

Наследственные глаукомы: клиничко-генетическая характеристика

ОГАНЕЗОВА Ж.Г., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета¹, доцент кафедры офтальмогенетики²; orcid.org/0000-0002-4437-9070

КАДЫШЕВ В.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики, руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней²; orcid.org/0000-0001-7765-3307

ЕГОРОВ Е.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии имени академика А.П. Нестерова¹. orcid.org/0000-0002-6495-7173

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1;

²Институт ВидПО ФГБНУ «МГНЦ», 115522, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье, 1.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Оганезова Ж.Г., Кадышев В.В., Егоров Е.А. Наследственные глаукомы: клиничко-генетическая характеристика. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(4):65-78.

Резюме

Обзор посвящен генетической природе врожденной глаукомы (ВГ). Приводятся клиничко-генетические формы наследственных глауком и единичные нуклеотидные полиморфизмы, идентифицированные на основании полногеномного поиска ассоциаций (GWAS). Глаукома является гетерогенным заболеванием, пациенты с одним и тем же клиничским диагнозом часто могут иметь различные молекулярные причины заболевания. В патогенезе гидрофтальма доказана роль мутации гена *CYP1B1*, при ювенильной открытоугольной глаукоме — гена *MYOC*, при аниридии — гена *RAHB*, при аномалии/синдроме Аксенфельда – Ригера выявлены мутации генов *PITX2*, *FOXC1*, аномалия Петерса характеризуется мутациями в генах *RAHB*, *CYP1B1*, *PITX2*, *FOXC1*. Установлено, что пациенты с открытоугольной глаукомой в 4-43% случаев имеют семейный анамнез, обусловленный мутацией

в генах *MYOC*, *OPTN* либо *TBK1*. Генетические исследования глаукомы являются первыми шагами для разработки нового поколения персонализированных методов лечения. В статье описаны ключевые особенности патогенеза различных генетических форм глаукомы и направления их возможной терапии. Однако генная терапия требует дальнейшего изучения как отдаленных последствий, так и долгосрочной эффективности. Молекулярно-генетическая диагностика глаукомы позволяет персонализировано проводить медико-генетическое консультирование семьи с учетом генетических рисков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная глаукома, наследственная глаукома, клиничко-генетические формы, генетическая гетерогенность, молекулярно-генетическая диагностика, ген миоцилина (*MYOC*), ген оптиневрина (*OPTN*), ген *TANK*-связывающей киназы 1 (*TBK1*).

Для контактов:

Оганезова Жанна Григорьевна, e-mail: jannaogan@mail.ru

LITERATURE REVIEW

Hereditary glaucoma: clinical and genetic characteristics

OGANEZOVA Zh.G., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Academic Department of Ophthalmology named after academician A.P. Nesterov¹, Associate Professor at the Academic Department of Ophthalmogenetics²; orcid.org/0000-0002-4437-9070

KADYSHEV V.V., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Genetic Epidemiology, Head of the Department of Ophthalmogenetics, Head of the Research Clinical Center of the Genetics of Eye Diseases²; orcid.org/0000-0001-7765-3307

EGOROV E.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Academic Department of Ophthalmology named after Academician A.P. Nesterov¹. orcid.org/0000-0002-6495-7173

¹Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation, 117437;

²Research Center for Medical Genetics, 1 Moskvorechye St., Moscow, Russian Federation, 115522.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Oganezova Zh.G., Kadyshev V.V., Egorov E.A. Hereditary glaucoma: clinical and genetic characteristics. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2022; 21(4):65-78.

Abstract

The review is devoted to the genetic nature of congenital glaucoma (CG) and presents clinical and genetic forms of hereditary glaucoma and single nucleotide polymorphisms identified by genome-wide association studies (GWAS). Glaucoma is a genetically heterogeneous disease, and patients with the same clinical diagnosis often have different molecular causes. The role of mutations in the CYP1B1 gene has been proven in the pathogenesis of hydrophthalmos; the MYOC gene — in juvenile open-angle glaucoma; the PAX6 gene — in aniridia; mutations in the PITX2, FOXC1 genes have been identified in Axenfeld-Rieger anomaly/syndrome. It has been established that 4–43% of patients with open-angle glaucoma have a family history

of a mutation in the MYOC, OPTN or TBK1 genes. Genetic studies of glaucoma are the first steps to developing a new generation of personalized treatments. The article describes the key features of the pathogenesis of various genetic forms of glaucoma and the possible course of its therapy. However, gene therapy requires further study of both long-term effects and efficacy. Molecular genetic diagnosis of glaucoma allows for personalized genetic counseling of family members with consideration of the genetic risks.

KEYWORDS: congenital glaucoma, hereditary glaucoma, clinical and genetic forms, genetic heterogeneity, molecular genetic diagnostics, myocilin gene (MYOC), optineurin gene (OPTN), TANK-binding kinase 1 (TBK1) gene.

Врожденная глаукома (ВГ) является многофакторным заболеванием, сопровождающимся патологическим повышением внутриглазного давления (ВГД) вследствие наследственных (генетических) или внутриутробных дефектов развития дренажной системы глаза. Распространенность ВГ в разных странах разнится, достигая максимума в экономически неразвитых странах из-за близкородственных браков. В России частота встречаемости данной патологии составляет 1:10 000–20 000 новорожденных [1].

В основе патогенетических механизмов развития первичной ВГ лежат трабекулопатия и функциональный каналикулярный блок, влекущие повышение ВГД, в результате чего возникают характерные изменения в диске зрительного нерва и сетчатке, нарушающие зрительные функции [2, 3]. Прогрессирующий характер данной патологии, приводящий к необратимой слепоте у детей и подростков и, соот-

ветственно, у взрослых пациентов, имеет большое медико-социальное значение и требует существенных финансовых затрат со стороны государства. Исследователи во всем мире предпринимают все новые попытки в разработке современных методов диагностики и лечения, способствующих профилактике ВГ, выявлению заболевания на ранних стадиях и замедлению его прогрессирования.

Генетическая природа ВГ

В настоящее время особое внимание уделяется установлению генетической природы ВГ. Глаукома является гетерогенным заболеванием, так что пациенты с одним и тем же клиническим диагнозом (например, глаукома с нормальным ВГД) часто могут иметь заболевание, вызванное различными молекулярными причинами (например, мутациями генов TBK1, OPTN или неизвестной причиной).

Таблица 1. Клинико-генетические формы наследственных глауком.

Table 1. Clinical and genetic forms of hereditary glaucoma.

Название нозологической единицы <i>Nosological entity</i>	Тип наследования <i>Mode of inheritance</i>	Локализация гена <i>Gene localization</i>	Название гена <i>Gene name</i>
Первичные глаукомы, обусловленные моногенными врожденными пороками развития переднего отрезка глаза <i>Primary glaucoma associated with monogenetic congenital defects in the development of the anterior eye segment</i>			
Первичная врожденная глаукома (буфтальм) <i>Primary congenital glaucoma (buphthalmos)</i>	AP / AR	2p22-p21	CYP1B1
	AP / AR	1p36.2-36.1	Неизвестен / <i>Unknown</i>
	Диген	1q24.3-q25.2/2p22-p21	MYOC/CYP1B1
Первичная инфантильная глаукома (детского возраста) <i>Primary infantile glaucoma (in children)</i>	AP / AR	2p22-p21	CYP1B1
	AP / AR	1p36.2-36.1	Неизвестен / <i>Unknown</i>
	Диген / <i>Digenic</i>	1q24.3-q25.2/2p22-p21	MYOC/CYP1B1
Первичные открытоугольные глаукомы / <i>Primary open-angle glaucoma</i>			
	AD / AD	1q24.3-q25.2	MYOC
	AP / AR	1q24.3-q25.2	MYOC
	AD / AD	9q34.1	Неизвестен / <i>Unknown</i>
Первичная открытоугольная ювенильная глаукома (юношеская) <i>Primary open-angle glaucoma (juvenile)</i>	Диген / <i>Digenic</i>	1q24.3-q25.2/2p22-p21	MYOC/CYP1B1
	AP / AR	2p22-p21	CYP1B1
	AD / AD	20p12	Неизвестен / <i>Unknown</i>
	AD / AD	5q22.1-q32	Неизвестен / <i>Unknown</i>
	AD / AD	15q	Неизвестен / <i>Unknown</i>
Первичная открытоугольная глаукома взрослых <i>Primary open-angle glaucoma in adults</i>	AD / AD	10p15-p14	OPTN
	AD / AD	1q24.3-q25.2	MYOC
	AD / AD	5q21.3-q22.1	WDR36
	AD / AD	2p22-p21	CYP1B1
	AD / AD	2cen-q13	Неизвестен / <i>Unknown</i>
	AD / AD	3q21-q24	Неизвестен / <i>Unknown</i>
	AD / AD	8q23	Неизвестен / <i>Unknown</i>
	AD / AD	7q35-q36	Неизвестен / <i>Unknown</i>
	AD / AD	5q11-q13	Неизвестен / <i>Unknown</i>
Глаукома взрослых с нормальным глазным давлением <i>Low-tension glaucoma in adults</i>	AD / AD	10p15-p14	OPTN
	AD / AD	3q28-q29	OPA1
Синдром глаукомы и дисперсной пигментации радужки <i>Glaucoma with pigment dispersion syndrome</i>	AD / AD	7q35-q36	Неизвестен / <i>Unknown</i>

Примечание: AD — аутосомно-доминантный, AP — аутосомно-рецессивный.

Note: AD — autosomal-dominant, AR — autosomal-recessive.

Генетические исследования глаукомы являются первыми шагами для разработки нового поколения персонализированных методов лечения.

В табл. 1 приведены клинико-генетические формы наследственных глауком [4, 5].

