



trial // Arch. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 120, N 7. — P. 915–922.

22. Kharod B., Johnson P., Nesti H., Rhee D. Effect of written instructions on accuracy of self-reporting medication regimen in glaucoma patients // J. Glaucoma. — 2006. — Vol. 15, N 3. — P. 244–247.

23. Martinez A., Sanchez M. Retrobulbar haemodynamic effects of the latanoprost/timolol and the dorzolamide/timolol fixed combinations in newly diagnosed glaucoma patients // Int. J. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 1, N 1. — P. 1–11.

24. Netland P.A., Landry T., Sullivan E.K. et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. // Am. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 132, N 4. — P. 472–484.

25. Pajic B. Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, gained in Swiss ophthalmologists offices // Cur. Med. Res. Opin. — 2003. — Vol. 19, N 2. — P. 95–101.

26. Schuman J.S., Katz J.L., Lewis R.A. et al. Efficacy and safety of a fixed combination of travoprost 0,004%/timolol 0,5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension // Am. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 140, N 2. — P. 242–250.

27. Siesky B., Harris A., Sines D. et al. A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus

latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma // J. Ocul. Pharm. Ther. — 2006. — Vol. 22, N 5. — P. 353–362.

28. Shin D.H., Feldman R.M., Sheu W.P. et al. Efficacy and safety of the fixed combination latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111, N 2. — P. 276–282.

29. Stewart W.C., Konstas A.G.P., Nelson L.A., Krufit B. Meta-analysis of 14-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines // Ophthalmology. — 2008. — Vol. 115, N 7. — P. 1117–1122.

30. Terminology and guidelines for glaucoma // European Glaucoma Society. — 2003. — 85 p.

31. Terminology and guidelines for glaucoma // European Glaucoma Society. — 2008. — 184 p.

32. Varma R., Hwang L.J., Grunden J.W., Bean G.W. Inter-visit intraocular pressure range: an alternative parameter for assessing intraocular pressure control in clinical trials // Am. J. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 145, N 2. — P. 336–342.

33. Wane A., Ndiaye M., Wade A. et al. Compliance of medical treatment in primitive glaucoma open angle // J. Fr. Ophtalmol. — 2003. — Vol. 26, N 10. — P. 1039–1044.

© И.А.РОМАНЕНКО, 2009

УДК 617.7-007.681-056.7

Генетика глаукомы

РОМАНЕНКО И.А.

Постоянный интерес к изучению первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) определяется значительной распространенностью, необратимостью течения данного заболевания и серьезностью прогноза. Около 15% из общего количества слепых людей потеряли зрение от глаукомы [1]. Все большее внимание уделяется вопросам патогенеза, клинического полиморфизма, генетической гетерогенности и разработке современных способов ранней диагностики глаукомы. Проведенные в мире многочисленные эпидемиологические исследования показали, что значительная доля случаев первичной открытоугольной глаукомы имеет наследственную природу [12, 20, 29, 34] и относится к группе мультифакториальных заболеваний с пороговым эффектом [2].

Достижения в области медицинской генетики позволили установить локусы генов, ответственных за развитие ПОУГ. Они были названы GLC_1A , GLC_1B , GLC_1C , GLC_1D , GLC_1E и GLC_1F . К настоящему времени в 2 из шести локусов удалось точно выявить гены, ответственные за возникновение глаукомы: локус GLC_1A содержит ген $MYOC$, кодирующий белок миоцилин, а локус GLC_1E — ген $OPTN$, продуктом которого является оптиневрин.

Первым был найден локус GLC_1A в длинном плече 1-й хромосомы, ассоциированный с развитием как ювенильной глаукомы, так и первичной открытоугольной глаукомы взрослых с ауто-сомно-доминантным типом наследования [25]. В 1997 г. Е.М.Stone выявил ответственный за возникновение этих



заболеваний ген и дал ему название TIGR (trabecular meshwork-induced glucocorticoid response protein), т. к. наблюдался высокий уровень его экспрессии в культуре клеток трабекулярной сети после длительного воздействия на них дексаметазоном [27]. В том же году R.Kubota открыл ген, экспрессируемый в нормальной сетчатке глаза человека и назвал его MYOC, а кодируемый им белок — миоцилин [17]. В 1998 г. K.G.Michels-Rautenstrauss и соавт. сообщили о точном картировании этого гена в 1q24.3-25.2 [18]. В настоящее время известно более 70 мутаций в гене MYOC, ассоциированных с развитием глаукомы, причем их частота зависит от расовой принадлежности пациентов с ПОУГ: европеоидная раса — 3,86%, негроидная — 3,30%, монголоидная — 4,44%. Спектр мутаций также связан с этническим происхождением. Наиболее частая мутация *Gln368Stop* встречается только у европеоидов, вторая по частоте *Arg46Stop* — у представителей монголоидной расы, *Gln48His* — у индийцев, *Asn480Lys* описан только у выходцев из северной части Франции, *Cys433Arg* — у жителей Бразилии [11].

