

原发性开角型青光眼的分子遗传学研究进展

姚贻华 综述 朱益华 阳菊华 审校

350004 福州,福建医科大学附属第一医院眼科(姚贻华,博士研究生;朱益华);350004 福州,福建医科大学医药生物工程中心(阳菊华)

通信作者:朱益华,Email:zhuyihua889@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.06.018

【摘要】 原发性开角型青光眼(POAG)是常见的不可逆性致盲眼病,以病理性眼压升高和视神经损伤为主要特点,同时伴有一定的遗传特征。利用传统的基因定位和候选策略,以及近年来快速发展的遗传学研究方法,如全基因组关联研究和全外显子测序技术等,目前已经鉴定出 16 个与 POAG 发病相关的遗传位点,其中 *MYOC*、*OPTN* 和 *WDR36* 是研究较为确切且公认的与 POAG 发病相关的致病基因。同时,新的致病基因不断被发现,如新近鉴定出的 *NTF4* 和 *TBKI* 等基因扩充了 POAG 的突变库。这些致病基因的发现也使人们对 POAG 的发病机制有了更深入的认识,也为该病的遗传学研究和基因治疗提供了坚实基础。现就 POAG 分子遗传学研究方法和相关位点进行综述,为该病的遗传学诊断和精准治疗提供一定的参考。

【关键词】 原发性开角型青光眼; 分子遗传学; 致病基因

基金项目: 国家自然科学基金项目(81270999); 福建医科大学教授发展基金项目(JS14019)

Advances in genetic study of primary open angle glaucoma Yao Yihua, Zhu Yihua, Yang Juhua

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China (Yao YH, Zhu YH); Biomedical Engineering Center, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China (Yang JH)

Corresponding author: Zhu Yihua, Email: zhuyihua889@163.com

【Abstract】 Primary open angle glaucoma (POAG) is a complex and heterogeneous neurodegenerative disease caused by genetic and environmental factors, and it is also one of the leading causes of irreversible blindness worldwide. Recent molecular genetic studies revealed that numbers of susceptible gene variants are associated with POAG, and the researching technology includes genome wide association study and whole exon sequence. Studies of POAG families discovered 16 loci linked to the disease. To date, three genes were reported to be the causative genes of POAG, they are these studies *MYOC*, *OPTN* and *WDR36*. Other causative or presumably causative genes are thought to contribute to POAG, such as *NTF4* and *TBKI*. Genetic factor for the pathogenesis POAG is being widely concerned, and provides a solid foundation for genetic research and gene therapy of this disease. In this paper, we reviewed a comprehensive discussion of the genetics and research strategies of POAG.

【Key words】 Glaucoma, primary open angle; Genetics; Causative gene

Fund Program: National Natural Science Foundation of China (81270999); Professor Academic Development Fund of Fujian Medical University (JS14019)

青光眼是一种神经退行性疾病,病理性的眼压升高导致视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)严重受损,造成不可逆的视神经损伤和相应的视野缺陷,但是确切的病因尚不明确。原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是常见的原发性青光眼类型,依据 Quigley 等^[1]的推算,2020 年全球范围内的青光眼患者将接近 8 000 万例,其中约 3/4 是开角型青光眼患者。现有的青光眼遗传学研究证实,基因突变在不同种群的青光眼患者中均能被检测到,POAG 家系可以表现为经典的孟德尔遗传模式(即单基因遗传模式),但是更多的家

系却未遵循这一规律。因此越来越多的研究者认为 POAG 是一种由基因和环境共同作用的遗传异质性疾病,即相同的疾病出现在不同的基因突变患者中。现就 POAG 分子遗传学研究方法和相关位点进行综述,为该病的遗传学诊断和治疗提供一定的参考。

1 已报道的与 POAG 相关的遗传位点及突变基因

利用候选基因和基因定位等方法,研究者发现了 16 个与 POAG 发病相关的遗传位点,并依据发现的时间先后顺序命名

为 GLC1A ~ P^[2-5], 在这些位点中又进一步鉴定出 5 个致病基因, 即 *MYOC* 基因 (GLC1A)、*OPTN* 基因 (GLC1E)、*WDR36* 基因 (GLC1G)、*NTF4* 基因 (GLC1O) 和 *TBKI* 基因 (GLC1P) (表 1)。