Наиболее широко используемыми молекулярно-генетическими методами диагностики являются: секвенирование последнего поколения (NGS), прямое секвенирование по Сэнгеру, масс-спектрометрия, мультиплексная лигазозависимая амплификация (MLPA), флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-метод), полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) [5].

На основании GWAS было идентифицировано около 40 единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с развитием ВГ. Большинство из этих вариантов были реплицированы как минимум в двух и более самостоятельных исследованиях. До недавнего времени одним из ограничений GWAS было то, что большинство этих исследований проводилось на европеоидной и азиатской популяциях. Однако распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) более высокая в африканской и латиноамериканской популяциях и, следовательно, выявленные SNP в европейской и азиатской когортах не могут быть репрезентативными для всех этнических групп с ПОУГ [6].

В 75% случаев ВГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В патогенезе ВГ (гидрофтальм) наиболее изучена и доказана роль мутации гена *CYP1B1*, при ювенильной открытоугольной глаукоме (ЮОУГ) — гена *MYOC*, при аниридии — гена *PAX6*, а при аномалии/синдроме Аксенфельда – Ригера выявлены мутации генов *PITX2*, *FOXC1*, аномалия Петерса характеризуется мутациями в нескольких генах: *PAX6*, *CYP1B1*, *PITX2*, *FOXC1* [1]. Известные гены и хромосомные локусы, ответственные за развитие открытоугольной глаукомы (ПОУГ, ЮОУГ и глаукомы с нормальным ВГД) приведены в табл. 2 [6].

Согласно данным разных авторов [7, 40], пациенты с открытоугольной глаукомой в 4-43% случаев имеют семейный анамнез глаукомы. В литературе имеется довольно большое количество сообщений о семьях, в которых ЮОУГ передается из поколения в поколение по аутосомно-доминантному типу наследования. Генетический анализ этих семейств показал, что развитие глаукомы обусловлено мутацией в генах миоцилина (*MYOC*), оптиневрина (*OPTN*), либо в генах TANK-связывающей киназы 1 (*TBK1*).

Клинико-генетические формы ВГ

Ген *MYOC*

Мутации в гене *MYOC* являются наиболее распространенной причиной как ювенильной, так и первичной открытоугольной глаукомы. Данный ген кодирует белок, который секретируется трабеку-

лярными сетчатыми клетками в водянистую влагу [41–45]. У пациентов с глаукомой отмечается снижение выделения белка из трабекулярной сети и его концентрации в водянистой влаге [44]. Это приводит к внутриклеточному накоплению мутантного белка *MYOC* в клетках трабекулярной сети, нарушает их функцию, повреждает пути оттока и в конечном итоге вызывает повышение ВГД и глаукому [46]. Внутриклеточные агрегаты белка *MYOC* являются мишенью для новых потенциальных методов лечения глаукомы.

В исследованиях семейств с аутосомно-доминантным типом наследования глаукомы выявлена мутация в локусе хромосомы 1q (*GLC1A*) [7, 47, 48]. Последующие исследования выявили несколько мутаций в гене *MYOC*, который расположен внутри локуса *GLC1A*, ответственных за развитие глаукомы. Один вид мутаций был выявлен у 4–60% больных ЮОУГ, в то время как другой был обнаружен у 3–5% пациентов с ПОУГ [8, 49–53].

Наиболее часто встречающимися мутациями в гене *MYOC* являются *GLY364VAL*, *THR377MET* и *TYR437HIS* [8, 49], а у пациентов с ювенильной открытоугольной глаукомой — *PRO370LEU*, *ILE477ASN* и *ASN480LYS* [51, 53–55].

Для мутации *PRO370LEU* характерна ранняя манифестация глаукомы — в среднем в 10–13 лет [51, 53]. При наличии мутации *ILE477ASN* средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 18–21 год, а максимальное ВГД — в среднем 38–40 мм рт.ст. [49, 54]. Для пациентов с мутацией *ASN480LYS* характерна более поздняя манифестация: у 75% ее носителей глаукома диагностировалась к 32 годам [55]. Было обнаружено, что у пациентов с мутацией *TYR437HIS* средний возраст на момент постановки диагноза составлял 20 лет, а максимальное ВГД в среднем составляло 44 мм рт.ст. [49].

Мутация *GLN368STOP* в гене *MYOC* выявляется примерно у 2% пациентов с ПОУГ с манифестацией в возрасте старше 40 лет (средний возраст на момент постановки диагноза составляет 52–59 лет), а максимальное ВГД составляет 28–30 мм рт.ст. [8, 49, 50, 56]. ПОУГ, ассоциированная с мутацией *GLN368STOP*, имеет аутосомно-доминантный тип наследования.

Медикаментозное лечение ЮОУГ, ассоциированной с мутациями в гене *MYOC*, не всегда может быть эффективным. Так, у пациентов с мутацией *ILE477ASN* был отмечен лишь временный успех в контроле ВГД с помощью местных препаратов. Данной когорте больных требовалось хирургическое вмешательство в раннем возрасте [57, 58]. Пациентам с мутацией *THR377MET* более чем в половине случаев требовалось проведение хирургического лечения для адекватного контроля ВГД [59]. Следует уточнить, что часть случаев неэффективности консервативного лечения может быть

Таблица 2. Хромосомные локусы, определенные с помощью полногеномного поиска ассоциаций.
Table 2. Chromosomal loci determined with genome-wide association studies.

Ген <i>Gene</i>	Локус <i>Locus</i>	Хромосомное расположение <i>Chromosome location</i>	Фенотип открытоугольной глаукомы <i>Phenotype of open-angle glaucoma</i>	Вероятный механизм <i>Possible mechanism</i>	Источник <i>Source</i>
MYOC	GLC1A	1q24.3	ПОУГ, ЮОУГ <i>POAG, JOAG</i>	Межклеточное накопление и уменьшение потока водянистой влаги <i>Intercellular accumulation and reduction in aqueous humor outflow</i>	[7, 8]
Не определен <i>Undetermined</i>	GLC1B	2cen-q13	ПОУГ / <i>POAG</i>	Неизвестен / <i>Unknown</i>	[9–11]
IL20RB	GLC1C	3q21-24	ПОУГ / <i>POAG</i>	Воспаление в результате повреждения аксонов сетчатки <i>Inflammation due to retinal axon damage</i>	[12–15]
Не определен <i>Undetermined</i>	GLC1D	8q23	ПОУГ / <i>POAG</i>	Неизвестен / <i>Unknown</i>	[16]
OPTN	GLC1E	10p13	ПОУГ, глаукома с нормальным ВГД <i>POAG, low-tension glaucoma</i>	Патологическая аутофагия <i>Pathological autophagy</i>	[17, 18]
ASB10	GLC1F	7q36.1	ПОУГ / <i>POAG</i>	Неправильная деградация белка и снижение расхода водянистой влаги <i>Improper degradation of protein and aqueous humor flow</i>	[19, 20]
WDR36	GLC1G	5q22.1	ПОУГ / <i>POAG</i>	Клеточный стресс и апоптоз <i>Cellular stress and apoptosis</i>	[21]
EFEMP1	GLC1H	2p16.3-p15	ПОУГ, ЮОУГ <i>POAG, JOAG</i>	Агрегация белков и небольшая площадь диска зрительного нерва <i>Aggregation of proteins and small area size of the optic nerve disc</i>	[22–24]
Не определен <i>Undetermined</i>	GLC1I	15q11-q13	ПОУГ / <i>POAG</i>	Неизвестен / <i>Unknown</i>	[25–28]
Не определен <i>Undetermined</i>	GLC1J	9q22	ЮОУГ / <i>JOAG</i>	Неизвестен / <i>Unknown</i>	[29]
Не определен <i>Undetermined</i>	GLC1K	20p12	ЮОУГ / <i>JOAG</i>	Неизвестен / <i>Unknown</i>	[29]
Не определен <i>Undetermined</i>	GLC1L	3p22-21	ПОУГ / <i>POAG</i>	Неизвестен / <i>Unknown</i>	[30]
Не определен <i>Undetermined</i>	GLC1M	5q22.1-q32	ЮОУГ / <i>JOAG</i>	Неизвестен / <i>Unknown</i>	[31, 32]
Не определен <i>Undetermined</i>	GLC1N	15q22-q24	ЮОУГ / <i>JOAG</i>	Неизвестен / <i>Unknown</i>	[33]
NTF4	GLC1O	19q13.33	ПОУГ / <i>POAG</i>	Снижение активности тирозинкиназного рецептора B <i>Reduced activity of tyrosine kinase receptor B</i>	[34–36]
TBK1	GLC1P	12q14	ПОУГ, глаукома с нормальным ВГД <i>POAG, low-tension glaucoma</i>	Патологическая аутофагия <i>Pathological autophagy</i>	[37–39]

Примечание: ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома, ЮОУГ — ювенильная открытоугольная глаукома.

Note: POAG — primary open-angle glaucoma, JOAG — juvenile open-angle glaucoma.

связана с тем, что пациентам не назначали препараты простагландинового ряда. В настоящее время проводятся исследования, направленные на оценку долгосрочной эффективности аналогов простагландинов для лечения пациентов с ЮОУГ, ассоциированной с мутациями в гене MYOC.

Т.к. ключевой особенностью патогенеза MYOC-ассоциированной глаукомы является нарушение нормального сворачивания белка MYOC внутри клеток трабекулярной сети и его секреции, были разработаны новые стратегии лечения глаукомы: 1) предотвращение неправильного складывания мутантного белка MYOC; 2) предотвращение внутриклеточного накопления потенциально токсичного MYOC белка; 3) восстановление секреции MYOC из клеток трабекулярной сетки. Всем этим целям соответствуют препараты, известные как химические шапероны. Одним из представителей этого класса является 4-фенилбутират, продемонстрировавший хорошую терапевтическую эффективность на мышиной модели MYOC-ассоциированной глаукомы [60, 61]. Несмотря на то, что данный препарат одобрен в США, необходимы дополнительные клинические испытания на животных и клинические исследования для изучения оптимальных доз, путей применения (пероральное или местное) и эффективности при MYOC-ассоциированной глаукоме.