Для мутаций MYOC характерна неполная пенетрантность и зависимость ее от возраста (см. таблицу) [11].

Зависимость пенетрантности мутаций гена MYOC от возраста

Мутация MYOC	Возраст, лет				
	30	31-40	41-50	51-60	61-70
Gln368Stop	0	72	—	—	82
Thr377Met	88	—	—	—	—
Cys433Arg	40	75	100	—	—
Asn480Lys	45	75	85	98	100

Таким образом, на основе анализа распространенности мутаций гена MYOC в разных странах можно сказать, что он ассоциирован с развитием первичной открытоугольной глаукомы в 2–4% случаев.

M.Sarfazari и соавт. (1998) с помощью хромосомных маркеров провели анализ сцепления в одной большой британской семье и картировали локус *GLC₁E* на коротком плече 10-й хромосомы (10p14-p15). Из обследованных 46 членов семьи 12 имели глаукому псевдонормального давления (ГПНД) и 3 — первичную открытоугольную глаукому с умеренно-повышенным внутриглазным давлением (ВГД): 28–30 мм рт. ст. [24].

В 2002 г. T.Rezaie и соавт. выделили второй ген, ассоциированный с аутосомно-доминантно наследуемой ПОУГ и присвоили ему название OPTN. Он находится в области 10p15.3-p14 и кодирует белок оптиневрин [23].

При изучении представителей европеоидной расы, страдающих глаукомой псевдонормального давления с аутосомно-доминантным типом наследования, мутации в данном гене были найдены в 16,7%. Наиболее часто встречалась мутация E50K.

S.Tang и соавт. исследовали в Японии 148 пациентов с нормотензивной глаукомой, 165 пациентов с ПОУГ и 196 человек без глазной патологии и не установили глаукомо-специфичных мутаций в гене OPTN [28]. E.Forsman и соавт. в ходе изучения финских семей с ПОУГ также не нашли доказательств в пользу связи гена OPTN с возникновением глаукомы [10]. К тому же, поскольку семейная нормотензивная глаукома встречается редко, вклад этого гена в патогенез всех случаев открытоугольной глаукомы составляет около 0,1% [4].

Локус *GLC₁B* расположен во второй паре хромосом, в области 2cen-q13. По данным M.Sarfazari и соавт. (1998), для пациентов с глаукомой типа *GLC₁B* характерна манифестация после 40 лет, низкий или умеренно повышенный уровень ВГД, хороший эффект от медикаментозного лечения [24]. J.C.Charlesworth (2006) в своих исследованиях также отметил, что велика вероятность обнаружения гена, связанного с глаукомой, именно в этой области [7].

Сообщения об идентификации остальных локусов, ответственных за глаукому, касаются в основном единичных исследований отдельных семей [16].

M.K.Wirtz (1997) впервые обнаружил *GLC₁C* в области 3q21-q24 при обследовании членов одной большой семьи из шта-



та Орегон (США) с аутосомно-доминантным типом наследования глаукомы [32]. В 2001 г. G.Kitsos и соавт., исследуя многочисленную греческую семью, сообщили о втором случае, когда удалось связать заболеваемость глаукомой с локусом 3-й хромосомы. Общим для данных больных было повышение истинного ВГД в среднем до 23,3 мм рт. ст., возникающее в возрасте 33 лет и старше [16]. Н.Ху и соавт. выдвинули предположение, что причиной глаукомы может явиться ген PCOLCE2 (Type I procollagen C-proteinase enhancer protein-like gene), находящийся в этой области. Однако не удалось выявить взаимосвязи между мутациями в этом гене и наличием глаукомы *GLC₁C* [35].

О.С.Trifan и соавт. (1998) изучали четыре поколения семьи с первичной открытоугольной глаукомой с умеренно повышенным ВГД, начинавшейся в среднем возрасте. Генетический анализ выявил группу ДНК-сцепленных маркёров, локализованных в области 8q23 [31]. Этому локусу в порядке очередности открытия было присвоено название *GLC₁D*. Специфический ген в этой области до настоящего времени не установлен.

