

赖氨酰氧化酶在眼部疾病的研究进展

杨曼, 谭薇, 朱晓燕, 周海伦, 杭帆

引用: 杨曼, 谭薇, 朱晓燕, 等. 赖氨酰氧化酶在眼部疾病的研究进展. 国际眼科杂志 2020; 20(12): 2060-2063

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81660162); 贵州省科技计划项目[No. 黔科合基础[2020]1Y327]; 遵义市科技计划项目[No. 遵市科合平台 HZ 字(2019)2号、遵市科合(2018)4号]

作者单位: (563000) 中国贵州省遵义市, 遵义医科大学第三附属医院眼科 遵义市眼科临床医学中心

作者简介: 杨曼, 女, 2018 级在读硕士研究生, 研究方向: 糖尿病视网膜病变。

通讯作者: 谭薇, 女, 毕业于中国人民解放军第三军医大学, 博士, 主任医师, 主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、视网膜疾病. tanwei950118@sina.com

收稿日期: 2020-02-25 修回日期: 2020-11-05

摘要

赖氨酰氧化酶(LOX)是细胞外具有铜结合部位的氨基氧化酶,大量研究已经证实 LOX 可能参与许多疾病的病理发生过程。目前 LOX 导致疾病发展的常见变异的潜在机制仍然未知,但潜在的作用可能在于通过组织特异性的可变剪接或表达调控来影响 LOX 的生物学活性。但无论是在正常或病理情况下,关于眼组织中 LOX 的信息很少。近年有相关研究发现 LOX 可能参与许多眼部疾病的发生和发展,现就近年来 LOX 参与的眼部疾病的研究进展做一综述。

关键词: 赖氨酰氧化酶; 糖尿病性视网膜病变; 圆锥角膜; 青光眼; 形觉剥夺性近视; 翼状胬肉; 视网膜脱离; 年龄相关性黄斑变性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.12.09

Research progress of lysyl oxidase and ophthalmic diseases

Man Yang, Wei Tan, Xiao-Yan Zhu, Hai-Lun Zhou, Fan Hang

Foundation items: National Nature Science Foundation of China (No. 81660162); Guizhou Science and Technology Plan Project [No. [2020]1Y327]; Zunyi Science and Technology Plan Project [No. (2019)2, (2018)4]

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Zunyi City Eye Clinic Medical Center, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Wei Tan. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Zunyi City Eye Clinic Medical Center, Zunyi 563000, Guizhou Province,

China. tanwei950118@sina.com

Received: 2020-02-25 Accepted: 2020-11-05

Abstract

• Lysyl oxidase (LOX), an amino oxidase with copper binding site outside the cell, has been confirmed that may be involved in the pathogenesis of many diseases by a large number of studies. At present, although the potential mechanism of common variants of LOX in the development of disease is still unknown, but the potential role may be to affect the biological activity of LOX through tissue-specific alternative splicing or expression regulation. However, no matter under normal or pathological conditions, there is still little information about LOX in eye tissue yet. In recent years, it has been found that LOX may be involved in the occurrence and development of many eye diseases in related studies. Based on this, the review will summarize the research progress of eye diseases in which LOX is involved of recent years.

• **KEYWORDS:** lysyl oxidase; diabetic retinopathy; keratoconus; glaucoma; myopia; pterygium; retinal detachment; age-related macular degeneration

Citation: Yang M, Tan W, Zhu XY, et al. Research progress of lysyl oxidase and ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(12): 2060-2063

0 引言

赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)是细胞外具有铜结合部位的氨基氧化酶,可催化胶原蛋白和弹性蛋白之间的交联,维持细胞结构稳定性。LOX 的异常表达或激活会改变细胞的微环境,导致许多疾病,包括动脉粥样硬化^[1], 组织纤维化^[2]和癌症^[3]。但是,目前 LOX 导致疾病发展的常见变异的潜在机制仍然未知,但潜在的作用可能在于通过组织特异性的可变剪接或表达调控来影响 LOX 的生物学活性。但无论是在正常或病理情况下,关于眼组织中 LOX 的信息仍然有限。近年有相关研究陆续发现 LOX 还可能参与多种眼部疾病的病理发生发展过程。因此,本文综述总结近年来 LOX 在眼部疾病中的研究进展,以期为进一步研究 LOX 靶向治疗眼部疾病提供帮助。