表 1 已报道的与 POAG 相关的遗传位点及突变基因

遗传位点	染色体定位	致病基因	临床特点	OMIM#
GLC1A	1q23-q24	<i>MYOC</i> (<i>TIGR</i>)	JOAG/成年型 POAG	601652
GLC1B	2cen-q13	未明确	成年型 POAG/NTG	606689
GLC1C	3q21-q24	未明确	成年型 POAG	601682
GLC1D	8q23	未明确	成年型 POAG	602429
GLC1E	10p13	<i>OPTN</i>	成年型 POAG/NTG/ALS/PD	602432
GLC1F	7q36.1	未明确	成年型 POAG/NTG	603383
GLC1G	5q22.1	<i>WDR36</i>	成年型 POAG/NTG	609887
GLC1H	2p16-p15	未明确	JOAG/成年型 POAG	611276
GLC1I	15q11-q13	未明确	成年型 POAG	609745
GLC1J	9q22	未明确	JOAG	608695
GLC1K	20p12	未明确	JOAG	608696
GLC1L	3p22-p21	未明确	迟发型 POAG/NTG	Phenotype only
GLC1M	5q22.1-q32	未明确	JOAG	610535
GLC1N	15q22-q24	未明确	JOAG	611274
GLC1O	19q13.33	<i>NTF4</i>	POAG/NTG	613100
GLC1P	12q14	<i>TBKI</i>	NTG	615141

注: POAG: 原发性开角型青光眼; OMIM: 人类孟德尔遗传在线数据库; JOAG: 青少年性开角型青光眼; NTG: 正常眼压性青光眼; ALS: 肌萎缩性脊髓侧索硬化症; PD: 帕金森病

2 POAG 相关的遗传研究方法

在过去的 20 余年间, POAG 致病基因的研究方法从候选基因研究、连锁分析等方法, 发展到近年来出现的全基因组关联研究 (genome wide association study, GWAS) 和全外显子测序技术 (whole exome sequence, WES) 等, 方法学的进展使得 POAG 相关遗传位点及突变基因不断被发现。

2.1 基于家系的连锁分析

随着国际人类基因组单倍体计划 (the International HapMap Project) 遗传标记绘制完成, 研究者能更好地利用连锁分析的方法定位 POAG 致病基因, 从而探寻疾病的起源, 寻找早期诊断和治疗的途径。POAG 大家系是研究致病基因的珍贵资源, 而连锁分析则是解读符合孟德尔遗传特性大家系的有利武器, 该方法能在无明确发病机制的疾病中, 提供染色体上遗传位点的信息, 特别是单基因遗传病和复杂遗传模式疾病的易感基因。连锁分析在早发型 POAG 家系中具有明显的研究优势, 然而一些家系并不符合连锁分析的应用条件, 如具有发病时间延迟、遗传模式不清晰或不完全外显等特征, 故在此类研究中连锁分析的应用受到一定的限制。

2.2 基于群体的关联研究

在 POAG 突变基因的研究中, 已知的单基因突变导致患病比例仅占 POAG 患者的一小部分, 使用传统的基因定位策略探寻新的致病突变显得愈加困难。同时, 由于各研究团队的实验设计、诊断方法、样本量以及种族差异等原因, 使得一些关联的基因无法在其他研究中被再次验证, 甚至会得到相悖的结论。

因此, 有学者提出 1 个候选基因至少需要经过 3 次以上独立的研究验证, 才能称之为致病基因^[6]。

与候选基因策略不同, GWAS 可以应用于常见疾病与相应性状的关联研究中, 其利用基于大样本量无关个体的关联分析以及基于家系的关联研究, 可以定位许多疾病的可能致病基因和易感位点。自 2009 年以来, 研究者已经使用该技术发现了 48 个 POAG 候选位点, 并且这一数量在逐年递增中^[6]。2009 年, Nakano 等^[7]首次将 GWAS 应用于 POAG 的研究, 并且在 1 575 例日本受试者中发现了位于 1 号、10 号以及 12 号染色体的 6 个可能致病的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP)。虽然到目前为止, 并没有其他学者得出相同的结果, 但是却不能阻挡学者们在 POAG 的研究中应用 GWAS 的脚步。Ramdas 等^[8]在鹿特丹眼病研究中使用 GWAS 定位了包括与视盘面积相关的 3 个基因座 (CDC7/TGFB3、ATOH7 和 SALL1), 以及与垂直杯盘比相关的 6 个基因座 (CDKN2B、SIX1、SCYL1、CHEK2、ATOH7 和 DCLK1), 并且在此后的研究中证实了其中的 3 个位点 (CDKN2B、ATOH7 和 SIX1) 与 POAG 相关^[9]。与 Nakano 等^[7]研究不同的是, 在其他种族的研究中 Ramdas 等^[8]发现的这些位点均被证实, 并被一些学者认为是 POAG 可能的致病基因。但是 GWAS 仍存在一定的研究成本和多阶段大样本量等局限性, 同时该方法容易得到假阳性和假阴性的结果, 并且在罕见的孟德尔遗传疾病研究中无法推广使用。

