo SJ. Punctate hyperfluorescence spot as a common choroidopathy of central serous chorioretinopathy and polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(6):1155-1163.e1.
127. Mrejen S, Sarraf D, Mukkamala SK, Freund KB. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. *Retina*. 2013;33(9):1735-1762.
128. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*. 2010; 11: 785–797.
129. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res*. 2010; 29: 95–112.
130. Told R, Palkovits S, Haslacher H, et al. Alterations of choroidal blood flow regulation in young healthy subjects with complement factor H polymorphism. *PLoS One*. 2013; 8: e60424.
131. Moschos MM, Gazouli M, Gatziofas Z, et al. Prevalence of the complement factor H and GSTM1 genes polymorphisms in patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2016; 36: 402-407.
132. Udono-Fujimori R, Udono T, Totsune K, et al. Adrenomedullin in the eye. *Regul Pept*. 2003; 112: 95–101.
133. Dorner GT, Garhöfer G, Huemer KH, et al. Effects of adrenomedullin on ocular hemodynamic parameters in the choroid and the ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 3947–3951.
134. Miki A, Kondo N, Yanagisawa S, et al. Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1067-1072.
135. Schubert C, Pryds A, Zeng S, et al. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum Mutat*. 2014; 35: 859-867.

136. de Jong EK, Breukink MB, Schellevis RL, et al. Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015; 122: 562-570.
137. Kiraly P, Zupan A, Matjašič A, Mekjavić PJ. Associations of Single-Nucleotide Polymorphisms in Slovenian Patients with Acute Central Serous Chorioretinopathy. *Genes*. 2022; 13(1):55.
138. Feng L, Chen S, Dai H, et al. Discovery of Novel Genetic Risk Loci for Acute Central Serous Chorioretinopathy and Genetic Pleiotropic Effect With Age-Related Macular Degeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:696885. Published 2021 Aug 20.
139. Mohabati D, Schellevis RL, van Dijk EHC, et al. Genetic risk factors in acute central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2019; 39: 2303-2310.
140. Mohabati D, Schellevis RL, van Dijk EHC, et al. Genetic risk factors in severe, nonsevere and acute phenotypes of central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2020; 40: 1734-1741.
141. Schellevis RL, van Dijk EHC, Breukink MB, et al. Role of the complement system in chronic central serous chorioretinopathy. A genome-wide association study. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136: 1128-1136.
142. Miki A, Sakurada Y, Tanaka K, et al. Genome-wide association study to identify a new susceptibility locus for central serous chorioretinopathy in the Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: 5542-5547.
143. Hosoda Y, Yoshikawa M, Miyake M, et al. CFH and VIPR2 as susceptibility loci in choroidal thickness and pachychoroid disease central serous chorioretinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115: 6261-6266.
144. Schellevis RL, Breukink MB, Gilissen C, et al. Exome sequencing in patients with chronic central serous chorioretinopathy. *Sci Rep*. 2019; 9: 6598.
145. Hosoda Y, Miyake M, Schellevis RL, et al. Genome-wide association analyses identify two susceptibility loci for pachychoroid disease central serous chorioretinopathy. *Commun Biol*. 2019; 12: 468.
146. Jin EZ, Li TQ, Ren C, et al. An insertion variant in CRH confers an increased risk of central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(9):9.
147. Kortvely E, Hauck SM, Duetsch G, et al. ARMS2 is a constituent of the extracellular matrix providing a link between familial and sporadic age-related macular degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51: 79–88.