1 赖氨酰氧化酶生物学特性

1.1 赖氨酰氧化酶家族 学者们通过分子克隆发现了赖氨酰氧化酶家族(lysyl oxidase family, LOXs)的存在。目前,在哺乳动物中已鉴定出五种不同的 LOX 酶,基于赖氨酰氧化酶基因结构上的同源和相似性,分别命名为赖氨酰氧化酶(LOX)和赖氨酰氧化酶样蛋白 1、2、3 以及 4(lysyl oxidase like 1, 2, 3 and 4, LOXL1, 2, 3, 4)。LOXs 的五个

成员的催化结构域是高度保守的,但它们的 N 端不同。LOX 和 LOXL1 含有一个 N-末端的前肽,而 LOXL2、LOXL3 和 LOXL4 的 N 端由 4 个清道夫受体富含半胱氨酸结构域组成。不同的 N 端序列,可能赋予各自的功能。LOXs 具有将胶原蛋白和弹性蛋白中的赖氨酸和羟赖氨酸残基转化为高反应性醛的能力^[4-5],所以大量研究已经证实 LOXs 与细胞外基质(extracellular matrix,ECM)合成和/或分解异常有关,包括心脏的纤维化疾病(心肌纤维化)^[6],脉管系统(动脉粥样硬化)^[1],肺部(肺纤维化)^[2],皮肤(肥厚性瘢痕形成)^[7],肾脏(糖尿病肾病)^[8]和肝脏(肝纤维化)^[9]。

1.2 LOX 的结构和基因背景及生物学特征 LOX 也称为蛋白赖氨酸-6-磷酸酶。人类 LOX 基因位于染色体 5q23.2。LOX 合成为包含 3 个结构域的 50kDa 前蛋白:N 末端信号肽序列(aa1-21-2),N 末端前肽结构域(aa 22-162)和 C 末端催化结构域(aa 162-417)^[10]。LOX 可氧化胶原蛋白中的肽基赖氨酸和羟基赖氨酸残基以及弹性蛋白中的赖氨酸残基,产生肽基 α -氨基己二酸- δ -半醛。这些醛修饰可与邻肽醛或肽基赖氨酸的 ϵ -氨基自发结合形成稳定并导致胶原蛋白和弹性蛋白纤维不溶于 ECM 的共价交联。LOX 通过胶原蛋白的氧化键形成纤维状 ECM 的过程发生在许多组织类型中(皮肤、软骨、角膜及某些肌腱等)。多年来,LOX 不仅在 ECM 的重塑发挥着重要作用还与细胞增殖、衰老和趋化、血管重塑、诱导氧化应激及肿瘤发生发展等过程中都发挥着关键的作用^[3,11-13]。Johnston 等^[3]通过对来自正常人供体眼球的眼组织中 LOX 的分布及活性的研究发现晶状体、虹膜睫状体、玻璃体、视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium,RPE),脉络膜和视网膜均有 LOX 的表达。LOX 在眼部组织中主要是介导眼组织中胶原交联。也有研究发现^[14],过量的 LOX 水平可诱导视网膜血管相关细胞凋亡。

2 LOX 可能参与的眼部疾病

2.1 糖尿病性视网膜病变 在全球,糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)仍然是工作年龄人群视力下降和致盲的首要原因,是严重的不可逆的致盲性眼病^[15-16]。其最常见的早期病理特征之一是视网膜微血管病变,如非细胞性毛细血管的形成和周细胞丢失。长期以来人们一直认为血管基底膜(basement membrane,BM)增厚是糖尿病性视网膜微血管病变的组织学标志,并可能会促进细胞凋亡,从而导致视网膜血管细胞丢失^[17-18]。有研究表明,LOX 是一种对基底膜的发育和成熟至关重要的交联酶,LOX 活性增加可能导致过度的交联,从而导致致密的胶原蛋白原纤维,进而可能损害基底膜的超微结构完整性^[14,19-20]。该研究团队近年先后通过实验发现 LOX 在高糖培养基生长的大鼠视网膜内皮细胞中表达上调且过量的 LOX 与促进视网膜内皮细胞单层通透性有关。LOX 过表达可能会通过降低 AKT 磷酸化,从而引发 DR 相关的视网膜血管细胞凋亡。抑制 LOX 过表达可有效阻止视网膜血管细胞凋亡和糖尿病诱导的 LOX 过表达导致的视网膜血管细胞渗漏情况,并通过建立糖尿病 LOX 杂合子基因敲除(LOX^{+/-})小鼠模型证实了通过对大鼠 LOX 基因敲除可能对糖尿病诱导的视网膜血管病变具有保护作用。总之,DR 时,LOX 可异常上调,并可能在促进 DR 相关的视