2.3 下一代测序技术

在人体 2.5 万个基因中, 仅有约 1% 的序列行使编码蛋白的功能。因此, 如何选择高效的测序技术, 从而揭开编码序列的奥秘成为人类基因组计划必须面对的问题。下一代测序技术 (next generation sequence, NGS) 是近年来快速发展的一系列测序技术, 以全基因组重测序 WES 和目标区域测序为主要代表, 其中又以 WES 应用较为广泛。WES 通过序列捕获和高通量测序, 最后经过数据处理完成对基因组的分析, 尤其适用于 POAG 等以孟德尔遗传模式出现的遗传性疾病。相较于以往的 Sanger 双脱氧链终止法, 该技术具有高通量、时间短以及低成本等优势。WES 技术在 Sanger 双脱氧链终止法的基础上, 结合 dNTP 荧光标记和计算机软件技术, 最终获得目标 DNA 序列信息。WES 如此高效测序的原因在于其创新的技术步骤, 即包括制备文库、创建克隆簇、DNA 测序及数据分析等。因此, 越来越多的研究者将 WES 应用于基因诊断中。

2009 年 Ng 等^[10]首次将 WES 技术应用在遗传病的研究中, 在 4 个口哨脸综合征 (Freeman-Sheldon Syndrome, FSS, OMIM#193700) 患者的外显子序列中发现了其致病基因 *MYH3*。在最近一项对非洲裔美国人 POAG 基因的研究中, 研究者使用该技术鉴定出 1 个新的外显子突变基因 *EFEMPI*, 该基因在编码表皮生长因子的第 5 外显子发生了 c.418C>T 的错义突变, 并且该研究还证实由此产生的突变蛋白能蓄积于小梁网, 从而增加房水外流阻力, 最终导致病理性眼压增高^[11]。虽然 WES 技术能让研究者更高效地发现 POAG 等遗传疾病的基因变异, 但是该技术仍存在一定的不足, 如无法检测外显子之外的突

变、存在外显子捕获的盲区、对于大样本量的研究费用仍较高、筛选非致病性 SNP 的工作较多等。

技术的革新推动了 POAG 基因研究的进步,新的技术不断出现,例如基于纳米微电极的单个碱基测序技术,因其对不同碱基电流测量的准确性和不需要扩增的特点,被认为有可能成为第 3 代测序技术,在遗传病研究中具有一定的应用前景^[12]。

3 POAG 相关遗传位点及主要致病基因

1993 年,Sheffield 等^[13]在对 1 个美国青光眼大家系研究中首次定位了染色体 1q21-q31 区的 POAG 基因位点,并将此命名为 GLC1A,即 1 号染色体长臂相关的开角型青光眼基因。在随后的连锁分析和单链构象多态性分析中,研究者最终将该致病基因命名为 MYOC^[14]。随着该基因越来越多的突变位点被发现,研究者逐渐发现这些突变位点仅能解释 5%~10% 的 POAG 患者的发病。面对复杂的发病机制和如此低的突变阳性率,为什么研究者仍要倾力去探索呢?究其原因主要有以下 3 点:(1)还有很多的 POAG 可疑位点仍待继续研究,其发病机制仍未完全明了;(2)分子遗传学技术的发展使得致病基因研究变得越来越高效;(3)利用已知的突变位点可以为 POAG 的发病机制、病理生理过程等提供有利依据,最终在分子水平完成 POAG 的早期诊断和治疗。目前已鉴定出的主要致病基因包括 MYOC、OPTN、WDR36、NTF4 和 TBK1。