Еще одним направлением в качестве возможной терапии MYOC-ассоциированной глаукомы изучается редактирование генома. Механизм действия данного метода основан на изменении мутированного генома и удалении или инактивации мутации, вызывающей глаукому. Система редактирования генома CRISPR/Cas9 уже была успешно использована для инактивации мутантных последовательностей генов и коррекции миссенс-мутаций как *in vitro*, так и *in vivo* при лечении заболеваний глаз человека [62]. Редактирование генома с помощью CRISPR/Cas9 эффективно уменьшало экспрессию мутантных последовательностей гена MYOC, снижало ВГД и предотвращало развитие глаукомы у молодых трансгенных мышей с мутацией гена MYOC [63]. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения продолжительности лечебного эффекта и подтверждения отсутствия потенциально вреда редактирования генома.

Ген OPTN

В отличие от мутаций гена MYOC, которые обычно вызывают глаукому с высоким ВГД, мутации в гене OPTN являются ведущей причиной глаукомы с нормальным ВГД [18]. Для мутации гена OPTN характерен аутосомно-доминантный тип наследования, а манифестация глаукомы приходится на 40 лет [64, 65].

Ген OPTN представляет собой цитозольный белок с массой 67 кДа, являющийся основным участником многих биологических процессов, таких

как перемещение везикул, структурное поддержание комплекса Гольджи, регуляция фактора транскрипции NF- κ B, а также удаление агрегированных и поврежденных белков и органелл посредством аутофагии [66, 67]. Ген OPTN экспрессируется во многих тканях, включая сердце, мозг, печень, почки и скелетные мышцы [68]. В глазу ген OPTN обнаруживается в роговице, хрусталике, склере, сосудистой оболочке и сетчатке [69, 70].

Согласно нескольким крупным исследованиям [18, 64, 65, 71], наиболее изученной мутацией гена OPTN является GLU50LYS. Данная мутация выявляется в 3,5–13,5% случаев у пациентов европеоидной расы с глаукомой с нормальным ВГД [18, 64, 71].

Другие мутации встречаются редко и играют менее определенную роль в патогенезе глаукомы. К таким потенциально патогенным мутациям гена OPTN относятся HIS26ASP, с.691_692insAG и ARG545GLN [18, 72]. Мутация MET98LYS часто выявляется как у пациентов с глаукомой с нормальным ВГД, так и у здоровых людей [18, 64, 65, 71].

У небольшой части пациентов с ПОУГ было выявлено несколько случаев мутаций гена OPTN, однако клиническая значимость этих редких вариантов (HIS486ARG и LEU41LEU) остается неясной [71, 73–75].

Пациенты с глаукомой с нормальным ВГД с мутацией GLU50LYS в гене OPTN достоверно чаще (72,7%) нуждались в хирургическом лечении, чем пациенты без таковой (25,3%) [64].

Ген TBK1

Ген TBK1 является еще одной причиной развития ПОУГ. У пациентов с глаукомой с нормальным ВГД было выявлено дублирование сегмента хромосомы 12q14 гена TBK1 [38]. Частота встречаемости данной мутации составляет 0,4–1,3% случаев глаукомы с нормальным ВГД [38, 39, 76–78]. Также следует отметить, что удвоение сегмента хромосомы 12q14 не было выявлено у здоровых лиц и пациентов с ПОУГ с повышенным ВГД, а также у больных с ЮОУГ, пигментной и глаукомой, вызванной приемом гормональных препаратов [38, 77, 79, 80].

Ген TBK1 представляет собой серин-треонинкиназу, играющую ключевую регуляторную роль в иммунологической передаче сигналов и аутофагии [81]. Он экспрессируется повсеместно [82] и необходим для жизни. Так, гомозиготная потеря гена приводит к эмбриональному летальному исходу [83]. Благодаря своей способности фосфорилировать и активировать NF- κ B [84], ген TBK1 стимулирует выработку многих важных иммунных молекул, основные факторы транскрипции, участвующие в воспалении и защите макро-организма. Гены TBK1 и OPTN играют ключевую роль в митофагии [85].

В сетчатке TBK1 локализуется в ганглиозных клетках и нервных волокнах, т.е. тканях, поражающихся в первую очередь при развитии глаукомы

[38, 86]. Дупликация ТВК1 приводит к увеличению аутофагосом и способствует потере ганглиозных клеток сетчатки в результате нарушения регуляции аутофагии [87].

Результаты недавних исследований, посвященных изучению генов OPTN и ТВК1, дали толчок новому направлению в терапии глауком. Так, ген OPTN был идентифицирован как рецептор аутофагии, а ТВК1 — в качестве киназы, стимулирующей аутофагию путем фосфорилирования OPTN [88]. В результате за счет повышенной активации гена OPTN и аутофагии происходит дупликация и трипликация гена ТВК1 [38, 87]. В результате избыточной аутофагии, которая является токсичной для ганглиозных клеток сетчатки, происходит развитие глаукомы. Эта гипотеза предполагает, что препараты, блокирующие фосфорилирование гена ТВК1 и активацию гена OPTN, могут обладать высокой терапевтической эффективностью для лечения OPTN- и ТВК1-ассоциированной глаукомы.

Y. Minegishi с соавт. [89] исследовали влияние ингибитора киназы ТВК1, амлексанокса, на потерю ганглиозных клеток сетчатки у трансгенных мышей с мутацией GLU50LYS гена OPTN и глаукомой. Согласно результатам проведенного исследования, было продемонстрировано, что применение амлексанокса снижало аутофагию и обладало положительным терапевтическим эффектом в лечении глаукомы, ассоциированной с OPTN.

Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, однако, имеющиеся данные являются обнадеживающими маркерами того, что персонализированная терапия некоторых видов глаукомы возможна в недалеком будущем.

Ген ASB10

В результате полногеномного поиска ассоциаций большой семьи с несколькими поколениями больных ПОУГ была выявлена мутация в гене ASB10, расположенном в локусе GLC1F хромосомы 7q36 [50, 90]. Ген ASB10 определяется в трабекулярной сети, где он активно участвует в протеасомной деградации белков, способствуя оттоку водянистой влаги и сохраняя пути оттока свободными от накопленных белков [50, 72]. Было продемонстрировано, что при блокировании гена ASB10 отток водянистой влаги снижается на 50% [50]. Однако требуются дальнейшие исследования, направленные на детальное изучение эффектов и путей воздействия на ген ASB10.

Ген EFEMP1

Впервые связь развития ПОУГ с локусом GLC1H хромосомы 2p16, содержащим ген EFEMP1, была выявлена при генетическом анализе афроамериканской семьи с аутосомно-доминантным типом наследования ПОУГ [8, 91]. Наличие мутации в гене EFEMP1 может приводить к агрегации белков

в цилиарном теле, трабекулярной сети и роговице, влияя таким образом на отток водянистой влаги [8, 91, 92]. Участие этого гена в патогенезе ПОУГ также подтверждается тем, что 1) ассоциированный с ПОУГ цитокин TGF- β 2 может изменять экспрессию EFEMP1 в трабекулярной сети [92], 2) в ответ на повреждение зрительного нерва при развитии ПОУГ увеличивается экспрессия гена EFEMP1 в сетчатке [75].

β -субъединица рецептора интерлейкина 20

Еще одним геном-кандидатом, принимающим участие в развитии ПОУГ, является β -субъединица рецептора интерлейкина 20 (IL20RB) в хромосомном локусе 3q21 GLC1C [17]. Регулирующая функция IL-20 была продемонстрирована на культуре клеток трабекулярной сети [91]. Было показано, что уровень одного из регуляторных цитокинов, IL-24, увеличивается при повреждении зрительного нерва [67]. Однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения роли IL20RB в патогенезе ПОУГ.

Ген WDR36

Ген WDR36, расположенный в локусе GLC1G хромосомы 5q22, является еще одним геном-кандидатом развития ПОУГ [91]. Этот ген кодирует ядерный белок WD повторяющегося домена 36, который играет роль в образовании 18S рРНК [91]. Воздействие на 18S рРНК приводят к стрессу и апоптозу [39, 93]. Данные эффекты были продемонстрированы на моделях клеток рыбок данио и человека, но фактическое воздействие на функции глаза остается спорным [39, 93], а роль данного гена в патогенезе ПОУГ остается не до конца изученной.

Нейротрофин 4

У другого гена-кандидата развития ПОУГ, нейротрофина 4 (NTF4), в локусе GLC10 хромосомы 19q13.33 было идентифицировано семь кодирующих вариантов [43]. Помимо предполагаемого воздействия на активность тирозинкиназного рецептора B, вклад гена NTF4 в развитие ПОУГ остается неясным [43, 44].

Кавеолин 1 и 2 типа

Гены кавеолина 1 и 2 типов (CAV1 и CAV2), расположенные на хромосоме 7q31 [94–96], экспрессируются во всех тканях глаза, где они выполняют множество функций, включая транспорт, пролиферацию, эндоцитоз и передачу клеточных сигналов, регулирование оттока водянистой влаги [6, 97–99].

Ген TMSO1

Согласно исследованию [100], риск развития ПОУГ на 12% выше у европеоидных американцев, имеющих мутацию гена TMSO1. Также несколько вариантов мутации данного гена ассоциированы с более ранней манифестацией ПОУГ [101]. Однако

связь мутации гена TMC01 с ПОУГ в африканской популяции не доказана. Несмотря на то, что роль гена TMC01 в патогенезе ПОУГ и регуляции ВГД остаются неясными, его повышенная экспрессия в трабекулярной сети предполагает влияние на отток водянистой влаги [101].