148. Sogutlu Sari E, Yazici A, Eser B, et al. The prevalence of 4G/5G polymorphism of plasminogen activator-1 (PAI-1) gene in central serous chorioretinopathy and its association with plasma PAI-1 levels. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014; 33: 270–274.
149. Iijima H, Iida T, Murayama K, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1999; 127: 477–478.
150. Yamada R, Yamada S, Ishii A, et al. Evaluation of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in blood obtained from patients of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1993; 97: 955–960.
151. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, et al. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem*. 1993; 268: 10739–10745.
152. Malle EM, Posch-Pertl L, Renner W, et al. Role of the tissue-type plasminogen activator -7351C > T and plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G gene polymorphisms in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Genet*. 2018; 39: 714-716.
153. Akyol M, Erol MK, Ozdemir O, et al. A novel mutation of sgk-1 gene in central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2015; 8: 23-28.
154. Breukink MB, Schellevis RL, Boon CJ, et al. Genomic copy number variations of the complement component C4B gene are associated with chronic central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 5608–5613.
155. van Dijk EHC, Schellevis RL, van Bergen MGJM, et al. Association of a Haplotype in the NR3C2 Gene, encoding the mineralocorticoid receptor, with chronic central serous chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135: 446-451.
156. User Guide. Purelink® Genomic DNA kits <https://tools.thermofisher.com/conter>
157. Green MR, Sambrook J. Polymerase Chain Reaction. *Cold Spring Harb Protoc*. 2019 Jun 3;2019(6). doi: 10.1101/pdb.top095109.
158. Huang T, Shu Y and Cai YD. Genetic differences among ethnic groups. *BMC Genomics* 2015; 16: 1093.
159. Zennaro MC, Keightley MC, Kotelevtsev Y, et al. Human mineralocorticoid receptor genomic structure and identification of expressed isoforms. *J Biol Chem* 1995; 270: 21016–21020.

160. Chatziralli I, Vlachodimitropoulou A, Daoula C, et al. Eplerenone in the treatment of central serous chorioretinopathy: a review of the literature. *Int J Retina Vitreous* 2018; 4: 33.
161. Duan J, Zhang Y and Zhang M. Efficacy and safety of the mineralocorticoid receptor antagonist treatment for central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1102–1110.
162. van Leeuwen N, Caprio M, Blaya C, et al. The functional c.-2g>c variant of the mineralocorticoid receptor modulates blood pressure, renin, and aldosterone levels. *Hypertension* 2010;56(5):995- 1002.
163. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrão S, et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1834–1837.
164. Farman N and Rafestin-Oblin ME. Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F181–F192.
165. Viengchareun S, Le Menuet D, Martinerie L, et al. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nucl Recept Signal* 2007; 5: e012.
166. Miller WL. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a brief history. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 212–223.
167. Behar-Cohen F and Zhao M. Corticosteroids and the retina: a role for the mineralocorticoid receptor. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 49–54.
168. Zhao M, Valamanesh F, Celerier I, et al. The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Müller glial cells. *FASEB J* 2010; 24: 3405–3415.
169. Golestaneh N, Picaud S and Mirshahi M. The mineralocorticoid receptor in rodent retina: ontogeny and molecular identity. *Mol Vis* 2002; 8: 221–225.
170. van Leeuwen N, Bellingrath S, de Kloet ER, et al. Human mineralocorticoid receptor (mr) gene haplotypes modulate mr expression and transactivation: Implication for the stress response. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(5):699-709.
171. Kortvely E and Ueffing M. Gene structure of the 10q26 locus. A clue to cracking the ARMS2/HTRA1 riddle? *Adv Exp Med Biol* 2016; 854: 23–29.
172. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. 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: 3227–3236.
173. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, et al. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 389–407.
  174. Fritsche LG, Loenhardt T, Janssen A, et al. Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. *Nat Genet* 2008; 40: 892–896.
  175. Kanda A, Chen W, Othman M, et al. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16227–16232.
  176. Wang G, Spencer KL, Court BL, et al. Localization of age-related macular degeneration-associated ARMS2 in cytosol, not mitochondria. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50:3084 –3090.
  177. Micklisich S, Lin Y, Jacob S, et al. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator. *J Neuroinflammation* 2017; 14(1): 4.
  178. Yang J, Li Y, Chan L, et al. Validation of genome-wide association study (GWAS) identified disease risk alleles with patient-specific stem cell lines. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 3445–3455.
  179. Saini JS, Corneo B, Miller JD, et al. Nicotinamide ameliorates disease phenotypes in a human iPSC model of age-related macular degeneration. *Cell Stem Cell* 2017; 20: 635–647.e7.
  180. Bradley DT, Zipfel PF and Hughes AE. Complement in age-related macular degeneration: a focus on function. *Eye (Lond)* 2011; 25: 683–693.
  181. Zeng F, Zhang M, Xu Y, et al. ARMS2 Interference leads to decrease of proinflammatory mediators. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 2539–2544.
  182. Fröhlich H, Balling R, Beerenwinkel N, et al. From hype to reality: data science enabling personalized medicine. *BMC Med.* 2018;16(1):150.