3.1 MYOC

MYOC 是最早报道的与 POAG 发病相关的致病基因,1993 年利用连锁分析在一个美国高加索青少年性开角型青光眼(juvenile open angle glaucoma, JOAG)大家系中首次被报道,随后被定位于 1 号染色体 q23-q24 之间 3 cM 的片段内。在初期的研究中,根据其表达蛋白命名为小梁网糖皮质激素诱导反应蛋白基因(trabecular meshwork-induced glucocorticoid response gene, TIGR),最终由 Stone 于 1997 年成功鉴定出该突变基因^[13-14]。MYOC 含有 3 个外显子,至今已经鉴定出超过 270 种变异,其中 40% 具有致病性,85% 的突变是第 3 外显子的错义突变。MYOC 突变能够解释包括高加索人、亚洲人和非洲人群中 22%~36% 的 JOAG 患者和 2%~4% 的 POAG 患者^[15-17]。近年来随着研究技术的进展,新的 MYOC 致病突变不断被发现。例如,在一个巴基斯坦 JOAG 的大家系中发现了新的 T377R 杂合突变^[18],在一个澳大利亚 POAG 家系中发现了新的 Trp373X 无义突变^[19]。在南非黑人群体的 MYOC 突变研究中也发现,约 3.3% 的 POAG 患者携带有 G374V 或 Y453del 突变^[20]。而在中国人群的 POAG 遗传研究中,又以 MYOC 第 1 外显子的 G12R 突变最为常见,并且该突变能在约 4.23% 的散发 POAG 患者中被检测到^[21]。除了单个位点突变致病之外,框内缺失突变和单倍剂量不足等也被发现可能与 POAG 发病相关^[22-23]。

MYOC 蛋白不仅在眼部表达于虹膜、巩膜、小梁网、睫状体、视网膜及视神经中,同样也广泛地表达于人体的其他组织,但仅有眼部的异常表达具有致病性。MYOC 产生 2.3 kb 的转录物,并编码一个由 504 个氨基酸组成的蛋白质。基因突变可导致线粒体功能障碍,并且增加小梁网细胞凋亡,从而减弱小

梁网细胞活性,由于功能的下降导致房水流出受阻,眼压升高^[24-25];突变也可以导致其表达的蛋白质错误折叠并异常蓄积在小梁网内,由于机械性堵塞导致房水流出受阻,最终造成病理性眼压升高^[26]。

3.2 OPTN

1998 年,Sarfarazi 等^[27]在对 1 个英国大家系的研究中发现了第 2 个与 POAG 相关的基因 OPTN。Rezaie 等^[28]在对 54 个 POAG 家系的研究后发现,16.7% 的患者携带有 OPTN 突变,并发现 E50K 是最常见的突变类型,13.5% 的入组患者携带此突变。随后的研究也表明,≤6% 的 POAG 患者发生了 OPTN 突变,且 1% 的患者携带的是 E50K 突变,其中以正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)患者和视神经损伤严重者居多^[29-30]。近年来,对 OPTN 多态性的研究中也发现了其他的突变位点,如 T34T、M98K、R545Q 等,其中 Cheng 等^[31]认为 T34T 与亚洲人群的 POAG 发病可能存在关联性,但另一些研究也指出,OPTN 多态性与该病的发生并无显著相关性,T34T 的同义改变仅增加了 POAG 发病的易感性^[32]。

OPTN 位于 10 号染色体 p14-p15 上,横跨 37 kb,18 个外显子负责编码 1 个由 577 个氨基酸组成的蛋白质。与 MYOC 类似,OPTN 编码的蛋白质也分泌于全身组织,如大脑皮质、肝脏、肾上腺皮质,甚至是胚胎细胞中。而在人眼中,OPTN 蛋白也表达于小梁网细胞、非色素性睫状体上皮细胞以及视网膜内。该蛋白具有潜在的保护视神经作用,同时也与其他蛋白,如 VI 型肌球蛋白、Rab8、转铁蛋白受体等相互作用,在维护细胞的正常功能中发挥一定作用,如维持蛋白质转运和高尔基体功能,参与核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)调控通路,以及参与抗病毒和抗菌等作用等^[33-34]。OPTN 突变可能通过多种途径导致 POAG 的发生,例如突变可能通过线粒体凋亡途径诱导细胞死亡,还可能通过氧化应激诱导 RGCs 凋亡,由此参与到 POAG 发病过程中^[35-37]。近年来的研究也表明,OPTN 蛋白介导的细胞自噬对于维持 RGCs 的正常功能具有重要作用,而突变的 OPTN 蛋白能够影响细胞自噬,促进 POAG 视神经病变的进展^[38]。