网膜血管病变的发展中起重要作用。Subramanian 等^[21]使用 ELISA 检测评估玻璃体切除术中获得的玻璃体样品[31 例来自晚期增生性 DR(PDR)的患者的玻璃体标本和 27 例非糖尿病患者的玻璃体标本]的 LOX 水平发现与非糖尿病患者相比患有晚期 PDR 的糖尿病患者玻璃体中的 LOX 水平显著增加。糖尿病组和非糖尿病组在男性和女性受试者之间均未观察到玻璃体 LOX 水平的显著差异。总体而言,当前研究的结果表明视网膜 LOX 过表达可能与 DR 的发展有关。它为进一步研究确定抑制 LOX 过表达是否可能是预防与 DR 的发病机制以及相关的视网膜血管病变的有用策略提供了基础。

2.2 圆锥角膜 圆锥角膜(keratoconus corneas,KC)是一种特征为非炎性进行性角膜逐渐变薄和突出,导致不规则散光和严重的视力障碍的眼病。尽管最近的研究表明与遗传和环境因素有关,但尚不清楚 KC 的发病机制^[21-22]。目前假说之一是基于胶原纤维的组织结构的改变。胶原蛋白交联提供了在人体大多数组织(包括角膜)中生理维持细胞外基质所需的机械强度^[23]。LOX 可介导胶原蛋白和弹性蛋白原纤维之间共价键的形成,维持角膜的生物力学特性。Bykhovskaya 等^[24]在家系中的连锁和关联结果以及在两个独立的病例对照小组中的正关联研究中确定了 LOX 基因明显参与 KC 的发病机制,Hasanian-Langroudi 等^[25]研究也表明了 LOX rs1800449 基因型(AA 和 GA+AA)和等位基因(A)似乎赋予 KC 易感性风险。Zhang 等^[26]在高加索人和中国人的组合数据集中确定了 LOX 变体 rs2956540 与 KC 之间的紧密联系,并且没有异质性。他们统计数据还表明 rs10519694 与 KC,具有中等异质性,这可能是由于潜在的人口差异所致。Dudakova 等^[27-28]研究发现,角化圆锥角膜中 LOX 分布受限,尤其是培养的角膜圆锥形成纤维细胞中 LOX 活性降低,他们分析这可能是胶原交联不足的潜在原因之一,也是该疾病的标志。该研究团队相继研究发现,LOX 的分布在约 63%的 KC 患者标本中明显减少,研究数据还表明,KC 角膜的结构变形可能取决于胶原蛋白和 LOX 的表达减少,并通过相关检测发现 KC 患者角膜上皮中的 LOX mRNA 表达降低,且与疾病的临床等级相关。在 KC 患者角膜上皮中 LOX 活性和蛋白质水平均降低。Shetty 等^[29]也通过分析 KC 患者 90 眼,观察到 KC 患者角膜上皮细胞 LOX 转录水平显著降低,KC 眼泪中 LOX 活性与疾病严重程度相关。并通过免疫组化证明了与健康的供体角膜相比,KC 患者上皮中 LOX 的蛋白质表达水平降低。综上均提示 KC 角膜的结构畸形可能取决于胶原蛋白和 LOX 的表达减少。表明 LOX 在 KC 发病机制中的关键作用。

2.3 青光眼 青光眼是不可逆的视觉障碍和失明的主要原因,高眼压是青光眼最关键的危险因素,小梁网(trabecular meshwork,TM)组织发生病理性改变是主要的致病原因,高眼压与 TM 内 ECM 沉积增加有关,并且 ECM 中有大量突变基因^[30]。因此,青光眼可以被视为 TM 的一种纤维性疾病。早期 Sethi 等^[31]研究发现,LOX 在青光眼患者的 TM 细胞中表达显著上调。还说明 LOX 活性增加可能是通过诱导细胞外基质在 TM 内沉积而导致房水流阻力增加的原因。Wordinger 等^[32]最近研究也发现 LOX 和 LOXL1 在 TM 中有表达,并且可通过转化生长因