GLC₁F был обнаружен J.S.Andersen и соавт. (1997) в 4 семьях, у членов которых наблюдались синдром пигментной дисперсии и ПОУГ с умеренным повышением ВГД, наследуемые по аутосомно-доминантному типу. Локус, определяющий возникновение синдрома пигментной дисперсии, был найден в длинном плече 7-й хромосомы — 7q35-q36 [5]. М.К.Wirtz и соавт. (1999) высказали предположение о потенциальных генах, ответственных за данную патологию: гены NO-синтетазы (nitric oxide synthase) и C2H2-150 (C2H2-type zinc-finger protein), находящиеся в этой области [33].

Новый локус первичной открытоугольной глаукомы, *GLC₁G*, был открыт в 2005 г. S.Monemi и соавт. в 5-й хромосоме (5q22.1). При изучении 6 генов этой области авторам удалось установить, что заболевание связано с мутациями в гене WDR36 (WD40-repeat 36 gene) (5,02%): самая распространенная мутация — D658G (1,94% — 13 из 670 больных ПОУГ, из них 7 с повышенным и 6 с нормальным ВГД), на долю остальных мутаций

(N355S, A449T и R529Q) приходится 3,08%. Данные мутации отсутствовали у 200 человек из группы контроля [19]. М.А.Hauser и соавт. (2006) провели исследование распределения мутаций гена WDR36 среди американских пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Нуклеотидный полиморфизм — SNPs (включая мутации, которые ранее связывали с возникновением ПОУГ) был выявлен у 17% больных и у 4% здоровых добровольцев. Хотя найденные вариации гена WDR36 встречались более часто у лиц с ПОУГ, не удалось установить зависимость между какой-либо мутацией и наличием заболевания. Возможно, аномалий в строении этого гена недостаточно, чтобы вызвать глаукому самостоятельно, и он может быть геном-модификатором [13].

В это же время в Австралии A.W.Newitt и соавт. получили интересные данные: мутация D658G встречалась примерно с одинаковой частотой как у больных ПОУГ (1,6%), так и в группе контроля (1,8%). Таким образом, можно сделать вывод о неодинаковой значимости мутации данного гена для различных популяций, и, возможно, поставить под сомнение роль этого гена в патогенезе глаукомы [15]. F.Pasutto и соавт. в Германии определили 14 вариаций гена WDR36, из них 6 были расценены как полиморфизм, поскольку с одинаковой частотой встречались у больных и здоровых лиц, а 8 остальных вариаций, встретившихся у 15 больных (3,7%) и 1 здорового участника (0,2%), могли быть ответственны за возникновение ПОУГ. Возраст начала заболевания, тяжесть и цифры ВГД варьировали в широких пределах. В заключение отмечалось, что вклад WDR36 в возникновение глаукомы незначительный, по крайней мере в немецкой популяции. Большая вариабельность гена (44 аллельных варианта) требует дальнейшей оценки их значимости [21].

Недавно стало известно еще о двух локусах, участвующих в развитии глаукомы: *GLC₁I* в области 15q11-13 встречался у больных с рано начавшейся ПОУГ [3], а локус *GLC₁M* (5q22.1-q32) был ассоциирован с ювенильной глаукомой [8]. Природа генов, находящихся в этих локусах, остается невыясненной.



Имеются предположения ряда исследователей о возможной связи глаукомы с областями хромосом 2p14, 2q33-34, 10p12-13, 14q11, 14q21-22, 17p13, 17q25 и 19q12-14. Однако данных, подтверждающих эти гипотезы, недостаточно.

Представляют интерес исследования, направленные на поиск генетической основы одного из ведущих факторов риска возникновения глаукомы — *псевдоэксфолиативного синдрома* (ПЭС) [9]. Это генерализованный процесс, связанный с эластиновой микрофибриллопатией и проявляющийся отложением белковых субстанций на поверхности хрусталика, радужной оболочки, особенно по зрачковому краю, а также в углу передней камеры глаза, на цинновых связках и роговичном эндотелии. Сведения о распространенности ПЭС в мире весьма разноречивы, составляя в среднем 10–20% у лиц старше 60 лет. Особенно высока частота ПЭС в скандинавских странах и в Греции. Риск возникновения *псевдоэксфолиативной глаукомы* (ПЭГ) при наличии ПЭС в течение 15 лет составляет 60% [30].