3.3 WDR36

WDR36 是第 3 个被发现的与 POAG 致病相关的致病基因,Monemi 等^[39]在 2005 年 2 个高加索大家系研究中,首先将该致病基因定位于 5 号染色体 q22.1 上,并在其中的 17 个 POAG 患者中鉴定出了 N355S、A449T、R529Q 和 D658G 4 个非同义突变。WDR36 突变在包括亚洲人群在内的 POAG 患者及健康人中被越来越多地发现,并且携带该突变的患者具有更严重的视神经损伤^[40],但有学者也认为该突变还不足以直接导致 POAG 发病,而仅仅是其发病的调节基因。在来自中国和日本的 2 个亚洲人群 WDR36 基因突变的研究中也提示,该基因的突变可能与散发型 POAG 的发病相关,而与 JOAG 或 NTG 发病无显著关联^[41-42]。

WDR36 基因片段长度为 34.7 kb,23 个外显子负责编码由 950 个氨基酸组成的蛋白质,该基因不仅在眼内表达,在一些眼外组织,如肝脏、胰腺、心脏、骨骼肌,甚至胎盘中也有一定的表达。Gallenberger 等^[43]的研究表明,WDR36 通过表达一种哺乳

动物必需的多功能蛋白质,参与胚胎发育、细胞周期及细胞凋亡等体内重要调节作用中。也有研究表明,*WDR36* 基因的缺失能影响小鼠及斑马鱼的 RGCs 功能,甚至导致其凋亡,但不影响眼前节的形态和功能,因此 *WDR36* 也具有维持视网膜稳态的潜在作用^[44-45]。

3.4 NTF4

Pasutto 等^[46]在对 892 例欧洲裔 POAG 患者的研究中发现,其中 15 例患者(占 1.7%) 在 19 号染色体 q13 上的 *NTF4* 序列中,发现了 6 个不同位点的杂合错义突变(C7Y、E84K、A88V、R90H、R206W 和 R206Q)。*NTF4* 突变在 POAG 患者中较少报道,属于 POAG 的罕见致病基因,目前仅在 2 项研究中发现了该突变,突变频率为 2.8‰ ~ 1.7%。Chen 等^[47]在 720 名中国大陆和中国香港地区人群 POAG 的遗传研究中发现了 G157A 和 A182V 2 个新的错义突变。Vithana 等^[48]在 174 名新加坡华裔受检者中发现了一个新的 *NTF4* 错义突变 L113S,该突变解释了此研究群体约 0.6% 的 POAG 患者发病的原因。但在一项欧洲裔美国人 *NTF4* 突变的研究中,却发现该基因杂合子编码序列的改变还不足以导致 POAG 的发生^[49]。因此, Takamoto 等^[16]认为需要有更多的证据来验证 *NTF4* 突变导致 POAG 发生的可能性。

利用分子模拟的方法, Pasutto 等^[50]预测了该突变不仅能影响 *NTF4* 二聚体的稳定性,同时也能影响 *NTF4* 二聚体与酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 之间的作用。体外研究也表明,该基因最常见的突变 R206W (c. 616C>T) 不仅能破坏配体介导的 TrkB 信号通路,同时也能影响视神经细胞轴突的生长,导致视网膜损伤。

3.5 TBK1

Fingert 等^[51]在 1 个非洲裔美国人 NTG 大家系的连锁分析中发现,位于 12 号染色体 q14 位点上可能存在 POAG 新的突变位点。该研究团队还基于 152 例 NTG 患者拷贝数的微阵列数据,在其中 2 例患者中鉴定出 1 个长 300 kb 的串联重复序列,即 *TBK1* 序列,并认为该片段与 NTG 发病相关。在近期的研究中也证实了 *TBK1* 突变能够导致 POAG 发生,并且该变异具有常染色体显性遗传的特点^[52]。此外, *TBK1* 的基因拷贝数变化也被认为与 POAG 发病相关,研究者在这些患者中发现了位于 *TBK1* 及其临近基因的异常重复片段,而在正常对照人群中并未出现该变异^[53]。*TBK1* 突变在 POAG 患者中较少报道,目前在 POAG 人群中发现其突变频率为 0.4% ~ 1.3%^[52-53]。

TBK1 可高表达于视网膜内,包括神经纤维层、微血管和 RGCs 及其轴突,并作为 optineurin 蛋白的配体参与 NTG 的致病过程中。*TBK1* 编码的蛋白激酶参与细胞自噬和 NF- κ B 信号通路,该基因的突变能够使细胞自噬和 NF- κ B 信号通路调节异常,导致 RGCs 凋亡,从而促进 NTG 病变的进展,也从蛋白水平解释了 *TBK1* 变异可能导致 NTG 发生的可能性^[52-53]。