子- β (TGF- β 亚型)来调节。该研究团队证实了外源性 TGF- β 2 和 gremlin 增加了培养的人 TM 细胞中交联酶的表达,TGF- β 2 和 gremlin 在青光眼 TM 中的水平升高会增加 LOX,LOXL1 的表达和分泌。随后由于 TM 中胶原蛋白和/或弹性纤维的交联可增加局部硬度,房水流出阻力和眼压升高。Sethi 等^[33]也发现 LOX 水平升高可能至少部分导致了小鼠的眼压升高和房水流出阻力增加,从而导致青光眼。青光眼滤过手术(小梁切除术)是治疗青光眼的最有效方法,是处理这种致盲疾病的关键程序。但不幸的是,术后伤口过度愈合并随后形成瘢痕,通常会导致手术失败。由于 LOXs 通过交联胶原蛋白和弹性蛋白在纤维化过程中起着重要作用,这些酶可能是青光眼手术中抗纤维化辅助策略的良好靶点候选者。于是 Van Bergen 等^[34]通过建立标准的青光眼手术兔模型,证实了兔青光眼小梁切除术手术后 LOX 和 LOXL2 在 Tenon 囊和结膜中均上调。重要的是,由于 LOX 和 LOXL2 的水平早在青光眼手术后的第 3d 就被上调,因此说明了这两种蛋白可能在术后伤口愈合的早期阶段都可能发挥重要作用。综上所述,这些数据表明 LOX 在青光眼的发病机制中及青光眼小梁术后瘢痕形成中可能发挥作用。

2.4 形觉剥夺性近视 近视是全世界最常见的视力障碍。在过去的几十年里,近视的患病率急剧上升,在一些东亚国家,这种疾病的发病率高达 80%。来自临床研究的强有力证据表明,与近视相关的常见结构异常主要是眼轴长度(axial length, AL)。巩膜重塑,特别是在眼后极部,已被证明在近视眼轴延长中起重要作用。Yuan 等^[35]通过对豚鼠近视模型研究发现近视巩膜中 LOX 表达明显降低。形觉剥夺性近视(form-deprivation myopia, FDM)组巩膜 LOX 和胶原基因及蛋白水平均显著低于正常对照眼组。FDM 组胶原纤维直径较对照组明显减小,研究表明实验性近视巩膜 LOX 和 I 型胶原表达减少。调节 LOX 的表达可引起胶原纤维的异常堆积和生物力学强度的改变,提示这种交联酶可能在巩膜重塑过程中起关键作用。这些发现表明,调节巩膜 LOX 的表达可能成为近视的潜在治疗靶点。

2.5 翼状胬肉 翼状胬肉是一种起源于角膜缘的翼状、上皮覆盖的纤维血管病变,涉及细胞增殖、迁移、血管生成、纤维化和细胞外基质重塑。虽然翼状胬肉的确切病理机制尚不清楚,但人们认为其起源于角膜结膜形成的慢性紫外线照射引起的角膜缘干细胞改变^[36]。视力损害可能是由于病变向中央角膜迁移引起的散光和视轴阻塞所致。目前,手术切除仍然是翼状胬肉的最终治疗方法。Pérez-Rico 等^[37]将翼状胬肉和正常结膜样本根据年龄(<50/≥50 岁)和性别进行分组研究发现分析 LOX 基因表达水平,正常对照结膜和翼状胬肉之间的 LOX mRNA 水平上没有发现显著差异;但按年龄划分时,病理老年组的 LOX 基因表达高于健康老年结膜的 LOX 基因表达。在分析 LOX 蛋白表达时,不论年龄和性别,病理人群中的 LOX 表达均增加。在健康组中,LOX 蛋白水平随着年龄的增长而降低,翼状胬肉老年组的结缔组织中 LOX 的表达显著增加。

2.6 原发性孔源性视网膜脱离 视网膜的裂孔导致视网膜下的液体积聚,从而导致视网膜神经上皮层与视网膜色素上皮层分离时,就会发生孔源性视网膜脱离

(rhegmatogenous retinal detachment, RRD)。在增殖型 DR 和 RRD 等玻璃体视网膜疾病中,存在广泛的 ECM 重塑。尽管 LOX 下调和 RRD 的机制尚不清楚,但正常对照组与 RRD 患者的玻璃体样品显示 RRD 玻璃体样品中的 LOX 活性较低。这种作用可能导致胶原蛋白交联不足,导致 RRD 发生细胞外基质的变化^[13]。Yu 等^[38]也表明 LOX 基因多态性与对 RRD 敏感性增加有关,并暗示了 LOX 与眼部炎症之间的潜在相关性。

