

POAG 相关基因与中枢神经系统疾病的研究进展

王艾嘉, 张旭

引用: 王艾嘉, 张旭. POAG 相关基因与中枢神经系统疾病的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(3):436-441

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81860170); 江西省自然科学基金项目 (No.20181ACG70010)

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学附属眼科医院 南昌大学眼视光学院 江西眼科疾病临床医学研究中心

作者简介: 王艾嘉, 南昌大学在读本科生, 研究方向: 青光眼、眼部遗传病。

通讯作者: 张旭, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 青光眼. xuzhang19@163.com

收稿日期: 2020-04-23 修回日期: 2021-01-25

摘要

近年来青光眼,特别是原发性开角型青光眼(POAG)的研究取得了很大进展。一方面,通过遗传连锁分析和全基因组关联研究(GWAS)发现并确定了一系列POAG相关基因,极大地推进了青光眼遗传学的研究。另一方面,最新的观点认为青光眼是一种中枢神经系统(CNS)疾病。大量临床基础研究已证明CNS疾病与青光眼关系密切,其中遗传学方面的发现尤为突出,本文综述主要的POAG相关基因及其与CNS疾病之间的联系。

关键词: 原发性开角型青光眼; 中枢神经系统疾病; 遗传连锁分析; 全基因组关联研究; OPTN; TBK1; ATXN2

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.11

Advances in the study of POAG-related genes and central nervous system diseases

Ai-Jia Wang, Xu Zhang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81860170); Jiangxi Provincial Natural Science Foundation (No.20181ACG70010)

Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang University School of Ophthalmology & Optometry, Jiangxi Clinical Research Center of Ophthalmic Disease, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xu Zhang. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang University School of Ophthalmology & Optometry, Jiangxi Clinical Research Center of Ophthalmic Disease, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. xuzhang19@163.com
Received: 2020-04-23 Accepted: 2021-01-25

Abstract

• In recent years, considerable progress has been made in the study of glaucoma, especially primary open angle

glaucoma (POAG). A series of POAG genes has been identified through genetic linkage analysis and genome-wide association studies (GWAS), which significantly advanced the study of glaucoma genetics. The latest perspective suggests that glaucoma is a disease of the central nervous system (CNS). A large number of basic clinical studies have demonstrated the close association between CNS disease and glaucoma. Among these studies, discoveries related to genetics are of prominence.

• KEYWORDS: primary open angle glaucoma; central nervous system; genetic linkage analysis; genome-wide association studies; OPTN; TBK1; ATXN2

Citation: Wang AJ, Zhang X. Advances in the study of POAG-related genes and central nervous system diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(3):436-441

0 引言

青光眼是一种神经退行性疾病,其临床表现为渐进性视盘凹陷性萎缩和视野特征性缺损,是造成不可逆致盲的主要原因^[1]。原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)约占青光眼的60%~70%,其病因尚不完全明了,遗传可能是病因的重要因素。自遗传连锁分析和全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)分别应用于POAG的研究以来,两种方法已鉴定了大量POAG相关基因和风险基因位点。与此同时,随着影像学 and 神经科学水平的提高,青光眼开始被认为是中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病的一种类型。研究表明,青光眼患者在视网膜神经节细胞(RGCs)至大脑枕叶视皮质的整个视觉通路上均出现病理改变,而晚期青光眼患者结构和功能的改变甚至延伸到了CNS的非视觉区域^[2-3]。已知的神经退行性疾病包括肌萎缩侧索硬化症(ALS)、额颞叶痴呆(FTD)、阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病(HD)、帕金森氏病(PD)和脊髓小脑性共济失调(SCA)等。遗传是神经退行性疾病的重要病因,建立POAG相关基因与CNS疾病的联系将对“青光眼是一种CNS疾病”的观点提供重要依据。本文将介绍主要的POAG相关基因及其与CNS疾病之间的联系。

1 POAG的遗传连锁分析

1.1 遗传连锁分析的应用概况 遗传连锁分析是一种基于家系的,用于定位与相关家系中特定表型相关的染色体区域的方法,主要应用于孟德尔性状或遗传可能性高的性状。通过对POAG家系的遗传连锁分析人们确定了一系列基因位点并依次从GLC1A编码至GLC1P。该方法筛选出的POAG相关基因包括MYOC、CYP11B1、WDR36、OPTN、TBK1以及其它的一些候选基因。