4 展望

近年来,伴随着分子遗传学研究技术的不断创新, POAG 的遗传学研究也得到快速发展,不断有新的突变位点和易感基因

被发现。然而,我们仍面临着许多问题:(1) 相对于庞大的 POAG 患者数量,筛查致病或可能致病基因的阳性率却较低,究其原因,是现有的研究方法不足,还是 POAG 自身具有更为复杂的遗传方式?(2) 在已知的致病基因中,仍有很多的发病机制未完全明了,如 *MYOC* 与 *OPTN* 之间的相互作用仍有待研究;(3) 利用 GWAS 等研究方法筛选出的大量 POAG 易感基因,我们应该如何进一步了解其致病机制?(4) 基于不同区域和不同种群遗传背景发现的致病突变,如何能够更全面地解释 POAG 的发病机制? 以上问题有待研究者们进一步探索,我们也期待利用更先进的分子遗传学手段,在更大规模的多种族基因研究中探寻 POAG 致病的分子遗传学机制。

参考文献

- [1] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 [J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(3): 262-267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224.
- [2] Baird PN, Foote SJ, Mackey DA, et al. Evidence for a novel glaucoma locus at chromosome 3p21-22 [J]. Hum Genet, 2005, 117(2-3): 249-257. DOI: 10.1007/s00439-005-1296-x.
- [3] Pang CP, Fan BJ, Canlas O, et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open angle glaucoma locus to chromosome 5q [J]. Mol Vis, 2006, 12: 85-92.
- [4] Wang DY, Fan BJ, Chua JK, et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open-angle glaucoma locus to 15q [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(12): 5315-5321. DOI: 10.1167/iovs.06-0179.
- [5] Wiggs JL, Allingham RR, Hossain A, et al. Genome-wide scan for adult onset primary open angle glaucoma [J]. Hum Mol Genet, 2000, 9(7): 1109-1117.
- [6] Sakurada Y, Mabuchi F. Advances in glaucoma genetics [J]. Prog Brain Res, 2015, 220: 107-126. DOI: 10.1016/bs.pbr.2015.04.006.
- [7] Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T, et al. Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a Japanese population [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(31): 12838-12842. DOI: 10.1073/pnas.0906397106.
- [8] Ramdas WD, van Koolwijk LM, Ikram MK, et al. A genome-wide association study of optic disc parameters [J/OL]. PLoS Genet, 2010, 6(6): e1000978 [2010-06-10]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883590/. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000978.
- [9] Ramdas WD, van Koolwijk LM, Lemij HG, et al. Common genetic variants associated with open-angle glaucoma [J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(12): 2464-2471. DOI: 10.1093/hmg/ddr120.
- [10] Ng SB, Turner EH, Robertson PD, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes [J]. Nature, 2009, 461(7261): 272-276. DOI: 10.1038/nature08250.
- [11] Mackay DS, Bennett TM, Shiels A. Exome sequencing identifies a missense variant in EFEMP1 co-segregating in a family with autosomal dominant primary open-angle glaucoma [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132529 [2015-07-10]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4498621/. DOI: 10.1371/journal.pone.0132529.
- [12] Kletsov AA, Glukhovskoy EG, Chumakov AS, et al. Ab initio electron propagator calculations of transverse conduction through DNA nucleotide bases in 1-nm nanopore corroborate third generation sequencing [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1860(1 Pt A): 140-145. DOI: 10.1016/j.bbagen.2015.10.013.
- [13] Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, et al. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31 [J]. Nat Genet, 1993, 4(1): 47-50.
- [14] Shimizu S, Lichter PR, Johnson AT, et al. Age-dependent prevalence of mutations at the *GLC1A* locus in primary open-angle glaucoma [J]. Am J Ophthalmol, 2000, 130(2): 165-177.
- [15] Faucher M, Ancil JL, Rodrigue MA, et al. Founder TIGR/myocilin mutations for glaucoma in the Québec population [J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(18): 2077-2090.
- [16] Takamoto M, Araie M. Genetics of primary open angle glaucoma [J]. Jpn J Ophthalmol, 2014, 58(1): 1-15. DOI: 10.1007/s10384-013-0286-0.