2.7 年龄相关性黄斑变性 由脉络膜和视网膜脉管系统异常引起的最常见的眼后段致盲疾病是年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)。这种退行性疾病不仅以脉络膜新血管形成(choroidal neovascularization, CNV)为特征,而且以黄斑水肿、视网膜退行性变、玻璃体出血和纤维血管瘢痕形成为特征。确实,导致 ARMD 失明的主要病理生理过程是视网膜对损伤的反应,即导致视网膜下纤维化的慢性伤口愈合。纤维化的过程可能导致周围组织的破坏,例如感光细胞和视网膜色素上皮的破坏,这可能与永久性视力丧失有关。由于 CNV 和纤维化的直接作用,ARMD 患者中有 10% 至 15% 会失去中心视力。目前,抗 VEGF 药物仍然是治疗 CNV 的金标准。但是抑制血管生成分子不能解决炎症和纤维化的潜在病理生理过程。因此,仍然需要治疗 ARMD 的替代策略。Van Bergen 等^[39]使用激光诱导的 ARMD 的 CNV 小鼠模型通过数据表明 LOX 和 LOXL2 参与视网膜纤维化的过程。研究表明 LOX 和 LOXL2 在 CNV 的发病机制中起作用。除纤维化外,用抑制性单克隆抗体(AB0023)靶向 LOXL2 比靶向 LOX 对减少血管生成和炎症具有更广泛的功效。

3 展望

尽管大多数致盲性眼病与血管渗漏和纤维化引起的眼组织结构破坏有关,但关于 LOX 参与眼部疾病的信息仍然有限。继续进一步探索 LOX 参与的眼部疾病的病理过程的显得尤为重要,同时也为今后 LOX 靶向治疗眼部疾病诊治提供新的策略及思路。

参考文献

- 1 Rodríguez C, Martínez-González J. The Role of Lysyl Oxidase Enzymes in Cardiac Function and Remodeling. *Cells* 2019;8(12):1483
- 2 Jones MG, Andriotis OG, Roberts James JW, et al. Nanoscale dysregulation of collagen structure - function disrupts mechano-homeostasis and mediates pulmonary fibrosis. *Elife* 2018;7:e36354
- 3 Johnston KA, Lopez KM. Lysyl oxidase in cancer inhibition and metastasis. *Cancer Letters* 2018;417: 174-181
- 4 Vallet SD, Ricard-Blum S. Lysyl oxidases: from enzyme activity to extracellular matrix cross-links. *Essays Biochem* 2019;63(3):349-364
- 5 Grau -Bové X, Ruiz -Trillo I, Rodriguez -Pascual F. Origin and evolution of lysyl oxidases. *Sci Rep* 2015;5:10568
- 6 Al-U' datt D, Allen BG, Nattel S. Role of the lysyl oxidase enzyme family in cardiac function and disease. *Cardiovasc Res* 2019;115(13): 1820-1837
- 7 Huang M, Liu Z, Baugh L, et al. Lysyl oxidase enzymes mediate TGF- β 1-induced fibrotic phenotypes in human skin-like tissues. *Lab Invest* 2019;99(4):514-527
- 8 Chen J, Ren J, Loo WTY, et al. Lysyl oxidases expression and histopathological changes of the diabetic rat nephron. *Mol Med Rep* 2018; 17(2):2431-2441

