DOI: 10.24292/01.OT.310318.03

Badania genetyczne w jaskrze – aktualne możliwości

Genetic investigations in glaucoma – current possibilities

Maciej R. Krawczyński

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska
Centra Genetyki Medycznej GENESIS w Poznaniu
Dyrektor: prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska

NAJWAŻNIEJSZE

Badania genetyczne u pacjentów z jaskrą (głównie jaskrą wrodzoną oraz jaskrą pierwotną otwartego kąta) są obecnie źródłem cennych informacji diagnostycznych, rokowniczych i terapeutycznych.

HIGHLIGHTS

Genetic investigations in patients with glaucoma (especially congenital and primary open angle glaucoma) can currently offer valuable diagnostic, prognostic and therapeutic information.

STRESZCZENIE

Czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie jaskry. Gwałtowny postęp genetyki pozwolił na poznanie genów przyczynowych jednogenowych postaci jaskry (zwłaszcza jaskry wrodzonej) oraz genów predysponujących do wieloczynnikowych postaci jaskry (zwłaszcza jaskry pierwotnej otwartego kąta). Wykonywane obecnie u pacjentów z jaskrą badania molekularne obejmują geny *CYP1B1*, *LTBP2* i *TEK* w pierwotnej jaskrze wrodzonej, geny *PITX2* i *FOXC1* w zespołach dysgenezji odcinka przedniego oraz geny *MYOC* i *OPTN* w jaskrze pierwotnej otwartego kąta. Badania te mają znaczenie nie tylko diagnostyczne, lecz także często rokownicze i terapeutyczne.

Słowa kluczowe: jaskra, genetyka, badania diagnostyczne

ABSTRACT

Genetic factors play an important role in etiopathogenesis of glaucoma. Rapid progress of genetics enabled us to recognize the causative genes in monogenic forms of glaucoma (especially congenital glaucoma) and predisposing genes in multifactorial forms of glaucoma (especially primary open angle glaucoma). Molecular investigations that are currently performed in patients with glaucoma involve *CYP1B1*, *LTBP2* and *TEK* genes in primary congenital glaucoma, *PITX2* and *FOXC1* genes in anterior segment dysgenesis, and *MYOC* and *OPTN* genes in primary open angle glaucoma. These investigations are important not only for diagnostic, but also for prognostic and therapeutic reasons.

Key words: glaucoma, genetics, diagnostic investigations

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 17.07.2025; 18:25,01

WPROWADZENIE

Wśród podstawowych czynników etiologicznych jaskry na jednym z pierwszych miejsc zawsze wymienia się czynniki genetyczne. Od dawna wiadomo bowiem o istotnej tendencji do powtarzania się tej choroby w rodzinach. Oczywiście szczegóły zależą od typu jaskry, a nawet konkretnej rodziny, jednak generalnie należy uznać, że jaskra może być uwarunkowana w sposób jednogenowy lub wieloczynnikowy. Do jednogenowych postaci jaskry należy przede wszystkim pierwotna jaskra wrodzona – zarówno izolowana, jak i w przebiegu zespołów irydogoniodysgenezji oraz dysgenezji odcinka przedniego oka, zaś do postaci wieloczynnikowych – w szczególności jaskra pierwotna otwartego kąta. W pozostałych postaciach jaskry etiologia jest bardziej niejasna i tylko fragmentarycznie poznana.

Zarazem w ostatnich latach byliśmy świadkami niezwykle szybkiego rozwoju genetyki człowieka. W 2003 r. zakończono Projekt poznania ludzkiego genomu (*Human Genome Project*) i opublikowano pierwszy zarys jego sekwencji, w latach 2008–2012 zaś przeprowadzono badania porównawcze ponad 1000 genomów ludzi z różnych grup etnicznych. Uzyskano w ten sposób wiedzę na temat wzorcowej sekwencji większości genów (stanowiącej punkt odniesienia diagnostycznego) oraz zakres jej fizjologicznej zmienności. W tym samym czasie do diagnostyki genetycznej wprowadzono nowoczesne, w pełni skomputeryzowane metody badań genomu – techniki mikromacierzy (zwłaszcza *array CGH*, czyli porównawczą hybrydyzację genomową do mikromacierzy, pozwalającą na identyfikację wszelkich rearanżacji genomowych o typie delecji i duplikacji), a nade wszystko sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*), pozwalające na sekwencjonowanie w jednym teście dowolnej liczby genów.