表 1 通过 GWAS 确定的 POAG 相关基因

染色体位置	相关基因	POAG 相关因素	参考文献
7q31.1/7q31.2	CAV1/CAV2	HTG	[21]
9p21.3	CDKN2B-AS1	NTG;晚期 POAG	[22-23]
22q11.2	TXNRD2	POAG	[23]
14q23.1	SIX6	HTG;POAG	[22-23]
12q24.1	ATXN2	POAG	[23]
1q24.1	TMCO1	HTG	[25-26]
6p25.3	FOXC1	POAG	[23]
6p25.3	GMDS	晚期 POAG	[24]
4p16.1	AFAP1	POAG	[23-24]
9q31.1	ABCA1	POAG;NTG;HTG	[24,27]
17p13.1	GAS7	POAG	[27]

注:HTG:高血压性青光眼;NTG:正常眼压性青光眼;POAG:原发性开角型青光眼。

1.2 遗传连锁分析确定的基因位点 MYOC 是 Stone 等^[4]发现的第 1 个 POAG 致病基因,该基因位于连锁位点 GLC1A。MYOC 约 85%的突变是位于第 3 外显子的错义突变。MYOC 的突变主要与青少年型原发性开角型青光眼(juvenile open angle glaucoma, JOAG)有关^[5]。而位于连锁位点 GLC3A 的 CYP1B1 则被 Stoilov 等^[6]确定为是原发性先天性青光眼的致病基因。Kaur 等^[7]发现 CYP1B1 作为 MYOC 的修饰物可使 MYOC 与 CYP1B1 相互作用,但 MYOC 和 CYP1B1 的相互作用与 POAG 发病机制之间的联系仍知之甚少^[8]。

WDR36 是位于连锁位点 GLC1G 的 POAG 致病基因^[9]。虽然在约 6%的 POAG 患者中检测出了 4 个 WDR36 突变(N355S、A449T、R529Q 和 D658G)^[9],但这些突变也存在于健康受试者中,这使得 WDR36 在 POAG 中的作用受到质疑。Liu 等^[10]在关于 WDR36 的 Meta 分析中也指出其对于 POAG 遗传易感性不起主要作用。因此关于 WDR36 在 POAG 发生中作用的重要程度仍存在争议。

OPTN 最早由 Sarfarazi 等^[11]定位于连锁位点 GLC1E。该基因编码一种泛素结合的自噬受体蛋白 Optineurin。OPTN 突变已被发现与正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)有重要联系,目前已确定的 OPTN 突变中以 E50K 错义突变最为常见,该突变参与 DNA 结合和蛋白质二聚化,可对 OPTN 功能造成显性负效应^[12]。E50K 突变在 NTG 中的作用尚不完全清楚,Shim 等^[13]发现 E50K 突变通过改变 Bax 通路和线粒体动力学引起线粒体降解和自噬体形成,这可能是其导致 POAG 的重要机制。TBK1 位于连锁位点 GLC1P,负责编码丝氨酸/苏氨酸激酶。TBK1 基因的拷贝数变异(CNVs)被发现可以通过自噬失调导致早发性家族性 NTG。OPTN 与 TBK1 在多种生化途径中有密切联系,两者的相互作用可以激活细胞自噬,而过度表达 E50K 则可以增强 OPTN 与 TBK1 的相互作用^[14]。OPTN 或 TBK1 的突变被认为会导致自噬的异常激活以及不可逆转的 RGCs 破坏,这为青光眼发生提供了一种机制^[15]。同时,OPTN 和 TBK1 突变与 CNS 疾病之间的关联也被越来越多研究者提出。

1.3 其它遗传连锁分析确定的基因位点 NTF4 位于连锁

位点 GLC1O。虽然 Pasutto 等^[16]在 1.7%的欧洲 POAG 患者中发现了 7 个 NTF4 杂合突变,但其它地区的研究均未重复这一结果。IL20RB 位于连锁位点 GLC1C, Keller 等^[17]在一个大型 POAG 家族中发现 IL20RB 的 1 个罕见 T104M 突变,研究表明 T104M 突变很可能通过影响 IL-20 信号通路导致家族性青光眼的发生^[18]。ASB10 位于连锁位点 GLC1F, TNF- α 和 IL-1 α 上调小梁网细胞中 ASB10 的表达支持了 ASB10 在青光眼中的作用^[19]。EFEMP1 位于连锁位点 GLC1H, EFEMP1 功能障碍导致 POAG 的可能机制包括基底膜结构功能受损、内质网应激慢性激活导致的细胞死亡^[20],且 EFEMP1 突变与视神经的视盘面积减少相关。

2 POAG 的全基因组关联研究

2.1 GWAS 的应用概况 GWAS 以流行病学为基础,用于评价某种疾病与人群中某种基因突变是否存在显著关联。近年来, GWAS 在对复杂性疾病的研究中取得了显著进展,自该方法运用于 POAG 研究以来已经鉴定出数十个 POAG 相关基因,且检测出的基因数量仍在上升。