Ген CDKN2B-AS1

Ген CDKN2B-AS1 расположен на хромосоме 9p21 в виде длинной некодирующей РНК [6]. Белок CDKN2B экспрессируется в сетчатке, роговице и трабекулярной сети [102]. Делеция обоих аллелей гена CDKN2B-AS1 у мышей приводит к повышению ВГД и повреждению ганглиозных клеток сетчатки в течение года, в то время как делеция только одного аллеля не оказывает такого влияния [103, 104]. Мутации данного гена связаны с развитием ПОУГ у пациентов женского пола и глаукомы с нормальным ВГД [105, 106].

Ген SIX6

Данный ген расположен на хромосоме 14q23 в локусе SIX1-SIX6 и связан с развитием глаза, а мутации в его последовательности могут привести к дефектам развития вплоть до анофтальмии [107]. Варианты, наиболее тесно связанные с ПОУГ: rs33912345 (H141N) и rs146737847 (Q129K) [6, 108]. Наиболее характерен для популяций Западной и Южной Африки [6, 79, 109].

Ген ABCA1

Несколько исследований [95, 96, 110] продемонстрировали связь гена ABCA1 с ПОУГ. Этот ген кодирует мембраносвязанный переносчик холестерина, который экспрессируется во всех тканях глаза [110]. Было высказано предположение, что мутации гена ABCA1 могут способствовать развитию воспаления в сетчатке и потере ганглиозных клеток [6].

Гены GMDS и FOXC1

Данные гены занимают соседствующее положение на 6-й хромосоме [6]. Мутации региона GMDS/FOXC1 ассоциируются с ПОУГ в европейской и африканской популяциях [95, 96, 105].

Ген AFAP1

Ген AFAP1 экспрессируется во многих тканях глаз, однако все еще неясна его роль в патогенезе ПОУГ [95, 110].

Тиоредоксинредуктаза 2

Тиоредоксинредуктаза 2 (TXNRD2) представляет собой митохондриальный белок на хромосоме 22. Он экспрессируется в сетчатке и зрительном нерве и способствует уменьшению окислительного стресса при ПОУГ за счет удаления активных форм кислорода [105]. TXNRD2 может служить защитным агентом для ганглиозных клеток сетчатки при окислительном стрессе [111].

Атаксин 2

Было установлено, что мутации в гене атаксина 2 (ATXN2) связаны с развитием ПОУГ в европейской и африканской популяциях [95, 105]. Он находится на 12-й хромосоме, экспрессируется в разных тканях глаза. Помимо связи с ПОУГ, некоторые мутации в этом гене ассоциированы с боковым амиотрофическим склерозом и спиноцеребеллярной атаксией, что подтверждает связь патогенеза ПОУГ и нейродегенеративных расстройств [6, 112].

Заключение

В современной офтальмологии все больше внимания уделяется ранней диагностике ВГ, в связи с чем предпринимаются все новые попытки выявления генетических маркеров и предикторов развития данного заболевания. Молекулярно-генетическая диагностика позволит не только точно поставить диагноз пациенту (еще до появления симптомов при наличии семейного анамнеза), но и подобрать персонализированное генное лечение в будущем. Однако генная терапия в большинстве своем требует дальнейшего изучения как отдаленных последствий, так и долгосрочной эффективности. Молекулярно-генетическая диагностика глаукомы позволяет персонализировано проводить медико-генетическое консультирование семьи с учетом генетических рисков. В отдельных случаях возможно проведение пренатальной диагностики с целью элиминации заболевания в семье. Кроме того, чувствительность пациента к назначенной терапии также частично обусловлена генотипом конкретного человека или этноса. В связи с этим изучение генетической детерминанты при глаукоме в настоящее время становится все более актуальным и перспективным.

Литература

1. Клинические рекомендации «Врожденная глаукома». М: 2017.
2. Национальное руководство по глаукоме. Под ред. Егорова Е.А., Еричева В.П. М: ГЭОТАР-Медиа 2019; 384.
3. Офтальмология: учебник под ред. Е.А. Егорова. 3-е изд., перераб. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа 2023; 312.
<https://doi.org/10.33029/9704-7114-2-oph-2023-1-312>
4. Traboulsi E.I. Genetic diseases of the eye. Second edition. Oxford university press, 2012. 994 p.
5. Xiaoyi R.G. Genetics and genomics of eye disease, Advancing to Precision Medicine. Academic Press is an imprint of Elsevier, 2020. 383 p.
6. Liu Y., Allingham R.R. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2017; 160:62-84.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.05.002>
7. V.C. Sheffield, E.M. Stone, W.L. Alward et al. Genetic linkage of familial open-angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Natura Genetics* 1993; 4(1):47-50.
<https://doi.org/10.1038/ng0593-47>
8. E.M. Stone, J.H. Fingert, W.L. Alward et al. Identification of a gene that causes primary open-angle glaucoma. *Science* 1997; 275(5300): 668-670.
<https://doi.org/10.1126/science.275.5300.668>
9. D. Stoilova, A. Child, O.C. Trifan et al. Localization of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 2cen-q13 region. *Genomics* 1996; 36(1):142-50.
<https://doi.org/10.1006/geno.1996.0434>
10. 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; 220(1):23-30.
<https://doi.org/10.1159/000089271>
11. 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. *British Journal of Ophthalmology* 2008; 92(9):1293-1296.
<https://doi.org/10.1136/bjo.2008.139980>
12. Wirtz M.K., Samples J.R., Kramer P.L. et al. Mapping a gene for adult-onset primary open-angle glaucoma to chromosome 3q. *American Journal of Human Genetics* 1997; 60(2):296-304.
13. 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. *European Journal of Human Genetics* 2001; 9(6):452-457.
<https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200645>
14. Gartaganis S.P., Georgakopoulos C.D., Assouti M. et al. Changes in HNK-1 epitope and collagen type IX in the aqueous humour of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Current Eye Research* 2004; 28(1):5-10.
<https://doi.org/10.1076/ceyr.28.1.5.23490>
15. Aga M., Bradley J.M., Wanchu R. et al. Differential effects of caveolin-1 and -2 knockdown on aqueous outflow and altered extracellular matrix turnover in caveolin-silenced trabecular meshwork cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014; 55(9):5497-509.
<https://doi.org/10.1167/iovs.14-14519>
16. 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. *American Journal of Ophthalmology* 1998; 126(1):17-28.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00073-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00073-7)
17. 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. *American Journal of Human Genetics* 1998; 62(3):641-652.
<https://doi.org/10.1086/301767>
18. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295(5557):1077-1079.
<https://doi.org/10.1126/science.1066901>
19. Wirtz M.K., Samples J.R., Rust K. et al. GLC1F, a new primary open-angle glaucoma locus, maps to 7q35-q36. *Archives of Ophthalmology* 1999; 117(2):237-241.
<https://doi.org/10.1001/archoph.117.2.237>
20. Pasutto F., Keller K.E., Weisschuh N. et al. Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2012; 21(6):1336-1349.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddr572>

References

1. Clinical guidelines "Congenital glaucoma". Moscow, 2017.
2. National Guidelines for Glaucoma. Edited by Egorov E.A., Eriчев V.P. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019. 384 p.
3. Ophthalmology: textbook. Edited by Egorov E.A. 3rd ed., revised and augmented. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2023. 312 p.
<https://doi.org/10.33029/9704-7114-2-oph-2023-1-312>
4. Traboulsi E.I. Genetic diseases of the eye. Second edition. Oxford university press, 2012. 994 p.
5. Xiaoyi R.G. Genetics and genomics of eye disease, Advancing to Precision Medicine. Academic Press is an imprint of Elsevier, 2020. 383 p.
6. Liu Y., Allingham R.R. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2017; 160:62-84.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.05.002>
7. V.C. Sheffield, E.M. Stone, W.L. Alward et al. Genetic linkage of familial open-angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Natura Genetics* 1993; 4(1):47-50.
<https://doi.org/10.1038/ng0593-47>
8. E.M. Stone, J.H. Fingert, W.L. Alward et al. Identification of a gene that causes primary open-angle glaucoma. *Science* 1997; 275(5300): 668-670.
<https://doi.org/10.1126/science.275.5300.668>
9. D. Stoilova, A. Child, O.C. Trifan et al. Localization of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 2cen-q13 region. *Genomics* 1996; 36(1):142-50.
<https://doi.org/10.1006/geno.1996.0434>
10. 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; 220(1):23-30.
<https://doi.org/10.1159/000089271>
11. 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. *British Journal of Ophthalmology* 2008; 92(9):1293-1296.
<https://doi.org/10.1136/bjo.2008.139980>
12. Wirtz M.K., Samples J.R., Kramer P.L. et al. Mapping a gene for adult-onset primary open-angle glaucoma to chromosome 3q. *American Journal of Human Genetics* 1997; 60(2):296-304.
13. 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. *European Journal of Human Genetics* 2001; 9(6):452-457.
<https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200645>
14. Gartaganis S.P., Georgakopoulos C.D., Assouti M. et al. Changes in HNK-1 epitope and collagen type IX in the aqueous humour of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Current Eye Research* 2004; 28(1):5-10.
<https://doi.org/10.1076/ceyr.28.1.5.23490>
15. Aga M., Bradley J.M., Wanchu R. et al. Differential effects of caveolin-1 and -2 knockdown on aqueous outflow and altered extracellular matrix turnover in caveolin-silenced trabecular meshwork cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014; 55(9):5497-509.
<https://doi.org/10.1167/iovs.14-14519>
16. 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. *American Journal of Ophthalmology* 1998; 126(1):17-28.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00073-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00073-7)
17. 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. *American Journal of Human Genetics* 1998; 62(3):641-652.
<https://doi.org/10.1086/301767>
18. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295(5557):1077-1079.
<https://doi.org/10.1126/science.1066901>
19. Wirtz M.K., Samples J.R., Rust K. et al. GLC1F, a new primary open-angle glaucoma locus, maps to 7q35-q36. *Archives of Ophthalmology* 1999; 117(2):237-241.
<https://doi.org/10.1001/archoph.117.2.237>
20. Pasutto F., Keller K.E., Weisschuh N. et al. Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2012; 21(6):1336-1349.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddr572>

