

УДК 617.7-007.681:575.174.015.3

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

© М.Ю. Кириленко, М.И. Чурносв

*Ключевые слова:* первичная открытоугольная глаукома; генетические исследования; полиморфизм гена; факторы роста.

Представлен обзор современных данных отечественной и зарубежной литературы о генетических исследованиях первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). ПОУГ относится к группе мультифакториальных заболеваний, в этиологию которого наряду с факторами внешней среды значительный вклад вносят генетические составляющие. За последние годы проводилось активное исследование ПОУГ ассоциированных генов. Проанализировав источники литературы, следует отметить, что большинство исследований по выявлению генов предрасположенности к ПОУГ проведены за рубежом. Единичные работы, проводимые в России, фрагментарны и посвящены оценке вовлеченности лишь определенных генов в формирование ПОУГ, что крайне недостаточно и диктует необходимость проведения дальнейших генетических исследований ПОУГ в различных популяциях России.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к группе заболеваний с наследственной предрасположенностью, в этиологию которого наряду с факторами внешней среды значительный вклад вносят генетические составляющие [1]. Доля генетически обусловленных случаев заболевания составляет, по данным различных авторов, от 21 до 50 % [2–4]. Имеются сообщения о существовании индивидуальной семейно-наследственной неустойчивости диска зрительного нерва к действию офтальмотонуса. Большинство случаев глаукомы не наследуются по законам Менделя, но родственники имеют большую вероятность заболевания [5–6]. Риск развития этой патологии среди потомков больных ПОУГ в 10 раз выше, чем среднепопуляционный [7].

Таким образом, накопленные эмпирические данные указывают на мультифакториальный характер заболевания глаукомы [1].

За последние годы проводилось активное исследование ПОУГ ассоциированных генов. В результате этих работ было обнаружено около 25 генов, вызывающих заболевание, или связанных с ним (табл. 1) [8]. Механизмы, по которым развивается болезнь при найденных мутациях, во многих случаях неясны. Однако есть несколько генов, для которых лучше, чем для остальных, изучены причинно-следственные взаимосвязи при патогенезе глаукомы.

К генам, связь которых с глаукомой изучена достаточно хорошо, относится ген миоцилина (*MYOC*). Альтернативное название данного гена – *TIGR* (gene trabecular meshwork-induced glucocorticoid response protein). Ген миоцилина расположен на длинном плече 1-й хромосомы (локус 1q24.3-q25.2), был впервые описан Е.М. Stone в 1997 г. В настоящее время в гене миоцилина (*MYOC/TIGR/GLCIA*) идентифицировано более 70 мутаций. Его экспрессия выявлена в трабекулярной сети угла передней камеры, цилиарном теле, склере, хориоидеи, роговице, радужке, сетчатке, шлеммовом канале, постламинарных аксонах зрительного нерва. Белковым продуктом гена является секреторный белок

миоцилин. В наибольшем количестве белок обнаруживается в межклеточном веществе среди коллагеновых волокон и в клетках трабекулярной зоны, склеры и роговицы. Миоцилин взаимодействует с другими белками экстрацеллюлярного матрикса: фибронектином, фибрилином, ламинином и коллагеном VI типа. Эти взаимодействия обеспечивают регулирование формирования экстрацеллюлярного матрикса и оттока внутриглазной жидкости из трабекул [9].

У пациентов с первичной открытоугольной глаукомой Е.М. Stone идентифицировал мутацию в гене *TIGR*, приводящую к замене аминокислот в 430 кодоне (tyr-430-his), а также миссенс-мутацию в 357 кодоне (gly-357-val; G357V) и терминирующую мутацию в 368 кодоне (glu-368-stop; Q168X) [10]. При такой нонсенс-мутации Gln368X образуется стоп-кодон, в результате чего происходит синтез укороченного белка, лишённого значительной части «ольфактомедин-подобного домена», необходимого для нормального функционирования миоцилина. Мутантный белок становится нерастворимым, накапливается внутри клеток трабекулярной сети, вызывая их дистрофические изменения и последующую гибель посредством апоптоза. Следствием этих процессов является увеличение сопротивления оттоку внутриглазной жидкости и повышение внутриглазного давления (ВГД). Так как миоцилин также экспрессируется в ганглиозных клетках сетчатки, астроцитах, мутации в гене могут непосредственно приводить к их апоптозу без повышения внутриглазного давления, и, как следствие, вызывать снижение механической устойчивости решетчатой пластинки [11–13].