- 9 Kumar P, Smith T, Raeman R, *et al.* Periostin promotes liver fibrogenesis by activating lysyl oxidase in hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2018;293(33):12781–12792
- 10 Kagan HM, Li W. Lysyl oxidase; properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem* 2003;88(4):660–672
- 11 Varona S, Orriols M, Galán M, *et al.* Lysyl oxidase (LOX) limits VSMC proliferation and neointimal thickening through its extracellular enzymatic activity. *Sci Rep* 2018;8(1):13258
- 12 Varona S, García-Redondo AB, Martínez-González J, *et al.* Vascular lysyl oxidase over-expression alters extracellular matrix structure and induces oxidative stress. *Clin Investig Arterioscler* 2017;29(4):157–165
- 13 Coral K, Angayarkanni N, Madhavan J, *et al.* Lysyl oxidase activity in the ocular tissues and the role of LOX in proliferative diabetic retinopathy and rhegmatogenous retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11):4746–4752
- 14 Dongjoon K, Mecham RP, Trackman PC, *et al.* Downregulation of Lysyl Oxidase Protects Retinal Endothelial Cells From High Glucose-Induced Apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(5):2725–2731
- 15 Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, *et al.* Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16012
- 16 Ebnetter A, Zinkernagel MS. Novelties in Diabetic Retinopathy. *Endocr Dev* 2016;31:84–96
- 17 Roy S, Ha J, Trudeau K, *et al.* Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2010; 35 (12): 1045–1056
- 18 Yang X, Scott HA, Monickaraj F, *et al.* Basement membrane stiffening promotes retinal endothelial activation associated with diabetes. *FASEB J* 2016;30(2):601–611
- 19 Song B, Kim D, Nguyen NH, *et al.* Inhibition of Diabetes-Induced Lysyl Oxidase Overexpression Prevents Retinal Vascular Lesions Associated With Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(15):5965–5972
- 20 Dongjoon K, Mecham RP, Nguyen NH, *et al.* Decreased lysyl oxidase level protects against development of retinal vascular lesions in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2019;184:221–226
- 21 Subramanian ML, Stein TD, Siegel N, *et al.* Upregulation of Lysyl Oxidase Expression in Vitreous of Diabetic Subjects: Implications for Diabetic Retinopathy. *Cells* 2019;8(10):1122
- 22 Eleftherios L, Konstantinos S, Panagiota S, *et al.* Genetic Aspects of Keratoconus: A Literature Review Exploring Potential Genetic Contributions and Possible Genetic Relationships with Comorbidities. *Ophthalmol Ther* 2018;7(2):263–292
- 23 Sharif R, Sejersens H, Frank G, *et al.* Effects of collagen cross-linking on the keratoconus metabolic network. *Eye (Lond)* 2018;32(7):1271–1281
- 24 Bykhovskaya Y, Li X, Epifantseva I, *et al.* Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(7):4152–4157
- 25 Hasanian-Langroudi F, Saravani R, Validad MH, *et al.* Association of Lysyl oxidase (LOX) Polymorphisms with the Risk of Keratoconus in an Iranian Population. *Ophthalmic Genet* 2015;36(4):309–314
- 26 Zhang J, Zhang L, Hong J, *et al.* Association of Common Variants in LOX with Keratoconus: A Meta - Analysis. *PLoS One* 2015; 10 (12): e0145815
- 27 Dudakova L, Liskova P, Trojek T, *et al.* Changes in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas. *Exp Eye Res* 2012;104:74–81
- 28 Dudakova L, Jirsova K. The impairment of lysyl oxidase in keratoconus and in keratoconus-associated disorders. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120(6):977–982
- 29 Shetty R, Sathyanarayananmoorthy A, Ramachandra RA, *et al.* Attenuation of lysyl oxidase and collagen gene expression in keratoconus patient corneal epithelium corresponds to disease severity. *Mol Vis* 2015; 21:12–25
- 30 Stamer WD, Clark AF. The many faces of the trabecular meshwork cell. *Exp Eye Res* 2017;158:112–123
- 31 Sethi A, Mao W, Wordinger RJ, *et al.* Transforming growth factor-beta induces extracellular matrix protein cross-linking lysyl oxidase (LOX) genes in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5240–5250
- 32 Wordinger RJ, Clark AF. Lysyl oxidases in the trabecular meshwork. *J Glaucoma* 2014;23(8 Suppl 1):S55–58
- 33 Sethi A, Wordinger RJ, Clark AF. Gremlin utilizes canonical and non-canonical TGFβ signaling to induce lysyl oxidase (LOX) genes in human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res* 2013;113:117–127
- 34 Van Bergen T, Marshall D, Van de Veire S, *et al.* The role of LOX and LOXL2 in scar formation after glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5788–5796
- 35 Yuan Y, Li M, Chen Q, *et al.* Crosslinking Enzyme Lysyl Oxidase Modulates Scleral Remodeling in Form-Deprivation Myopia. *Curr Eye Res* 2018;43(2):200–207
- 36 Young AL, Cao D, Chu WK, *et al.* The Evolving Story of Pterygium. *Cornea* 2018;37 Suppl 1:S55–S57
- 37 Pérez-Rico C, Pascual G, Sotomayor S, *et al.* Elastin development-associated extracellular matrix constituents of subepithelial connective tissue in human pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55 (10): 6309–6318
- 38 Yu H, Li T, Zou X, *et al.* Effects of lysyl oxidase genetic variants on the susceptibility to rhegmatogenous retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy. *Inflammation* 2013;36(4):839–844
- 39 Van Bergen T, Spangler R, Marshall D, *et al.* The Role of LOX and LOXL2 in the Pathogenesis of an Experimental Model of Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5280–5289