Проведенные в Исландии и Швеции исследования выявили связь этих патологий с полиморфизмом гена *LOXL1* (lysyl oxidase-like 1) — аллели R141L и G153D. V.L.Ramprasad и соавт. (2008) на примере индийской популяции подтвердили возможность взаимосвязи ПЭС с вариантом G153D [21]. Похожий результат был получен у американцев (Fan B.J. и соавт., 2008), однако следует заметить, что частота встречаемости G153D у пациентов с ПЭС составляла 99%, а в группе контроля — 79% [9].

P.Challa и соавт. получили данные, согласно которым распространенность трех

известных полиморфизмов *LOXL1* составляет 32,0% при наличии ПЭС и 21,6% у здоровых индивидумов [6]. По данным японских исследователей, вариант R141L был обнаружен при ПЭС у 0,8%, и в отсутствие ПЭС — у 46,0%, а вариант G153D — у 1,0% и 0,8% соответственно [14].

Поскольку аллели *LOXL1*, ассоциированные с наличием ПЭС, часто обнаруживаются у лиц, не имеющих псевдоэксфолиаций, это не может служить основанием для разработки диагностических тестов на выявление ПЭС. Можно предположить, что пенетрантность этого гена находится под влиянием других генов или факторов окружающей среды.

Таким образом, достижения молекулярной генетики последних лет способствовали значительному прогрессу в изучении патогенеза мультифакториальных заболеваний, в этиологии которых помимо генетической составляющей немалую роль играют факторы внешней среды. Являясь генетически неоднородной группой заболеваний, ПОУГ обладает определенными характеристиками, затрудняющими исследования. К ним можно отнести гетерогенность локусов (мутации в разных локусах могут вызывать данное заболевание), полигенное наследование (для развития заболевания требуются мутации в нескольких генах), фенотип (с участием факторов внешней среды), неполная пенетрантность (не у всех лиц, имеющих данную мутацию, обнаруживается заболевание). Совершенно необходимы дальнейшие исследования, которые позволят ученым и клиницистам продвинуться в понимании патогенеза глаукомы с позиций клеточной и молекулярной биологии.

Литература

1. Клинические рекомендации. Офтальмология / Под ред. Л.К.Мошовой, А.П.Нестерова, Е.А.Егорова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 256 с.
2. Нестеров А.П. Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы // Клин. офтальмол. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 47–48.
3. Allingham R.R., Wiggs J.L., Hauser E.R. et al. Early adult-onset POAG linked to 15q11-q13 using ordered subset analysis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46, N 6. — P. 2002–2009.

4. Alward W.L., Kwon Y.H., Kawase K. et al. Evaluation of optineurin sequence variations in 1,048 patients with open-angle glaucoma // Am. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 136, N 5. — P. 904–910.
5. Andersen J.S., Pralea A.M., DelBono E.A. et al. A gene responsible for the pigment dispersion syndrome maps to chromosome 7q35-q36 // Arch. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 115, N 3. — P. 384–388.
6. Challa P., Schmidt S., Liu Y. et al. Analysis of *LOXL1* polymorphisms in a United States population with pseudoexfoliation glaucoma // Mol. Vis. — 2008. — Vol. 14. — P. 146–149.