Y. Liu и D. Vollrath предлагают рассматривать миоцилин-ассоциированную глаукому как болезнь накопления в эндоплазматической сети. Прогрессия событий при хронической экспрессии мутантного миоцилина с aberrантной конформацией и последующим избыточным накоплением его в эндоплазматическом ретикулуме трабекулярной сети в ассоциации с дисфункцией оборачивается проявлением фенотипа доминантной глаукомы [14].

Таблица 1

## Гены, ассоциированные с развитием ПОУГ

№ п/п	Символ гена	Название гена	Расположение гена	Литературная ссылка
1	<i>AGTR2</i>	Angiotensin II receptor, type 2	Xq22-q23	Hashizume et al., 2005
2	<i>APOE</i>	Apolipoprotein E	19q13.2	Copin et al., 2002
3	<i>CDKN1A</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A	6p21.2	Tsai et al., 2004
4	<i>CDH-1</i>	E-cadherin	16q22.1	Lin et al., 2006
5	<i>CYP1B1</i>	Cytochrome P450, subfamily I, polypeptide 1	2p22-p21	Vincent et al., 2002
6	<i>EDNRA</i>	Endothelin receptor, type A	4q31.2	Ishikawa et al., 2005
7	<i>GPDS1</i>	Glaucoma-related pigment dispersion syndrome	7q35-q36	Nakamura et al., 2009
8	<i>GSTM1</i>	Glutathione S-transferase, mu-1	1p13.3	Juronen et al., 2000
9	<i>HSPA1A</i>	Heat-shock 70kD protein 1A	6p21.3	Tosaka et al., 2007
10	<i>IGF2</i>	Insulin-like growth factor II	11p15.5	Tsai et al., 2003
11	<i>IL1-β</i>	Interleukin 1-beta	2q14	Lin et al., 2003
12	<i>MFN1</i>	Mitofusin 1	3q25-q26	Wolf et al., 2009
13	<i>MFN2</i>	Mitofusin 2	1p36.2	Wolf et al., 2009
14	<i>MTHFR</i>	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase	1p36.3	Junemann et al., 2005
15	<i>NCK2</i>	NCK adaptor protein 2	2q12	Akiyama et al., 2008
16	<i>NTF4</i>	Neurotrophin 4	19q13.3	Pasutto et al., 2009
17	<i>OCLM</i>	Oculomedin	1q31.1	Fujiwara et al., 2003
18	<i>OLFM2</i>	Noelin 2	19p13.2	Funayama et al., 2006
19	<i>OPA1</i>	Optic atrophy 1	3q28-q29	Aung et al., 2002
20	<i>PARL</i>	presenilin associated, rhomboidlike	3q27	Wolf et al., 2009
21	<i>PONI</i>	Paraoxonase 1	7q21.3	Inagaki et al., 2006
22	<i>TAP1</i>	Transporter, ATP-binding cassette, major histocompatibility complex, 1	6p21.3	Lin et al., 2004
23	<i>TLR4</i>	Toll-like receptor 4	9q32-q33	Shibuya et al., 2008
24	<i>TNF</i>	Tumor necrosis factor	6p21.3	Lin et al., 2003
25	<i>TP53</i>	Tumor protein p53	17p13.1	Lin et al., 2002

На долю нонсенс-мутации Gln368X приходится около 40 % от всех найденных в мире мутаций в гене *MYOC/TIGR*. Этот полиморфизм встречается у 1,6 % больных ПОУГ европеоидной расы [15–16]. Исследования, проведенные в Санкт-Петербурге, также выявили, что наиболее часто при ПОУГ встречается мутация Gln368X в гене *MYOC* [7].

Еще один ген, мутации в котором могут стать причиной развития ПОУГ – ген цитохрома P450 первого семейства подсемейства В полипептид 1 (*CYP1B1*). Ген цитохрома расположен на коротком плече 2-й хромосомы в локусе 2p22.2, имеет 3 экзона и 2 интрона. Фермент, кодируемый этим геном, располагается в эндоплазматическом ретикулуме. От 20 до 50 % пациентов с ПОУГ имеют мутации в гене цитохрома P450. Всего описано 4499 вариаций в экзонах и интронах гена *CYP1B1*, в т. ч. 16 – обрыв цепи, 36 – сдвиг рамки считывания, 6 вставок в пределах рамки и 134 миссенс-варианта [17].