- [17] Huang X, Li M, Guo X, et al. Mutation analysis of seven known glaucoma-associated genes in Chinese patients with glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(6): 3594-3602. DOI: 10.1167/iov.14-13927.
- [18] Crawford A, Souzeau E, Agar A, et al. Identification of a novel MYOC mutation, p. (Trp373), in a family with open angle glaucoma [J]. Gene, 2014, 545(2): 271-275. DOI: 10.1016/j.gene.2014.04.033.
- [19] Williams SE, Carmichael TR, Wainstein T, et al. MYOC mutations in black south african patients with primary open-angle glaucoma; genetic testing and cascade screening [J]. Ophthalmic Genet, 2015, 36(1): 31-38. DOI: 10.3109/13816810.2014.972520.
- [20] 陈建华, 徐亮, 李杨, 等. 原发性开角型青光眼 MYOC-TIGR 基因突变研究 [J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(2): 122-128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.02.006.
Chen JH, Xu L, Li Y, et al. Study on MYOC/TIGR gene mutations in primary open-angle glaucoma [J]. Chin J Ophthalmol, 2011, 47(2): 122-128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.02.006.
- [21] Wiggs JL, Vollrath D. Molecular and clinical evaluation of a patient hemizygous for TIGR/MYOC [J]. Arch Ophthalmol, 2001, 119(11): 1674-1678.
- [22] Braghini CA, Neshich IA, Neshich G, et al. New mutation in the myocilin gene segregates with juvenile-onset open-angle glaucoma in a Brazilian family [J]. Gene, 2013, 523(1): 50-57. DOI: 10.1016/j.gene.2013.02.054.
- [23] Kim BS, Savinova OV, Reedy MV, et al. Targeted disruption of the Myocilin gene (Myoc) suggests that human glaucoma-causing mutations are gain of function [J]. Mol Cell Biol, 2001, 21(22): 7707-7713. DOI: 10.1128/MCB.21.22.7707-7713.2001.
- [24] He Y, Leung KW, Zhuo YH, et al. Pro370Leu mutant myocilin impairs mitochondrial functions in human trabecular meshwork cells [J]. Mol Vis, 2009, 15: 815-825.
- [25] Shepard AR, Jacobson N, Millar JC, et al. Glaucoma-causing myocilin mutants require the Peroxisomal targeting signal-1 receptor (PTS1R) to elevate intraocular pressure [J]. Hum Mol Genet, 2007, 16(6): 609-617. DOI: 10.1093/hmg/ddm001.
- [26] Zode GS, Kuehn MH, Nishimura DY, et al. Reduction of ER stress via a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma [J]. J Clin Invest, 2011, 121(9): 3542-3553. DOI: 10.1172/JCI58183.
- [27] Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region [J]. Am J Hum Genet, 1998, 62(3): 641-652. DOI: 10.1086/301767.
- [28] Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin [J]. Science, 2002, 295(5557): 1077-1079. DOI: 10.1126/science.1066901.
- [29] McDonald KK, Abramson K, Beltran MA, et al. Myocilin and optineurin coding variants in Hispanics of Mexican descent with POAG [J]. J Hum Genet, 2010, 55(10): 697-700. DOI: 10.1038/jhg.2010.91.
- [30] Buentello-Volante B, Elizondo-Olascoaga C, Miranda-Duarte A, et al. Association study of multiple gene polymorphisms with the risk of adult-onset primary open-angle glaucoma in a Mexican population [J]. Exp Eye Res, 2013, 107: 59-64. DOI: 10.1016/j.exer.2012.11.013.
- [31] Cheng JW, Li P, Wei RL. Meta-analysis of association between optineurin gene and primary open-angle glaucoma [J/OL]. Med Sci Monit, 2010, 16(8): CR369-377 [2016-01-13]. http://www.medscimonit.com/download/index/idArt/881104.
- [32] 梁思颖, 黄丽娜, 应方微, 等. 中国原发性开角型青光眼患者视神经病变诱导反应蛋白基因多态性的研究 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(9): 863-866. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.09.014.
Liang SY, Huang LN, Ying FW, et al. Study on optineurin gene polymorphism in Chinese patients with primary open angle glaucoma [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(9): 863-866. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.09.014.
- [33] Ying H, Yue BY. Cellular and molecular biology of optineurin [J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2012, 294: 223-258. DOI: 10.1016/B978-0-12-394305-7.00005-7.
- [34] 徐志蓉, 陈飞, 严浩. OPTN 基因的低表达对大鼠视网膜神经节细胞存活影响的研究 [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(8): 598-605. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.08.010.
Xu ZR, Chen F, Yan H. Effects of decreased OPTN expression on the survival of the rat retinal ganglion cell line RGC5 [J]. Chin J Ophthalmol, 2014, 50(8): 598-605. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.08.010.