7. Charlesworth J.C., Stankovich J.M., Mackey D.A. et al. Confirmation of the adult-onset primary open angle glaucoma locus GLC1B at 2cen-q13 in an Australian family // *Ophthalmologica*. — 2006. — Vol. 220, N 1. — P. 23–30.
8. Fan B.J., Ko W.C., Wang D.Y. et al. Fine mapping of new glaucoma locus GLC1M and exclusion of neuregulin 2 as the causative gene // *Mol. Vis.* — 2007. — Vol. 13. — P. 779–784.
9. Fan B.J., Pasquale L., Grosskreutz C.L. et al. DNA sequence variants in the LOXL1 gene are associated with pseudoexfoliation glaucoma in a U.S. clinic-based population with broad ethnic diversity // *BMC Med. Genet.* — 2008. — Vol. 9, N 1. — P. 5.
10. Forsman E. The role of TIGR and OPTN in Finnish glaucoma families: a clinical and molecular genetic study // *Mol. Vis.* — 2003. — Vol. 9. — P. 217–222.
11. Gong G., Kosoko-Lasaki O., Haynatzki G.R., Wilson M.R. Genetic dissection of myocilin glaucoma // *Hum. Mol. Genet.* — 2004. — Vol. 13, N 51. — P. 91–102.
12. Green C.M., Kearns L.S., Wu J. et al. How significant is a family history of glaucoma? Experience from the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania // *Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 35, N 9. — P. 793–799.
13. Hauser M.A., Allingham R.R., Linkroum K. et al. Distribution of WDR36 DNA sequence variants in patients with primary open-angle glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2006. — Vol. 47, N 6. — P. 2542–2546.
14. Hayashi H., Gotoh N., Ueda Y. et al. Lysyl oxidase-like 1 polymorphisms and exfoliation syndrome in the Japanese population // *Am. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 145, N 3. — P. 582–585.
15. Hewitt A.W., Dimasi D.P., Mackey D.A., Craig J.E. A Glaucoma Case-control Study of the WDR36 Gene D658G sequence variant // *Am. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 142, N 2. — P. 324–325.
16. Kitsos G., Eiberg H., Economou-Petersen E. et al. Genetic linkage of autosomal dominant primary open angle glaucoma to chromosome 3q in a Greek pedigree // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 9, N 6. — P. 452–457.
17. Kubota R., Noda S., Wang Y. et al. A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping // *Genomics*. — 1997. — Vol. 41, N 3. — P. 360–369.
18. Michels-Rautenstrauss K.G., Mardin C.Y., Budde W.M. et al. Juvenile open angle glaucoma: fine mapping of the TIGR gene to 1q24.3-q25.2 and mutation analysis // *Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 102, N 1. — P. 103–106.
19. 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. — Vol. 14, N 6. — P. 725–733.
20. Nguyen R.L., Raja S.C., Traboulsi E.I. Screening relatives of patients with familial chronic open angle glaucoma // *Ophthalmology*. — 2000. — Vol. 107, N 7. — P. 1294–1297.
21. Pasutto F., Mardin C.Y., Michels-Rautenstrauss K. et al. Profiling of WDR36 missense variants in German patients with glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2008. — Vol. 49, N 1. — P. 270–274.
22. Ramprasad V.L., George R., Soumitra N. et al. Association of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the LOXL1 gene with pseudoexfoliation syndrome in India // *Mol. Vis.* — 2008. — Vol. 14. — P. 318–322.
23. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin // *Science*. — 2002. — Vol. 295, N 5557. — P. 1077–1079.
24. 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 // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 62, N 3. — P. 641–652.
25. Sheffield V.C., Stone E.M., Alward W.L. et al. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31 // *Nat. Genet.* — 1993. — Vol. 4, N 1. — P. 47–50.
26. Stoilova D., Child A., Trifan O.C. et al. Localization of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open angle glaucoma to the 2cen-q13 region // *Genomics*. — 1996. — Vol. 36, N 1. — P. 142–150.
27. Stone E.M., Fingert J.H., Alward W.L. et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma // *Science*. — 1997. — Vol. 275, N 5300. — P. 668–670.
28. Tang S., Toda Y., Kashiwagi K. et al. The association between Japanese primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma patients and the optineurin gene // *Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 113, N 3. — P. 276–279.
29. Teikari J.M. Genetic factors in open-angle (simple and capsular) glaucoma. A population-based twin study // *Acta Ophthalmol. (Copenh)*. — 1987. — Vol. 65, N 6. — P. 715–720.
30. Thorleifsson G., Magnusson K.P., Sulem P. et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma // *Science*. — 2007. — Vol. 317, N 5843. — P. 1397–1400.
31. Trifan O.C., Traboulsi E.I., Stoilova D. et al. A third locus (GLC1D) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 8q23 region // *Am. J. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 126, N 1. — P. 17–28.
32. Wirtz M.K., Samples J.R., Kramer P.L. et al. Mapping a gene for adult-onset primary open-angle glaucoma to chromosome 3q // *Am. J. Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 60, N 2. — P. 296–304.
33. Wirtz M.K., Samples J.R., Rust K. et al. GLC1F, a new primary open-angle glaucoma locus, maps to 7q35-q36 // *Arch. Ophthalmol.* — 1999. — Vol. 117, N 2. — P. 237–241.
34. Wolfs R.C., Klaver C.C., Ramrattan R.S. et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study // *Arch. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 116, N 12. — P. 1640–1645.
35. Xu H., Acott T.S., Wirtz M.K. Identification and expression of a novel type I procollagen C-proteinase enhancer protein gene from the glaucoma candidate region on 3q21-q24 // *Genomics*. — 2000. — Vol. 66, N 3. — P. 264–273.