Проведенные S. Monemi et al. исследования показывают, что сочетание мутаций в двух генах *MYOC* и *CYP1B1* в гетерозиготном состоянии приводит к возникновению глаукомы с более злокачественным течением и ранним манифестированием [18].

Другой ген, ассоциация которого с глаукомой также хорошо известна – оптиневрин (*OPTN*). Так же, как и *MYOC*, этот ген экспрессируется в клетках трабекулярной сети. Цитоплазматический белок оптиневрин (продукт гена *OPTN*) является фактором транскрипции, участвует в регуляции апоптоза. Повышение содержания оптиневрина в трабекулярной зоне положительно

регулирует секрецию миоцилина. Однако механизмы непосредственного участия *OPTN* в патогенезе гибели ганглиозных клеток сетчатки – основном звене механизма развития ПОУГ – пока не известны [19].

В 2002 г. T. Rezaie et al. исследовали 54 семей с аутосомно-доминантным типом наследования ПОУГ и установили полиморфизмы гена *OPTN*, ответственные за возникновение ПОУГ. По данным T. Rezaie et al., наиболее часто у больных с глаукомой выявляется замена глутамина на лизин в 50-м положении (Glu50Lys) из-за замены гуанина на аденин в 458 позиции (458G>A) в четвертом экзоне гена оптиневрина, она была обнаружена у 13,5 % больных [20].

ПОУГ, обусловленная мутациями в генах *MYOC/TIGR* (1q24.3-q25.2) и *OPTN* (10p14-p15), наследуется по аутосомно-доминантному типу и относится к группе моногенных заболеваний. Мутации в этих генах ответственны за развитие от 2 до 20 % случаев данного заболевания [20], а их носители имеют риск развития ПОУГ в течение жизни, варьирующий от 60 до 100 % [15].

В доступной нам литературе встретились лишь одиночные работы по изучению роли генов факторов роста (ФР) в этиопатогенезе глаукомы. В работе S. Sripriya et al. в Индийской популяции проведенный анализ вовлеченности полиморфизма 509 С/Т гена трансформирующего ФР (*TGF beta-1*) в формирование глаукомы не выявил статистически значимых отличий между пациентами ПОУГ и группой контроля [21]. Данные, полученные в ходе работы H.J. Lin et al., среди популяции Китая, напротив, выявили значительные

различия в распределении полиморфизма –460 T/C эндотелиального ФР (*VEGF-A*) между контрольной группой и пациентами ПООГ. С/С гомозиготы отсутствовали в контрольной группе, поэтому этот генотип может являться генетическим маркером ПООГ [22].