21. Monemi S., Spaeth G., DaSilva A. et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Human Molecular Genetics* 2005; 14(6):725-733. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi068>
22. Suriyapperuma S.P., Child A., Desai T. et al. A new locus (GLC1H) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 2p15-p16 region. *Archives of Ophthalmology* 2007; 125(1):86-92. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.1.86>
23. Lin Y., Liu T., Li J. et al. A genome-wide scan maps a novel autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma locus to 2p15-16. *Molecular Vision* 2008; 14:739-744.
24. Mackay D.S., Bennett T.M., Shiels A. Exome sequencing identifies a missense variant in EFEMP1 co-segregating in a family with autosomal dominant primary open-angle glaucoma. *PLoS One* 2015; 10(7):e0132529. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132529>
25. Wiggs J.L., Allingham R.R., Hossain A. et al. Genome-wide scan for adult onset primary open angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2000; 9(7):1109-1117. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.7.1109>
26. Allingham R.R., Wiggs J.L., Hauser E.R. et al. Early adult-onset POAG linked to 15q11-13 using ordered subset analysis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005; 46(6):2002-2005. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1477>
27. Woodroffe A., Krafchak C.M., Fuse N. et al. Ordered subset analysis supports a glaucoma locus at GLC1I on chromosome 15 in families with earlier adult age at diagnosis. *Experimental Eye Research* 2006; 82(6):1068-1074. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.10.008>
28. Crooks K.R., Allingham R.R., Qin X. et al. Genome-wide linkage scan for primary open angle glaucoma: influences of ancestry and age at diagnosis. *PLoS One* 2011; 6(7):e21967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021967>
29. Wiggs J.L., Lynch S., Ynagi G. et al. A genomewide scan identifies novel early-onset primary open-angle glaucoma loci on 9q22 and 20p12. *American Journal of Human Genetics* 2004; 74(6):1314-1320. <https://doi.org/10.1086/421533>
30. Baird P.N., Foote S.J., Mackey David A. et al. Evidence for a novel glaucoma locus at chromosome 3p21-22. *Human Genetics* 2005; 117(2-3):249-257. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1296-x>
31. Pang C.P., Fan B.J., Canlas O. et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open angle glaucoma locus to chromosome 5q. *Molecular Vision* 2006; 12:85-92.
32. Fan B., Ko W.C., Wang D.Y. et al. Fine mapping of new glaucoma locus GLC1M and exclusion of neuregulin 2 as the causative gene. *Molecular Vision* 2007; 13:779-84.
33. Wang D.Y., Fan B.J., Chua J.K.H. et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open-angle glaucoma locus to 15q. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2006; 47(12):5315-5321. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0179>
34. Pasutto F., Matsumoto T., Mardin C.Y. et al. Heterozygous NTF4 mutations impairing neurotrophin-4 signaling in patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 2009; 85(4):447-456. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.08.016>
35. Liu Y., Liu W., Crooks K. et al. No evidence of association of heterozygous NTF4 mutations in patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 2010; 86(3):498-499. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.11.018>
36. Vithana E.N., Nongpiur M.E., Venkataraman D. et al. Identification of a novel mutation in the NTF4 gene that causes primary open-angle glaucoma in a Chinese population. *Molecular Vision* 2010; 16:1640-1645.
37. Bennett S.R., Alward W.L., Folberg R. An autosomal dominant form of low-tension glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 1989; 108(3):238-244. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(89\)90112-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(89)90112-8)
38. Fingert J.H., Robin A.L., Stone J.L. et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2011; 20(12):2482-2494. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr123>
39. Ritch R., Darbro B., Menon G. et al. TBK1 gene duplication and normal-tension glaucoma. *JAMA Ophthalmology* 2014; 132(5):544-548. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.104>
40. Старикова Д.И., Чурносоев М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2017; 18(1):49-52. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-1-49-52>
21. Monemi S., Spaeth G., DaSilva A. et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Human Molecular Genetics* 2005; 14(6):725-733. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi068>
22. Suriyapperuma S.P., Child A., Desai T. et al. A new locus (GLC1H) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 2p15-p16 region. *Archives of Ophthalmology* 2007; 125(1):86-92. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.1.86>
23. Lin Y., Liu T., Li J. et al. A genome-wide scan maps a novel autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma locus to 2p15-16. *Molecular Vision* 2008; 14:739-744.
24. Mackay D.S., Bennett T.M., Shiels A. Exome sequencing identifies a missense variant in EFEMP1 co-segregating in a family with autosomal dominant primary open-angle glaucoma. *PLoS One* 2015; 10(7):e0132529. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132529>
25. Wiggs J.L., Allingham R.R., Hossain A. et al. Genome-wide scan for adult onset primary open angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2000; 9(7):1109-1117. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.7.1109>
26. Allingham R.R., Wiggs J.L., Hauser E.R. et al. Early adult-onset POAG linked to 15q11-13 using ordered subset analysis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005; 46(6):2002-2005. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1477>
27. Woodroffe A., Krafchak C.M., Fuse N. et al. Ordered subset analysis supports a glaucoma locus at GLC1I on chromosome 15 in families with earlier adult age at diagnosis. *Experimental Eye Research* 2006; 82(6):1068-1074. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.10.008>
28. Crooks K.R., Allingham R.R., Qin X. et al. Genome-wide linkage scan for primary open angle glaucoma: influences of ancestry and age at diagnosis. *PLoS One* 2011; 6(7):e21967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021967>
29. Wiggs J.L., Lynch S., Ynagi G. et al. A genomewide scan identifies novel early-onset primary open-angle glaucoma loci on 9q22 and 20p12. *American Journal of Human Genetics* 2004; 74(6):1314-1320. <https://doi.org/10.1086/421533>
30. Baird P.N., Foote S.J., Mackey David A. et al. Evidence for a novel glaucoma locus at chromosome 3p21-22. *Human Genetics* 2005; 117(2-3):249-257. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1296-x>
31. Pang C.P., Fan B.J., Canlas O. et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open angle glaucoma locus to chromosome 5q. *Molecular Vision* 2006; 12:85-92.
32. Fan B., Ko W.C., Wang D.Y. et al. Fine mapping of new glaucoma locus GLC1M and exclusion of neuregulin 2 as the causative gene. *Molecular Vision* 2007; 13:779-84.
33. Wang D.Y., Fan B.J., Chua J.K.H. et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open-angle glaucoma locus to 15q. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2006; 47(12):5315-5321. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0179>
34. Pasutto F., Matsumoto T., Mardin C.Y. et al. Heterozygous NTF4 mutations impairing neurotrophin-4 signaling in patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 2009; 85(4):447-456. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.08.016>
35. Liu Y., Liu W., Crooks K. et al. No evidence of association of heterozygous NTF4 mutations in patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 2010; 86(3):498-499. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.11.018>
36. Vithana E.N., Nongpiur M.E., Venkataraman D. et al. Identification of a novel mutation in the NTF4 gene that causes primary open-angle glaucoma in a Chinese population. *Molecular Vision* 2010; 16:1640-1645.
37. Bennett S.R., Alward W.L., Folberg R. An autosomal dominant form of low-tension glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 1989; 108(3):238-244. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(89\)90112-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(89)90112-8)
38. Fingert J.H., Robin A.L., Stone J.L. et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma. *Human Molecular Genetics* 2011; 20(12):2482-2494. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr123>
39. Ritch R., Darbro B., Menon G. et al. TBK1 gene duplication and normal-tension glaucoma. *JAMA Ophthalmology* 2014; 132(5):544-548. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.104>
40. Starikova D.I., Churnosov M.I. Genetic studies in primary open-angle glaucoma (a review). *RMJ Clinical Ophthalmology* 2017; 18(1):49-52. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-1-49-52>