PIERWOTNA JASKRA WRODZONA

Izolowana, pierwotna jaskra wrodzona występuje z częstością od 1 : 2500 do 1 : 10 000 urodzeń. Z reguły obserwuje się przypadki sporadyczne, a powtarzalność rodzinna dotyczy tylko ok. 10% pacjentów. Związane jest to z jednogenowym, autosomalnym recesywnym uwarunkowaniem choroby. Ten typ dziedziczenia teoretycznie powoduje 25-procentowe ryzyko występowania choroby u rodzeństwa, jednak wobec faktu, że część rodziców rezygnuje z dalszego potomstwa po urodzeniu się chorego dziecka, a współczesny model rodziny w krajach rozwiniętych zakłada posiadanie jedynie 1–2 dzieci, rzeczywista powtarzalność jest niższa. Ryzyko pojawiania się choroby u potomstwa osób chorych jest bardzo niskie i nie przekracza 1%. Bardzo rzadko uwarunkowanie choroby jest dwugenowe – z udziałem genów *CYP1B* i *MYOC* (patrz niżej).

Obecnie znanych jest 5 *loci* genowych jaskry pierwotnej otwartego kąta, zidentyfikowanych metodą analizy sprzężeń: GLC3A – na krótkim ramieniu chromosomu 2 w regionie 2p21-p22 [1], GLC3B – na krótkim ramieniu chromosomu 1 w regionie 1p36 [2], dwa *loci* na długim ramieniu chromosomu 14 w regionie 14q24.3: GLC3C [3] i GLC3D [4] oraz GLC3E – na krótkim ramieniu chromosomu 9 w regionie 9p21.2 [5].

Tylko w przypadku 3 z powyższych *loci* jednoznacznie zidentyfikowano gen przyczynowy i mutacje segregujące z występowaniem choroby w rodzinach. Najważniejszym z nich jest gen *CYP1B1*, położony w *locus* GLC3A, kodujący białko układu cytochromu P450 i odpowiedzialny za ponad 50% przypadków choroby. W *locus* GLC3D zidentyfikowano gen *LTBP2*, ulegający silnej ekspresji w odcinku przednim oka, jednak jego mutacje opisywano wyłącznie w rodzinach romskich i pakistańskich [6]. W *locus* GLC3E znajduje się natomiast gen *TEK* kodujący śródbłonkowy receptor kinazy tyrozynowej, którego mutacje mogą upośledzać rozwój unaczynienia komory przedniej i w ten sposób powodować jaskrę wrodzoną [5].

Pierwotna jaskra wrodzona może być też obserwowana w przebiegu zespołów irydogoniodysgenezji 1 i 2 (IRID1, IRID2) oraz złożonych dysgenezji odcinka przedniego, należących do szerokiego spektrum zespołu Axenfelda–Riegera. W tych przypadkach obserwuje się jednak dziedziczenie autosomalne dominujące, związane z 50-procentowym ryzykiem powtarzania się choroby u potomstwa osób chorych. W przypadku zdrowych rodziców choroba może rozwinąć się u dziecka w wyniku świeżej mutacji genu. Genami przyczynowymi są w tym przypadku gen *PITX2* położony na długim ramieniu chromosomu 4 w regionie 4q25 oraz gen *FOXC1* (*FKHL7*) położony na krótkim ramieniu chromosomu 6 w regionie 6p25. Oba kodują czynniki transkrypcyjne: pierwszy – uczestniczący w różnicowaniu komórek grzebienia nerwowego, zaś drugi – uczestniczący w migracji i różnicowaniu komórek grzebienia nerwowego tworzących przedni odcinek oka [7, 8].

Jaskra wrodzona występuje też w ok. 50–60% przypadków wrodzonej bezteczówkowości (aniridii), uwarunkowanej mutacjami genu *PAX6*, położonego na krótkim ramieniu chromosomu 11 w regionie 11p13, kodującego czynnik transkrypcyjny będący kluczowym regulatorem okulogenezy. W tym miejscu należy wspomnieć, że możliwe jest też występowanie znacznie większego defektu regionu 11p13 – mikrodelecji, obejmującej nie tylko gen *PAX6*, ale i geny sąsiednie, a wśród nich gen *WT1*, będący genem supresji nowotworu dla guza Wilmsa (*nephroblastoma*). Taka mikrodelecyjna postać aniridii związana jest z wysokim, 50–70-procentowym ryzykiem rozwoju tego nowotworu (zespół WAGR) [9].