Таким образом, изучению генетических основ первичной открытоугольной глаукомы посвящен ряд работ. Однако следует отметить, что большинство исследований по выявлению генов предрасположенности к ПООГ проведены за рубежом. Единичные работы, проводимые в России, фрагментарны и посвящены оценке вовлеченности лишь генов миоцилина (*MYOC/TIGR*), оптиневрина (*OPTN*), цитохрома P 450 (*CYP1B1*) [2; 23] в формировании ПООГ, что крайне недостаточно и диктует необходимость проведения дальнейших генетических исследований ПООГ в различных популяциях России.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Нестеров А.П. Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы // Клини. офтальмол. 2003. Т. 4. № 2. С. 47-48.
2. Астахов Ю.С., Васильев В.Б., Рахманов В.В. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина и оптиневрина: значение для ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы // Клини. офтальмол. 2005. Т. 6. № 2. С. 48-51.
3. Мачехин В.А. Региональная офтальмология на рубеже XXI века. Тамбов, 2001. 265 с.
4. Нестеров А.П., Алексеев Б.Н. Современные аспекты патогенеза глаукомной нейроретинопатии // 7 съезд офтальмологов России: тез. докл. М.: Изд-во «Федоров», 2000. Ч. 1. С. 178.
5. Flammer J. Pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy // Glaucoma therapy. Current issues and controversies: Articles / ed. by T. Shaarawy, J. Flammer, S. Drance. L., 2004. P. 27-36.
6. Schwartz M. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma development of a therapeutic neuroprotective vaccine: the Friedenwald lecture // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003. V. 44. P. 7-11.
7. Рахманов В.В. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина и оптиневрина как генетические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы // Генетика. 2005. Т. 41. № 11. С. 1567-1574.
8. Fuse N. Genetic bases for glaucoma // Tohoku J. Exp. Med. 2010. V. 221. № 1. P. 1-10.
9. Stone E.M., Fingert J.H., Alward W.L. et al. Variations in the myocilin gene in patients with open-angle glaucoma // Arch. Ophthalmol. 2002. № 120. P. 1189-1197.
10. Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 824 с.
11. Alward W.L. The genetics of open-angle glaucoma: the story of GLC1A and myocilin // Eye. 2000. V. 36. № 14. P. 429-436.
12. Baird P.N., Craig J.E., Richardson A.J. et al. Analysis of 15 primary open-angle glaucoma families from Australia identifies a founder effect for the Q368stop mutation of myocilin // Hum. Genet. 2003. V. 112. P. 110-116.
13. Craig J.E., Baird P.N., Healey D.L. et al. Evidence for genetic heterogeneity within eight glaucoma families, with the GLC1A Gln368Stop mutation being an important phenotypic modifier // Ophthalmol. 2001. V. 108. P. 1607-1620.
14. Liu Y., Vollrath D. Reversal of mutant myocilin non-secretion and cell killing: implications for glaucoma // Hum. Mol. Genet. 2004. V. 13. P. 1193-1204.
15. Faucher M., Ancil J.L., Rodrigue M.A. et al. Founder TIGR/myocilin mutations for glaucoma in the Quebec population // Hum. Mol. Genet. 2002. V. 11. P. 2077-2090.
16. Gong G., Kosoko-Lasaki O., Haynatzki G.R., Wilson M.R. Genetic dissection of myocilin glaucoma // Hum. Mol. Genet. 2004. V. 13. P. 91-102.
17. Stoilov I.R., Costa V.P., Vasconcellos J.P.C. et al. Molecular genetics of primary congenital glaucoma in Brazil // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002. V. 43: P. 1820-1827.
18. Monemi S., Spaeth G., DaSilva A. et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. // Hum. Mol. Genet. 2005. V. 14. P. 725-733.
19. Chalasani M. L., Radha V., Gupta V., Agarwal N., Balasubramanian D. A glaucoma-associated mutant of optineurin selectively induces death of retinal ganglion cells which is inhibited by antioxidants // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. V. 48. P. 1607-1614.
20. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin // Science. 2002. V. 295. P. 1077-1079.
21. Sripriya S., George R., Arvind H. et al. Transforming growth factor beta-1 -509C>T polymorphism in Indian patients with primary open angle glaucoma // Mol. Diagn. Ther. 2007. V. 11. № 3. P. 151-154.
22. Lin H.J., Chen W.L., Chen T.H., Kung Y.J., Lei Wan Vascular Endothelial Growth Factor -460 C/T BstUI Gene Polymorphism is associated with Primary Open Angle Glaucoma // J. BioMedicine. 2014. V. 4. March. P. 20-23.
23. Бикбов М.М., Суркова В.К., Калентьева А.З., Хуснутдинова Э.К., Джемилева Л.У. Молекулярно-генетический анализ и его значение в диагностике первичной открытоугольной глаукомы // Российский офтальмол. журн. 2010. № 1. С. 4-7.

Поступила в редакцию 21 мая 2014 г.

#### Kirilenko M.Y., Churnosov M.I. GENETIC STUDIES OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

The article presents an overview of recent data of Russian and international literature on genetic studies of primary open-angle glaucoma (POAG). POAG refers to a group of multifactorial diseases, the etiology of which, along with environmental factors makes a significant contribution to the genetic makeup. In recent years carried out active research POAG associated genes. After analyzing the literature sources, it should be noted that most studies on the identification of susceptibility genes for POAG held abroad. Individual works carried out in Russia, fragmentary and only dealt with the assessment of involvement of specific genes in the formation of POAG. It is extremely insufficient and dictates the need for further genetic studies in different populations POAG Russia.

**Key words:** primary open-angle glaucoma; genetic research; gene polymorphism; growth factors.

Кириленко Михаил Юрьевич, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Российская Федерация, врач-офтальмолог, аспирант, кафедра медико-биологических дисциплин, e-mail: 021085@list.ru

Kirilenko Mikhail Yuryevich, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation, Ophthalmologist, Post-graduate Student, Biomedical Disciplines Department, e-mail: 021085@list.ru

Чурнусов Михаил Иванович, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин, e-mail: 021085@list.ru

Churnosov Mikhail Ivanovich, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Biomedical Disciplines Department, e-mail: 021085@list.ru