41. Polansky J.R., Fauss D.J., Chen P. et al. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 1997; 211(3):126-139. <https://doi.org/10.1159/000310780>
42. Nguyen T.D., Chen P., Huang W.D. et al. Gene structure and properties of TIGR, an olfactomedin-related glycoprotein cloned from glucocorticoid-induced trabecular meshwork cells. *The Journal of Biological Chemistry* 1998; 273(11):6341-6350. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.11.6341>
43. Lütjen-Drecoll E., May C.A., Polansky J.R. et al. Localization of the stress proteins alpha B-crystallin and trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein in normal and glaucomatous trabecular meshwork. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1998; 39(3):517-525.
44. Jacobson N., Andrews M., Shepard A.R. et al. Non-secretion of mutant proteins of the glaucoma gene myocilin in cultured trabecular meshwork cells and in aqueous humor. *Human Molecular Genetics* 2001; 10(2):117-125. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.2.117>
45. O'Brien T.E., Metheney C.D., Polansky J.R. Immunofluorescence method for quantifying the trabecular meshwork glucocorticoid response (TIGR) protein in trabecular meshwork and Schlemm's canal cells. *Current Eye Research* 1999; 19(6):517-24. <https://doi.org/10.1076/ceyr.19.6.517.5285>
46. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L.M. Primary open-angle glaucoma. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360(11):1113-1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804630>
47. Wiggs J.L., Haines J.L., Pagliuan C. et al. Genetic linkage of autosomal dominant juvenile glaucoma to 1q21-q31 in three affected pedigrees. *Genomics* 1994; 21(2):299-303. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1269>
48. Richards J.E., Lichter P.R., Boehnke M. et al. Mapping of a gene for autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma to chromosome 1q. *American Journal of Human Genetics* 1994; 54(1):62-70.
49. Alward W.L., Fingert J.H., Coote M.A. et al. Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (GLC1A). *The New England Journal of Medicine* 1998; 338(15):1022-1027. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804093381503>
50. Fingert J.H., Héon E., Liebmann J.M. et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Human Molecular Genetics* 1999; 8(5):899-905. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.5.899>
51. Wiggs J.L., Allingham R.R., Vollrath D. et al. Prevalence of mutations in TIGR/Myocilin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 1998; 63(5):1549-1552. <https://doi.org/10.1086/302098>
52. Stoilova D., Child A., Brice G. et al. Novel TIGR/MYOC mutations in families with juvenile onset primary open angle glaucoma. *Journal of Medical Genetics* 1998; 35(12):989-992. <https://doi.org/10.1136/jmg.35.12.989>
53. Adam M.F., Belmouden A., Binisti P. et al. Recurrent mutations in a single exon encoding the evolutionarily conserved olfactomedin-homology domain of TIGR in familial open-angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 1997; 6(12):2091-2097. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2091>
54. Richards J.E., Ritch R., Lichter P.R. et al. Novel trabecular meshwork inducible glucocorticoid response mutation in an eight-generation juvenile-onset primary open-angle glaucoma pedigree. *Ophthalmology* 1998; 105(9):1698-1707. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(98\)99041-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)99041-8)
55. Brézin A.P., Adam M.F., Belmouden A. et al. Founder effect in GLC1A-linked familial open-angle glaucoma in Northern France. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 76(5):438-445.
56. 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. *Ophthalmology* 2001; 108(9):1607-1620. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00654-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00654-6)
57. Johnson A.T., Drack A.V., Kwitek A.E. et al. Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100(4):524-529. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(13\)31615-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(13)31615-7)
58. Johnson T., Richards J.E., Boehnke M. et al. Clinical phenotype of juvenile-onset primary open-angle glaucoma linked to chromosome 1q. *Ophthalmology* 1996; 103(5):808-814. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30611-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30611-8)
41. Polansky J.R., Fauss D.J., Chen P. et al. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 1997; 211(3):126-139. <https://doi.org/10.1159/000310780>
42. Nguyen T.D., Chen P., Huang W.D. et al. Gene structure and properties of TIGR, an olfactomedin-related glycoprotein cloned from glucocorticoid-induced trabecular meshwork cells. *The Journal of Biological Chemistry* 1998; 273(11):6341-6350. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.11.6341>
43. Lütjen-Drecoll E., May C.A., Polansky J.R. et al. Localization of the stress proteins alpha B-crystallin and trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein in normal and glaucomatous trabecular meshwork. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1998; 39(3):517-525.
44. Jacobson N., Andrews M., Shepard A.R. et al. Non-secretion of mutant proteins of the glaucoma gene myocilin in cultured trabecular meshwork cells and in aqueous humor. *Human Molecular Genetics* 2001; 10(2):117-125. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.2.117>
45. O'Brien T.E., Metheney C.D., Polansky J.R. Immunofluorescence method for quantifying the trabecular meshwork glucocorticoid response (TIGR) protein in trabecular meshwork and Schlemm's canal cells. *Current Eye Research* 1999; 19(6):517-24. <https://doi.org/10.1076/ceyr.19.6.517.5285>
46. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L.M. Primary open-angle glaucoma. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360(11):1113-1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804630>
47. Wiggs J.L., Haines J.L., Pagliuan C. et al. Genetic linkage of autosomal dominant juvenile glaucoma to 1q21-q31 in three affected pedigrees. *Genomics* 1994; 21(2):299-303. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1269>
48. Richards J.E., Lichter P.R., Boehnke M. et al. Mapping of a gene for autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma to chromosome 1q. *American Journal of Human Genetics* 1994; 54(1):62-70.
49. Alward W.L., Fingert J.H., Coote M.A. et al. Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (GLC1A). *The New England Journal of Medicine* 1998; 338(15):1022-1027. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804093381503>
50. Fingert J.H., Héon E., Liebmann J.M. et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Human Molecular Genetics* 1999; 8(5):899-905. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.5.899>
51. Wiggs J.L., Allingham R.R., Vollrath D. et al. Prevalence of mutations in TIGR/Myocilin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma. *American Journal of Human Genetics* 1998; 63(5):1549-1552. <https://doi.org/10.1086/302098>
52. Stoilova D., Child A., Brice G. et al. Novel TIGR/MYOC mutations in families with juvenile onset primary open angle glaucoma. *Journal of Medical Genetics* 1998; 35(12):989-992. <https://doi.org/10.1136/jmg.35.12.989>
53. Adam M.F., Belmouden A., Binisti P. et al. Recurrent mutations in a single exon encoding the evolutionarily conserved olfactomedin-homology domain of TIGR in familial open-angle glaucoma. *Human Molecular Genetics* 1997; 6(12):2091-2097. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2091>
54. Richards J.E., Ritch R., Lichter P.R. et al. Novel trabecular meshwork inducible glucocorticoid response mutation in an eight-generation juvenile-onset primary open-angle glaucoma pedigree. *Ophthalmology* 1998; 105(9):1698-1707. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(98\)99041-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)99041-8)
55. Brézin A.P., Adam M.F., Belmouden A. et al. Founder effect in GLC1A-linked familial open-angle glaucoma in Northern France. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 76(5):438-445.
56. 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. *Ophthalmology* 2001; 108(9):1607-1620. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00654-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00654-6)
57. Johnson A.T., Drack A.V., Kwitek A.E. et al. Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100(4):524-529. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(13\)31615-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(13)31615-7)
58. Johnson T., Richards J.E., Boehnke M. et al. Clinical phenotype of juvenile-onset primary open-angle glaucoma linked to chromosome 1q. *Ophthalmology* 1996; 103(5):808-814. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30611-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30611-8)