- [35] Chalasani ML, Radha V, Gupta V, et al. A glaucoma-associated mutant of optineurin selectively induces death of retinal ganglion cells which is inhibited by antioxidants [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(4): 1607-1614. DOI: 10.1167/iov.06-0834.
- [36] Meng Q, Lv J, Ge H, et al. Overexpressed mutant optineurin (E50K) induces retinal ganglion cells apoptosis via the mitochondrial pathway [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(5): 5867-5873. DOI: 10.1007/s11033-011-1397-7.
- [37] Gao J, Ohtsubo M, Hotta Y, et al. Oligomerization of optineurin and its oxidative stress-or E50K mutation-driven covalent cross-linking: possible relationship with glaucoma pathology [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(7): e101206 [2016-07-01]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4077773/. DOI: 10.1371/journal.pone.0101206.
- [38] Sirohi K, Swarup G. Defects in autophagy caused by glaucoma-associated mutations in optineurin [J]. Exp Eye Res, 2016, 144: 54-63. DOI: 10.1016/j.exer.2015.08.020.
- [39] Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1 [J]. Hum Mol Genet, 2005, 14(6): 725-733. DOI: 10.1093/hmg/ddi068.
- [40] Akiyama M, Yatsu K, Ota M, et al. Microsatellite analysis of the GLC1B locus on chromosome 2 points to NCK2 as a new candidate gene for normal tension glaucoma [J]. Br J Ophthalmol, 2008, 92(9): 1293-1296. DOI: 10.1136/bjo.2008.139980.
- [41] 王雅琴. WDR36 基因与原发性开角型青光眼 [J]. 福建医药杂志, 2011, 33(3): 136-138. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2600.2011.03.071.
- [42] Fan BJ, Wang DY, Cheng CY, et al. Different WDR36 mutation pattern in Chinese patients with primary open-angle glaucoma [J]. Mol Vis, 2009, 15: 646-653.
- [43] Callenberger M, Meinel DM, Kroeber M, et al. Lack of WDR36 leads to preimplantation embryonic lethality in mice and delays the formation of small subunit ribosomal RNA in human cells *in vitro* [J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(3): 422-435. DOI: 10.1093/hmg/ddq478.
- [44] Skarie JM, Link BA. The primary open-angle glaucoma gene WDR36 functions in ribosomal RNA processing and interacts with the p53 stress-response pathway [J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(16): 2474-2485. DOI: 10.1093/hmg/ddn147.
- [45] Chi ZL, Yasumoto F, Sergeev Y, et al. Mutant WDR36 directly affects axon growth of retinal ganglion cells leading to progressive retinal degeneration in mice [J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(19): 3806-3815. DOI: 10.1093/hmg/ddq299.
- [46] Pasutto F, Mardin CY, Michels-Rautenstrauss K, et al. Profiling of WDR36 missense variants in German patients with glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(1): 270-274. DOI: 10.1167/iov.07-0500.
- [47] Chen LJ, Ng TK, Fan AH, et al. Evaluation of NTF4 as a causative gene for primary open-angle glaucoma [J]. Mol Vis, 2012, 18: 1763-1772.
- [48] Vithana EN, Nongpiur ME, Venkataraman D, et al. Identification of a novel mutation in the NTF4 gene that causes primary open-angle glaucoma in a Chinese population [J]. Mol Vis, 2010, 16: 1640-1645.
- [49] Liu Y, Liu W, Crooks K, et al. No evidence of association of heterozygous NTF4 mutations in patients with primary open-angle glaucoma [J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(3): 498-499, 500. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.11.018.
- [50] Pasutto F, Matsumoto T, Mardin CY, et al. Heterozygous NTF4 mutations impairing neurotrophin-4 signaling in patients with primary open-angle glaucoma [J]. Am J Hum Genet, 2009, 85(4): 447-456. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.08.016.
- [51] Fingert JH, Robin AL, Stone JL, et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma [J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(12): 2482-2494. DOI: 10.1093/hmg/ddr123.
- [52] Awadalla MS, Fingert JH, Roos BE, et al. Copy number variations of TBK1 in Australian patients with primary open-angle glaucoma [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 159(1): 124-130. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.09.044.
- [53] Kawase K, Allingham RR, Meguro A, et al. Confirmation of TBK1 duplication in normal tension glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2012, 96(1): 178-180. DOI: 10.1016/j.exer.2011.12.021.

(收稿日期: 2016-08-18)

(本文编辑: 刘艳)