2.2 由 GWAS 确定的风险基因位点 Liu 等^[8]曾对 GWAS 确定的 POAG 相关基因进行系统的总结,表 1 列出了其中较为主要的基因,包括 CAV1/CAV2^[21]、CDKN2B-AS1^[22-23]、SIX6^[22-23]、TXNRD2^[23]、ATXN2^[23]、FOXC1^[23]、GMDS^[24]、TMCO1^[25-26]、ABCA1^[24,27]、AFAP1^[23-24]、GAS7^[27]。Youngblood 等^[28]通过对全球多地多种族的研究又新发现近 30 种 POAG 相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),标志着未来 GWAS 在 POAG 领域研究的潜力。同时 ATXN2 在一些 CNS 疾病中起关键作用,我们可借此建立青光眼与 CNS 疾病在遗传学层面的联系。

3 POAG 相关基因与 CNS 疾病的联系

3.1 OPTN 与 TBK1

3.1.1 肌萎缩侧索硬化症 肌萎缩侧索硬化症(ALS)是一组由脊髓、脑干和大脑中的运动神经元进行性死亡引起的神经退行性疾病。高达 10%的 ALS 患者具有 ALS 家族史,表明该病的遗传特征^[29]。导致 ALS 的 OPTN 突变最早由 Maruyama 等^[30]发现,研究表明 ALS 中的 OPTN 突变可能具有奠基者效应。在人类患者 OPTN 的 N-末端区域

共检测到5个错义突变,其中与ALS相关的R96L突变可干扰OPTN的寡聚状态或OPTN与其他结合体的相互作用,而包括E50K在内的其余4个突变则与POAG相关;OPTN的C-末端区域与ALS连锁的突变包括错义突变Q454E、E478G以及截断突变Q398X。数据表明这些突变可干扰或破坏OPTN UBAN结构域的功能,进而影响OPTN依赖的选择性自噬过程^[31]。Minegishi等^[29]也认为多数ALS相关的OPTN突变是因为缺乏泛素结合所需的C-末端区域,因此OPTN中的ALS突变似乎与泛素结合所支配的功能有关。McCaughey等^[32]研究则表明OPTN突变可能通过改变全身和神经炎症反应影响疾病进展,进一步拓展了OPTN突变导致ALS的机制研究。

值得注意的是,Swarup等^[33]发现OPTN突变具有一定的细胞特异性。在细胞培养中,青光眼相关突变E50K、M98K会选择性诱导RGCs凋亡;而ALS相关突变E478G则诱导运动神经元样细胞死亡,但不诱导RGCs死亡。因此一般来说,OPTN的青光眼相关突变和ALS相关突变之间没有关联。但有1个罕见的插入突变(691_692InsAG)被发现同时与NTG^[12]和ALS^[34]相关。虽然其致病机制目前尚不清楚,但这提示POAG与ALS之间的联系可能更为紧密,即累及OPTN的同一突变可能导致青光眼和(或)ALS的发生。

Cirulli等^[35]和Freischmidt等^[36]研究已证明TBK1基因是ALS的致病基因。研究发现,TBK1基因的E696K错义突变和C-末端区域的p.690-713缺失突变可干扰和阻止OPTN与TBK1的相互作用,通过影响自噬或线粒体自噬参与ALS的发生。后续Freischmidt等^[37]进一步提出ALS相关的TBK1错义突变可导致单倍体不足从而影响自噬功能,这一观点在de Majo等^[38]研究中得到了证实。此外,TBK1还参与如微管动力学^[39]、微管网络^[40]等可能与ALS致病相关的细胞机制。

因此可以推测,无论是引起相关功能障碍的OPTN突变,还是影响TBK1与OPTN相互作用的TBK1突变,最终都将影响与神经退行性疾病高度相关的OPTN依赖的自噬与有丝分裂功能。

3.1.2 额颞叶痴呆 额颞叶痴呆(FTD)作为额颞叶变性(FTLD)的一种分型,是一种因额叶和(或)颞叶的退行性变导致的一组临床综合征。30%~50%的FTD患者有至少一位亲属出现类似病情^[41],提示其高度的遗传性。OPTN突变在FTD中的作用目前尚存在争议,在一项对104例没有运动神经元受累的FTD患者中鉴定出4.8%的患者具有OPTN和TBK1突变^[42],而另一项对371例FTD患者研究的试验则无法检测到OPTN突变^[43]。尽管如此,数据显示OPTN突变仍然影响超过1%的FTD患者^[42]。此外,Farhan等^[44]在2个患有ALS和FTD的家族中均检测到OPTN的1个罕见的p.Met468Arg突变,并提出该突变在C9orf72病理扩增的前提下可进一步调整疾病表型,但该突变是否可以单独导致ALS或FTD尚不清楚。