59. Mackey D.A., Healey D.L., Fingert J.H. et al. Glaucoma phenotype in pedigrees with the myocilin Thr377Met mutation. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(8):1172-1180. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.8.1172>
60. Zode G.S., Kuehn M.H., Nishimura D.Y. et al. Reduction of ER stress via a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma. *The Journal of Clinical Investigation* 2011; 121(9):3542-3553. <https://doi.org/10.1172/JCI58183>
61. Zode G.S., Bugge K.E., Mohan K. et al. Topical ocular sodium 4-phenylbutyrate rescues glaucoma in a myocilin mouse model of primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2012; 53(3):1557-1565. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8837>
62. Burnight E.R., Giacalone J.C., Cooke J.A. et al. CRISPR-Cas9 genome engineering: Treating inherited retinal degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 2018; 65:28-49. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.003>
63. Jain A., Zode G., Kasetti R.B. et al. CRISPR-Cas9-based treatment of myocilin-associated glaucoma. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2017; 114(42):11199-11204. <https://doi.org/10.1073/pnas.1706193114>
64. Aung T., Rezaie T., Okada K. et al. Clinical features and course of patients with glaucoma with the E50K mutation in the optineurin gene. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005; 46(8):2816-22. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1133>
65. Hauser M.A., Sena D.F., Flor J. et al. Distribution of optineurin sequence variations in an ethnically diverse population of low-tension glaucoma patients from the United States. *Journal of Glaucoma* 2006; 15(5):358-363. <https://doi.org/10.1097/01.jgg.0000212255.17950.42>
66. Ying H., Yue Beatrice Y.J.T. Optineurin: The autophagy connection. *Experimental Eye Research* 2016; 144:73-80. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.06.029>
67. Swarup G., Sayyad Z. Altered Functions and Interactions of Glaucoma-Associated Mutants of Optineurin. *Frontiers in Immunology* 2018; 9:1287. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01287>
68. Li Y., Kang J., Horwitz M.S. Interaction of an adenovirus E3 14.7-kilodalton protein with a novel tumor necrosis factor alpha-inducible cellular protein containing leucine zipper domains. *Molecular and Cellular Biology* 1998; 18(3):1601-1610. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.3.1601>
69. Kroeber M., Ohlmann A., Russell P., Tamm E.R. Transgenic studies on the role of optineurin in the mouse eye. *Experimental Eye Research* 2006; 82(6):1075-1085. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.11.004>
70. De Marco N., Buono M., Troise F., Diez-Roux G. Optineurin increases cell survival and translocates to the nucleus in a Rab8-dependent manner upon an apoptotic stimulus. *The Journal of Biological Chemistry* 2006; 281(23):16147-16156. <https://doi.org/10.1074/jbc.M601467200>
71. Alward W.L.M., Kwon Y.H., Kawase K. et al. Evaluation of optineurin sequence variations in 1,048 patients with open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 136(5):904-910. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(03\)00577-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00577-4)
72. Fuse N., Takahashi K., Akiyama H. et al. Molecular genetic analysis of optineurin gene for primary open-angle and normal tension glaucoma in the Japanese population. *Journal of Glaucoma* 2004; 13(4):299-303. <https://doi.org/10.1097/00061198-200408000-00007>
73. Ayala-Lugo R.M., Pawar H., Reed D.M. et al. Variation in optineurin (OPTN) allele frequencies between and within populations. *Molecular Vision* 2007; 13:151-163.
74. Wiggs J. L., Auguste J., Allingham R.R. et al. Lack of association of mutations in optineurin with disease in patients with adult-onset primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(8):1181-1183. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.8.1181>
75. Willoughby C.E., Chan L.L.Y., Herd S. et al. Defining the pathogenicity of optineurin in juvenile open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2004; 45(9):3122-3130. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0107>
76. Kawase K., Allingham R.R., Meguro A. et al. Confirmation of TBK1 duplication in normal tension glaucoma. *Experimental Eye Research* 2012; 96(1):178-180. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.12.021>
59. Mackey D.A., Healey D.L., Fingert J.H. et al. Glaucoma phenotype in pedigrees with the myocilin Thr377Met mutation. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(8):1172-1180. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.8.1172>
60. Zode G.S., Kuehn M.H., Nishimura D.Y. et al. Reduction of ER stress via a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma. *The Journal of Clinical Investigation* 2011; 121(9):3542-3553. <https://doi.org/10.1172/JCI58183>
61. Zode G.S., Bugge K.E., Mohan K. et al. Topical ocular sodium 4-phenylbutyrate rescues glaucoma in a myocilin mouse model of primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2012; 53(3):1557-1565. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8837>
62. Burnight E.R., Giacalone J.C., Cooke J.A. et al. CRISPR-Cas9 genome engineering: Treating inherited retinal degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 2018; 65:28-49. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.003>
63. Jain A., Zode G., Kasetti R.B. et al. CRISPR-Cas9-based treatment of myocilin-associated glaucoma. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2017; 114(42):11199-11204. <https://doi.org/10.1073/pnas.1706193114>
64. Aung T., Rezaie T., Okada K. et al. Clinical features and course of patients with glaucoma with the E50K mutation in the optineurin gene. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005; 46(8):2816-22. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1133>
65. Hauser M.A., Sena D.F., Flor J. et al. Distribution of optineurin sequence variations in an ethnically diverse population of low-tension glaucoma patients from the United States. *Journal of Glaucoma* 2006; 15(5):358-363. <https://doi.org/10.1097/01.jgg.0000212255.17950.42>
66. Ying H., Yue Beatrice Y.J.T. Optineurin: The autophagy connection. *Experimental Eye Research* 2016; 144:73-80. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.06.029>
67. Swarup G., Sayyad Z. Altered Functions and Interactions of Glaucoma-Associated Mutants of Optineurin. *Frontiers in Immunology* 2018; 9:1287. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01287>
68. Li Y., Kang J., Horwitz M.S. Interaction of an adenovirus E3 14.7-kilodalton protein with a novel tumor necrosis factor alpha-inducible cellular protein containing leucine zipper domains. *Molecular and Cellular Biology* 1998; 18(3):1601-1610. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.3.1601>
69. Kroeber M., Ohlmann A., Russell P., Tamm E.R. Transgenic studies on the role of optineurin in the mouse eye. *Experimental Eye Research* 2006; 82(6):1075-1085. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.11.004>
70. De Marco N., Buono M., Troise F., Diez-Roux G. Optineurin increases cell survival and translocates to the nucleus in a Rab8-dependent manner upon an apoptotic stimulus. *The Journal of Biological Chemistry* 2006; 281(23):16147-16156. <https://doi.org/10.1074/jbc.M601467200>
71. Alward W.L.M., Kwon Y.H., Kawase K. et al. Evaluation of optineurin sequence variations in 1,048 patients with open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 136(5):904-910. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(03\)00577-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00577-4)
72. Fuse N., Takahashi K., Akiyama H. et al. Molecular genetic analysis of optineurin gene for primary open-angle and normal tension glaucoma in the Japanese population. *Journal of Glaucoma* 2004; 13(4):299-303. <https://doi.org/10.1097/00061198-200408000-00007>
73. Ayala-Lugo R.M., Pawar H., Reed D.M. et al. Variation in optineurin (OPTN) allele frequencies between and within populations. *Molecular Vision* 2007; 13:151-163.
74. Wiggs J. L., Auguste J., Allingham R.R. et al. Lack of association of mutations in optineurin with disease in patients with adult-onset primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(8):1181-1183. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.8.1181>
75. Willoughby C.E., Chan L.L.Y., Herd S. et al. Defining the pathogenicity of optineurin in juvenile open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2004; 45(9):3122-3130. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0107>
76. Kawase K., Allingham R.R., Meguro A. et al. Confirmation of TBK1 duplication in normal tension glaucoma. *Experimental Eye Research* 2012; 96(1):178-180. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.12.021>

77. Awadalla M.S., Fingert J.H., Roos B.E. et al. Copy number variations of TBK1 in Australian patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2015; 159(1):124-130.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.044>
78. Kaurani L., Vishal M., Ray J. et al. TBK1 duplication is found in normal tension and not in high tension glaucoma patients of Indian origin. *Journal of Genetics* 2016; 95(2):459-461. <https://doi.org/10.1007/s12041-016-0637-y>
79. Liu Y., Garrett M.E., Yaspan B.L. et al. DNA copy number variants of known glaucoma genes in relation to primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014; 55(12):8251-8258. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15712>
80. Fingert J.H., Robin A.L., Scheetz T. E. et al. Tank-Binding Kinase 1 (TBK1) Gene and Open-Angle Glaucomas (An American Ophthalmological Society Thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2016; 114:T6.
81. Louis C., Burns C., Wicks I. TANK-Binding Kinase 1-Dependent Responses in Health and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology* 2018; 9:434. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00434>
82. Tojima Y., Fujimoto A., Delhase M. et al. NAK is an IkappaB kinase-activating kinase. *Nature* 2000; 404(6779):778-782. <https://doi.org/10.1038/35008109>
83. Bonnard M., Mirtsos C., Suzuki S. et al. Deficiency of T2K leads to apoptotic liver degeneration and impaired NF-kappaB-dependent gene transcription. *The EMBO Journal* 2000; 19(18):4976-4985. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.18.4976>
84. Pomerantz J.L., Baltimore D. NF-kappaB activation by a signaling complex containing TRAF2, TANK and TBK1, a novel IKK-related kinase. *The EMBO Journal* 1999; 18(23):6694-6704. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.23.6694>
85. Moore A.S., Holzbaur E.L.F. Spatiotemporal dynamics of autophagy receptors in selective mitophagy. *Autophagy* 2016; 12(10):1956-1957. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1212788>
86. Fingert J.H., Darbro B.W., Qian Q. et al. TBK1 and flanking genes in human retina. *Ophthalmic Genetics* 2014; 35(1):35-40. <https://doi.org/10.3109/13816810.2013.768674>
87. Tucker B.A., Solivan-Timpe F., Roos Ben R. et al. Duplication of TBK1 Stimulates Autophagy in iPSC-derived Retinal Cells from a Patient with Normal Tension Glaucoma. *Journal of Stem Cell Research and Therapy* 2014; 3(5):161. <https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000161>
88. Wild P., Farhan H., McEwan D. G. et al. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth. *Science* 2011; 333(6039):228-233. <https://doi.org/10.1126/science.1205405>
89. Minegishi Y., Nakayama M., Iejima D. et al. Significance of optineurin mutations in glaucoma and other diseases. *Progress in Retinal and Eye Research* 2016; 55:149-181. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.08.002>
90. Toda Y., Tang S., Kashiwagi K. et al. Mutations in the optineurin gene in Japanese patients with primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2004; 125A(1):1-4. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20439>
91. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British Journal of Ophthalmology* 2006; 90(3):262-267. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224>
92. Funayama T., Ishikawa K., Ohtake Y. et al. Variants in optineurin gene and their association with tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in Japanese patients with glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2004; 45(12):4359-4367. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1403>
93. Reilly S.M., Chiang S.-H., Decker S.J. et al. An inhibitor of the protein kinases TBK1 and IKK-ε improves obesity-related metabolic dysfunctions in mice. *Nature Medicine* 2013; 19(3):313-321. <https://doi.org/10.1038/nm.3082>
94. Thorleifsson G., Walters G.B., Hewitt A.W. et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2010; 42(10):906-909. <https://doi.org/10.1038/ng.661>
95. Bonnemajjer P.W.M., Iglesias A. I., Nadkarni G.N. et al. Genome-wide association study of primary open-angle glaucoma in continental and admixed African populations. *Human Genetics* 2018; 137(10):847-862. <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1943-7>
77. Awadalla M.S., Fingert J.H., Roos B.E. et al. Copy number variations of TBK1 in Australian patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2015; 159(1):124-130.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.044>
78. Kaurani L., Vishal M., Ray J. et al. TBK1 duplication is found in normal tension and not in high tension glaucoma patients of Indian origin. *Journal of Genetics* 2016; 95(2):459-461. <https://doi.org/10.1007/s12041-016-0637-y>
79. Liu Y., Garrett M.E., Yaspan B.L. et al. DNA copy number variants of known glaucoma genes in relation to primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014; 55(12):8251-8258. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15712>
80. Fingert J.H., Robin A.L., Scheetz T. E. et al. Tank-Binding Kinase 1 (TBK1) Gene and Open-Angle Glaucomas (An American Ophthalmological Society Thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2016; 114:T6.
81. Louis C., Burns C., Wicks I. TANK-Binding Kinase 1-Dependent Responses in Health and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology* 2018; 9:434. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00434>
82. Tojima Y., Fujimoto A., Delhase M. et al. NAK is an IkappaB kinase-activating kinase. *Nature* 2000; 404(6779):778-782. <https://doi.org/10.1038/35008109>
83. Bonnard M., Mirtsos C., Suzuki S. et al. Deficiency of T2K leads to apoptotic liver degeneration and impaired NF-kappaB-dependent gene transcription. *The EMBO Journal* 2000; 19(18):4976-4985. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.18.4976>
84. Pomerantz J.L., Baltimore D. NF-kappaB activation by a signaling complex containing TRAF2, TANK and TBK1, a novel IKK-related kinase. *The EMBO Journal* 1999; 18(23):6694-6704. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.23.6694>
85. Moore A.S., Holzbaur E.L.F. Spatiotemporal dynamics of autophagy receptors in selective mitophagy. *Autophagy* 2016; 12(10):1956-1957. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1212788>
86. Fingert J.H., Darbro B.W., Qian Q. et al. TBK1 and flanking genes in human retina. *Ophthalmic Genetics* 2014; 35(1):35-40. <https://doi.org/10.3109/13816810.2013.768674>
87. Tucker B.A., Solivan-Timpe F., Roos Ben R. et al. Duplication of TBK1 Stimulates Autophagy in iPSC-derived Retinal Cells from a Patient with Normal Tension Glaucoma. *Journal of Stem Cell Research and Therapy* 2014; 3(5):161. <https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000161>
88. Wild P., Farhan H., McEwan D. G. et al. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth. *Science* 2011; 333(6039):228-233. <https://doi.org/10.1126/science.1205405>
89. Minegishi Y., Nakayama M., Iejima D. et al. Significance of optineurin mutations in glaucoma and other diseases. *Progress in Retinal and Eye Research* 2016; 55:149-181. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.08.002>
90. Toda Y., Tang S., Kashiwagi K. et al. Mutations in the optineurin gene in Japanese patients with primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2004; 125A(1):1-4. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20439>
91. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British Journal of Ophthalmology* 2006; 90(3):262-267. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224>
92. Funayama T., Ishikawa K., Ohtake Y. et al. Variants in optineurin gene and their association with tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in Japanese patients with glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2004; 45(12):4359-4367. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1403>
93. Reilly S.M., Chiang S.-H., Decker S.J. et al. An inhibitor of the protein kinases TBK1 and IKK-ε improves obesity-related metabolic dysfunctions in mice. *Nature Medicine* 2013; 19(3):313-321. <https://doi.org/10.1038/nm.3082>
94. Thorleifsson G., Walters G.B., Hewitt A.W. et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2010; 42(10):906-909. <https://doi.org/10.1038/ng.661>
95. Bonnemajjer P.W.M., Iglesias A. I., Nadkarni G.N. et al. Genome-wide association study of primary open-angle glaucoma in continental and admixed African populations. *Human Genetics* 2018; 137(10):847-862. <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1943-7>