JASKRA PIERWOTNA OTWARTEGO KĄTA

Udział czynników genetycznych w etiologii jaskry pierwotnej otwartego kąta (JPOK) od dziesiątków lat sugerowały

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 17.07.2025; 18:25,01

obciążenia w wywiadzie rodzinnym oraz badania zgodności bliźniąt. Te ostatnie wykazały wieloczynnikowe uwarunkowanie tej postaci jaskry, związane z genetyczną predyspozycją do jej wystąpienia oraz wpływami czynników środowiskowych. Jak dotąd, za pomocą analizy sprzężeń oraz analizy asocjacji zidentyfikowano 14 *loci* predysponujących do JPOK [10]. Należą do nich:

- GLC1A – region 1q24-q25 – gen *MYOC* (*TIGR*)
- GLC1B – region 2cen-q13 – gen nieznany
- GLC1C – region 3q14-q24 – gen nieznany
- GLC1D – region 8q23 – gen nieznany
- GLC1E – region 10p14-p15 – gen *OPTN*
- GLC1F – region 7q35-q36 – gen *ASB10*
- GLC1G – region 5q22 – gen *WDR36*
- GLC1H – region 2p15-p16 – gen nieznany
- GLC1I – region 15q11-q13 – gen nieznany
- GLC1J – region 9q22 – gen nieznany
- GLC1K – region 20p12 – gen nieznany
- GLC1L – krótkie ramię chromosomu 3 – gen nieznany
- GLC1M – region 5q22-q32 – gen nieznany
- GLC1N – region 15q22-q24 – gen nieznany
- GLC1O – region 19q13 – gen *NTF4*
- GLC1P – region 12q14 – gen *TBK1*.

Tylko w 6 z powyższych 14 *loci* zidentyfikowano konkretne geny, których mutacje przyczyniają się do rozwoju i szybszego przebiegu JPOK. Najważniejszy z nich – gen *MYOC* (*TIGR*) – położony jest na ramieniu długim chromosomu 1 w regionie 1q24-q25 i koduje białko zwane miocyliną. Odpowiada ona za indukowaną przez glikokortykosteroidy reakcję siateczki beleczkowania, powodującą wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, i ulega silnej ekspresji m.in. w tęczówce, siateczce beleczkowania oraz ciele rzęskowym. Mutacje genu *MYOC* stwierdza się u 2–4% ogółu pacjentów z JPOK, u 10–22% pacjentów z rodzinną JPOK oraz u 8–20% pacjentów z młodzieńczą JPOK [11]. Pacjentów z takimi mutacjami charakteryzują młodszy wiek wystąpienia i szybszy przebieg choroby, a także wyższe ciśnienie wewnątrzgałkowe. Mają oni również gorsze rokowanie.

Kolejnym istotnym genem predysponującym do JPOK jest gen *OPTN*, położony na ramieniu krótkim chromosomu 10 w regionie 10p14-p15 i kodujący białko zwane optineuryną. Jego intensywna ekspresja stwierdzana jest m.in. w siateczce beleczkowania, bezbarwnikowym nabłonku ciała rzęskowego i siatkówce. Gen *OPTN* uczestniczy w programowaniu apoptozy i w warunkach fizjologicznych działa ochronnie na siateczkę beleczkowania oraz komórki zwojowe siatkówki. Najczęstsza mutacja genu *OPTN* (Glu50Lys) nadaje optineurynie zdolność do wyzwalania selektywnej apoptozy komórek zwojowych siatkówki na drodze stresu oksydacyjnego. Mutacje genu *OPTN* są obecne nawet u 17% pacjentów z JPOK (zwłaszcza z normalnym ciśnieniem oraz o późnym początku) [12].

Pozostałe poznane geny predysponujące do JPOK mają nieco mniejsze znaczenie. Gen *ASB10*, położony na długim ramieniu chromosomu 7 w regionie 7q36, koduje białko uczestniczące w degradacji innych białek, a jego mutacje występują u ok. 6% pacjentów z JPOK [13]. Gen *WDR36* zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 5 w regionie 5q22 i ulega ekspresji m.in. w tęczówce, ciele rzęskowym, siateczce beleczkowania, siatkówce i nerwie wzrokowym. Wraz z interleukiną 12 uczestniczy w aktywacji limfocytów T, a jego mutacje stwierdzane są u ok. 2–3% pacjentów z JPOK [14]. Gen *NTF4*, położony na długim ramieniu chromosomu 19 w regionie 19q13, koduje białko zwane neurotrofiną 4, uczestniczące w różnicowaniu oraz regulacji przeżycia i czynności neuronów. Jego mutacje obecne są u ok. 2% pacjentów z JPOK [15]. Gen *TBK1* leży na długim ramieniu chromosomu 12 w regionie 12q14, koduje kinazę białkową wchodzącą w interakcję z optineuryną, a jego mutacje występują u ok. 1% pacjentów z JPOK z normalnym ciśnieniem [16].

Niewymieniony wyżej gen *OPA1* (leżący w regionie 3q28-q29) znany jest jako gen przyczynowy innej genetycznie uwarunkowanej choroby oczu – zaniku nerwów wzrokowych typu Kjera. Wiadomo jednak, że polimorfizmy intronu 8 genu *OPA1* predysponują do JPOK, ale tylko z normalnym ciśnieniem, a obraz kliniczny jaskry u pacjentów z tym polimorfizmem nie różni się od obrazu u innych pacjentów z jaskrą normalnego ciśnienia. W przypadku chorych z typową JPOK z wysokim ciśnieniem, których cechuje ten polimorfizm, stwierdza się wyraźnie młodszy wiek w chwili rozpoznania jaskry [17].

POZOSTAŁE POSTACIE JASKRY

W pozostałych postaciach jaskry znajomość ich podłoża genetycznego jest znacznie bardziej ograniczona. U pacjentów z jaskrą pseudoeksfoliacyjną, będącą jaskrą wtórną otwartego kąta związaną z zespołem pseudoeksfoliacji (PEX), wskazano *locus* 15q22-q24, w którym zidentyfikowano gen *LOXL1*. Gen ten jest niezbędny w elastogenezie i odkładaniu włókien elastyny. Poznano 2 polimorfizmy eksonu i intronu 1 genu *LOXL1* ściśle sprzężone z zespołem pseudoeksfoliacji. Wiąże się z nimi choroba dziedziczona autosomalnie dominująco z niepełną penetracją, obniżoną bardziej u mężczyzn niż u kobiet. Zespół pseudoeksfoliacji u mężczyzn częściej jednak prowadzi do jaskry [18].

W jaskrze barwnikowej, będącej również jaskrą wtórną otwartego kąta, jednak związaną z zespołem rozproszenia barwnika, obserwuje się dziedziczenie autosomalne dominujące. Wiadomo, że choroba występuje częściej u białych, młodych mężczyzn z krótkowzrocznością. I choć za pomocą analizy sprzężeń zidentyfikowano *locus* choroby na długim ramieniu chromosomu 7 w regionie 7q35-q36, to gen przyczynowy pozostaje u ludzi nieznany. Istnieje natomiast

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 17.07.2025; 18:25,01

mysi model choroby, powodowanej mutacjami genu kolagenu typu 18 (*COL18A1*), które prowadzą do uszkodzenia błon podstawnych tęczówki [19].

W przypadku jaskry zamykającego się kąta brak znanych czynników genetycznych. Wiadomo, że istnieją predyspozycje rodzinne i że ta postać jaskry częściej występuje u Azjatów i kobiet. Jest też typowym powikłaniem w przypadku oczu małych z wysoką nadwzrocznością, szczególnie w przebiegu tzw. oka karłowatego (*nanophthalmos*), które może być warunkowane mutacjami w obrębie 4 różnych genów [10].

MOŻLIWOŚCI DIAGNOSTYCZNE

Genetyczne badania molekularne mają istotne znaczenie praktyczne w odniesieniu do jaskry wrodzonej oraz JPOK. W przypadku jednogenowo uwarunkowanych postaci jaskry wrodzonej badania konkretnych genów są ważne w diagnostyce i dla rokowania oraz odgrywają kluczową rolę w poradnictwie genetycznym. Badane są 3 geny (*CYP1B1, LTBP2, TEK*), jednak pierwszy z nich zdecydowanie najczęściej okazuje się genem przyczynowym. W tym przypadku do jednoznacznego i ostatecznego potwierdzenia rozpoznania przyczynowego konieczne jest wykrycie 2 mutacji w układzie homozygotycznym lub heterozygoty złożonej, gdyż – jak wspomniano wcześniej – ta postać jaskry wykazuje dziedziczenie autosomalne recesywne.