96. Hysi P.G., Cheng C.-Y., Springelkamp H. et al. Genome-wide analysis of multi-ancestry cohorts identifies new loci influencing intraocular pressure and susceptibility to glaucoma. *Nature Genetics* 2014; 46(10):1126-1130. <https://doi.org/10.1038/ng.3087>
97. Gu X., Reagan A.M., McClellan M. E., Elliott M.H. Caveolins and caveolae in ocular physiology and pathophysiology. *Progress in Retinal and Eye Research* 2017; 56:84-106. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.005>
98. Surgucheva I., Surguchov A. Expression of caveolin in trabecular meshwork cells and its possible implication in pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Molecular Vision* 2011; 17:2878-2888.
99. Xiaoman L., McClellan M.E., Tanito M. et al. Loss of caveolin-1 impairs retinal function due to disturbance of subretinal microenvironment. *Journal of Biological Chemistry* 2012; 287(20):16424-16434. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.353763>
100. Scheetz T.E., Faga B., Ortega L. et al. Glaucoma Risk Alleles in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2016; 123(12):2527-2536. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.036>
101. Sharma S., Burdon K.P., Chidlow G. et al. Association of genetic variants in the TMCO1 gene with clinical parameters related to glaucoma and characterization of the protein in the eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2012; 53(8):4917-4925. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9047>
102. Chidlow G., Wood J. P.M., Sharma S. et al. Ocular expression and distribution of products of the POAG-associated chromosome 9p21 gene region. *PLoS One* 2013; 8(9):e75067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075067>
103. Visel A., Zhu Y., May D. et al. Targeted deletion of the 9p21 non-coding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature* 2010; 464(7287):409-412. <https://doi.org/10.1038/nature08801>
104. Gao S., Jakobs T.C. Mice Homozygous for a Deletion in the Glaucoma Susceptibility Locus INK4 Show Increased Vulnerability of Retinal Ganglion Cells to Elevated Intraocular Pressure. *American Journal of Pathology* 2016; 186(4):985-1005. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.11.026>
105. Bailey J.N.C., Loomis S.J., Kang J.H. et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2016; 48(2):189-194. <https://doi.org/10.1038/ng.3482>
106. Ng S.K., Burdon K.P., Fitzgerald J.T. et al. Genetic Association at the 9p21 Glaucoma Locus Contributes to Sex Bias in Normal-Tension Glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2016; 57(7):3416-3421. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19401>
107. Ruf R.G., Xu P.-X., Silvius D. et al. SIX1 mutations cause branchio-otorenal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2004; 101(21):8090-8095. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308475101>
108. Carnes M.U., Liu Y.P., Allingham R.R. et al. Discovery and functional annotation of SIX6 variants in primary open-angle glaucoma. *PLoS Genetics* 2014; 10(5):e1004372. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004372>
109. Williams S.E.I., Carmichael T. R., Allingham R.R. et al. The genetics of POAG in black South Africans: a candidate gene association study. *Scientific Reports* 2015; 5:8378. <https://doi.org/10.1038/srep08378>
110. Gharahkhani P., Burdon K.P., Fogarty R. et al. Common variants near ABCA1, AFAP1 and GMDS confer risk of primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2014; 46(10):1120-1125. <https://doi.org/10.1038/ng.3079>
111. Caprioli J., Munemasa Y., Kwong J.M. K., Piri N. Overexpression of thioredoxins 1 and 2 increases retinal ganglion cell survival after pharmacologically induced oxidative stress, optic nerve transection. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2009; 107:161-165.
112. Lattante S., Millecamps S., Stevanin G. et al. Contribution of ATXN2 intermediary polyQ expansions in a spectrum of neurodegenerative disorders. *Neurology* 2014; 83(11):990-995. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000778>
96. Hysi P.G., Cheng C.-Y., Springelkamp H. et al. Genome-wide analysis of multi-ancestry cohorts identifies new loci influencing intraocular pressure and susceptibility to glaucoma. *Nature Genetics* 2014; 46(10):1126-1130. <https://doi.org/10.1038/ng.3087>
97. Gu X., Reagan A.M., McClellan M. E., Elliott M.H. Caveolins and caveolae in ocular physiology and pathophysiology. *Progress in Retinal and Eye Research* 2017; 56:84-106. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.005>
98. Surgucheva I., Surguchov A. Expression of caveolin in trabecular meshwork cells and its possible implication in pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Molecular Vision* 2011; 17:2878-2888.
99. Xiaoman L., McClellan M.E., Tanito M. et al. Loss of caveolin-1 impairs retinal function due to disturbance of subretinal microenvironment. *Journal of Biological Chemistry* 2012; 287(20):16424-16434. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.353763>
100. Scheetz T.E., Faga B., Ortega L. et al. Glaucoma Risk Alleles in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2016; 123(12):2527-2536. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.036>
101. Sharma S., Burdon K.P., Chidlow G. et al. Association of genetic variants in the TMCO1 gene with clinical parameters related to glaucoma and characterization of the protein in the eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2012; 53(8):4917-4925. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9047>
102. Chidlow G., Wood J. P.M., Sharma S. et al. Ocular expression and distribution of products of the POAG-associated chromosome 9p21 gene region. *PLoS One* 2013; 8(9):e75067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075067>
103. Visel A., Zhu Y., May D. et al. Targeted deletion of the 9p21 non-coding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature* 2010; 464(7287):409-412. <https://doi.org/10.1038/nature08801>
104. Gao S., Jakobs T.C. Mice Homozygous for a Deletion in the Glaucoma Susceptibility Locus INK4 Show Increased Vulnerability of Retinal Ganglion Cells to Elevated Intraocular Pressure. *American Journal of Pathology* 2016; 186(4):985-1005. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.11.026>
105. Bailey J.N.C., Loomis S.J., Kang J.H. et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2016; 48(2):189-194. <https://doi.org/10.1038/ng.3482>
106. Ng S.K., Burdon K.P., Fitzgerald J.T. et al. Genetic Association at the 9p21 Glaucoma Locus Contributes to Sex Bias in Normal-Tension Glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2016; 57(7):3416-3421. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19401>
107. Ruf R.G., Xu P.-X., Silvius D. et al. SIX1 mutations cause branchio-otorenal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2004; 101(21):8090-8095. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308475101>
108. Carnes M.U., Liu Y.P., Allingham R.R. et al. Discovery and functional annotation of SIX6 variants in primary open-angle glaucoma. *PLoS Genetics* 2014; 10(5):e1004372. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004372>
109. Williams S.E.I., Carmichael T. R., Allingham R.R. et al. The genetics of POAG in black South Africans: a candidate gene association study. *Scientific Reports* 2015; 5:8378. <https://doi.org/10.1038/srep08378>
110. Gharahkhani P., Burdon K.P., Fogarty R. et al. Common variants near ABCA1, AFAP1 and GMDS confer risk of primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 2014; 46(10):1120-1125. <https://doi.org/10.1038/ng.3079>
111. Caprioli J., Munemasa Y., Kwong J.M. K., Piri N. Overexpression of thioredoxins 1 and 2 increases retinal ganglion cell survival after pharmacologically induced oxidative stress, optic nerve transection. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2009; 107:161-165.
112. Lattante S., Millecamps S., Stevanin G. et al. Contribution of ATXN2 intermediary polyQ expansions in a spectrum of neurodegenerative disorders. *Neurology* 2014; 83(11):990-995. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000778>