W przypadku jaskry wrodzonej powiązanej z irydogoniodysgenezjami lub złożonymi dysgenezjami odcinka przedniego (IRID1, IRID2, zespół Axenfelda–Riegera) rutynowo badane są geny *PITX2* i *FOXP1*, w przypadku aniridii zaś – gen *PAX6* oraz cały region 11p13 w kierunku jego mikrodelecji. Jednostki chorobowe z tej grupy charakteryzuje dziedziczenie autosomalne dominujące, stąd konieczne jest wykrycie tylko jednej mutacji genu w układzie heterozygoty prostej. Do poszukiwania mutacji punktowych w obrębie genów wykorzystuje się techniki sekwencjonowania Sangera lub NGS, natomiast do badań regionu 11p13 w kierunku jego rearanżacji konieczne są badania techniką MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) lub *array CGH*.

U pacjentów z JPOK rutynowo badane są tylko gen *MYOC* (zwłaszcza w przypadku jaskry występującej rodzinnie oraz jaskry młodzieńczej) oraz gen *OPTN* (szczególnie w jaskrze normalnego ciśnienia). Badania te nie mają wartości diagnostycznej – jaskra musi być jednoznacznie stwierdzona na drodze diagnostyki okulistycznej. Mają jednak istotne znaczenie rokownicze, przede wszystkim u pacjentów z nieoczekiwanie gwałtownym przebiegiem choroby. Wykrycie mutacji powinno skłaniać okulistę do znacznie agresywniejszej terapii i wczesnego rozważenia leczenia operacyjnego. Pozostałe, liczne *loci* predysponujące do JPOK mają nie do końca jasne znaczenie i nie są rutynowo badane.

Podsumowując, można stwierdzić, że posiadamy obecnie wiedzę oraz narzędzia diagnostyczne pozwalające na wykorzystanie badań genetycznych u pacjenta z jaskrą nie tylko w celach diagnostycznych, lecz także często rokowniczych i terapeutycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI
prof. dr hab. n. med. Maciej Krawczyński
Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
60-806 Poznań, ul. Rokietnicka 8
tel.: (61) 854-76-13
e-mail: mrkrawcz@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Sarfarazi M, Akarsu AN, Hossain A, et al. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. Genomics 1995; 30: 171-177.
2. Akarsu AN, Turacli ME, Aktan S, et al. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (buphthalmos) maps to the 1p36 region. Hum Mol Genet 1996; 5: 1199-1203.
3. Stoilov IR, Sarfarazi M. The third genetic locus (GLC3C) for primary congenital glaucoma (PCG) maps to chromosome 14q24.3 (Abstract). Invest Ophthal Vis Sci 2002; 43: e3015.
4. Firasat S, Riazuddin SA, Hejtmancik J, Riazuddin S. Primary congenital glaucoma localizes to chromosome 14q24.2-24.3 in two consanguineous Pakistani families. Mol Vis 2008; 14: 1659-1665.
5. Souma T, Tompson SW, Thomson BR, et al. Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity. J Clin Invest 2016; 126: 2575-2587.
6. Ali M, McKibbin M, Booth A, et al. Null mutations in LTBP2 cause primary congenital glaucoma. Am J Hum Genet 2009; 84: 664-671.
7. Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. Nat Genet 1996; 14: 392-399.
8. Nishimura DY, Swiderski RE, Alward WL, et al. The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6p25. Nat Genet 1998; 19: 140-147.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 17.07.2025; 18:25,01

9. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al. WAGR syndrome: A clinical review of 54 cases. Pediatrics 2005; 116: 984-988.
10. On-line Mendelian Inheritance in Man [online: http://omim.org/entry/137760].
11. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. Science 1997; 275: 668-670.
12. Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. Science 2002; 295: 1077-1079.
13. Pasutto F, Keller KE, Weisschuh N, et al. Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma. Hum Mol Genet 2012; 21: 1336--1349.
14. 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; 14: 725-733.
15. Pasutto F, Matsumoto T, Mardin CY, et al. Heterozygous NTF4 mutations impairing neurotrophin-4 signaling in patients with primary open-angle glaucoma. Am J Hum Genet 2009; 85: 447-456.
16. Fingert JH, Robin AL, Stone JL, et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma. Hum Mol Genet 2011; 20: 2482-2494.
17. Aung T, Ocaka L, Ebenezer ND, et al. A major marker for normal tension glaucoma: association with polymorphisms in the OPA1 gene. Hum Genet 2002; 110: 52-56.
18. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. Science 2007; 317: 1397-1400.
19. Andersen JS, Pralea AM, DelBono EA, et al. A gene responsible for the pigment dispersion syndrome maps to chromosome 7q35-q36. Arch Ophthalmol 1997; 115: 384-388.

For non-commmercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 17.07.2025; 18:25,01