Pottier等^[42]研究确定了TBK1突变是FTLD-TDP(FTLD最常见的病理亚型)的常见原因,并发现导致OPTN和TBK1功能缺失的突变可通过影响蛋白质聚集影

响OPTN/TBK1通路在CNS疾病(如FTLD和ALS)中的保护作用;与在ALS中的作用机制类似,TBK1的单倍体不足可能损害TBK1在自噬和神经炎症中的功能;同时TBK1的CCD2结构域缺失被发现会使TBK1与OPTN的相互作用受阻,导致ALS/FTD发生^[35-36]。最近则有报道在行为变异型FTD患者中TBK1的p.Ile334Thr突变通过神经炎症途径参与FTD-ALS谱系疾病的发生^[45]。

由于FTD与ALS是具有共同潜在发病机制的疾病谱的一部分,OPTN与TBK1在两者中相近的致病机制并不令人十分惊讶。但3.1.1中POAG与ALS的联系提示青光眼也可能属于这个疾病谱,这将进一步佐证POAG与CNS疾病的关系。

3.1.3 阿尔茨海默病和亨廷顿病 阿尔茨海默病(AD)作为一种进行性神经退行性疾病,其主要病理特征是淀粉样斑块和神经原纤维缠结(NFT)。虽然关于POAG与AD之间的联系被多次提出^[46-47],但OPTN与TBK1在AD中的发现仍十分有限。Liu等^[48]在AD的NFT和营养不良性神经突中发现了Optineurin,并提出了OPTN参与神经变性和细胞死亡进程的假说,但目前仍缺少遗传学证据证明OPTN在AD中的作用。关于TBK1,Verheijen等^[49]在包含1253例早发型AD(EOAD)患者的欧洲人群中仅发现1例TBK1突变,他们认为这可能只是1个具有AD早期症状的非典型FTD患者,TBK1对于EOAD不起到主要作用。另一项研究中,1个具有AD表型的TBK1 p.D534H突变在1个晚发型AD(LOAD)家族中被发现,研究结果支持该患者AD的诊断^[50]。尽管因为研究数据的缺乏,TBK1突变参与AD发生这一观点目前尚存在争议,但现有发现仍说明TBK1突变可能造成临床区分AD和FTD的困难,且由于仍然存在TBK1突变导致AD的可能性,故对具有AD表型的患者进行TBK1基因突变筛查仍是有必要的。

亨廷顿病(HD)是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病,该病致病基因的代谢产物为亨廷顿蛋白(Huntingtin, HTT)。Schwab等^[51]研究发现HD中Optineurin存在于神经核和核周包裹体中,提出Optineurin与HTT的相互作用可能是HD的致病机制。Li等^[52]进一步证明OPTN UBAN结构域的泛素结合能力是OPTN与HTT-polyQ(polyQ proteins derived from human Huntingtin)共定位的关键因素。但目前仍缺乏证据证明OPTN在HD中的遗传学作用。

3.1.4 帕金森氏病 流行病学已经证实了帕金森氏病(PD)与青光眼之间的联系。PD患者的POAG发病率明显上升,且更易表现为NTG^[53],在PD患者视觉通路上也观察到了病理变化。而关于POAG与PD的遗传学联系近年来也有所发现,Lill等^[54]进行的GWAS研究发现,OPTN的青光眼相关突变M98K被发现是PD的危险因素;Lamb等^[55]在1例皮质基底节变性的患者中检测到了1个新的TBK1突变(p.E703X),并预测该突变会破坏OPTN/TBK1的相互作用并损害自噬功能,这表明TBK1突变可能是导致非典型PD的原因。尽管基于这些发现PD与青光眼有了一定的关联,但两者的联系仍需进一步探索。

3.2 ATXN2

3.2.1 肌萎缩侧索硬化症 正常情况下, ATXN2 编码区含有 1 个由 CAG 重复序列构成的聚谷氨酰胺 (PolyQ) 结构域, 该结构域包含 22~23 个谷氨酸, 由核苷酸序列 (CAG) 8CAA (CAG) 4CAA (CAG) 8-9 编码。PolyQ 结构域的病理扩展可导致神经萎缩, 影响神经元的投射。ATXN2 的中等长度 CAG 扩展 (Q27-33)^[56] 已被确定为 ALS 的危险因素, 且 ALS 的患病风险随等位基因重复呈指数增加。Elden 等^[56] 发现 ATXN2 的中等长度扩展在引起 ALS 的同时伴有 TAR DNA 结合蛋白 (TDP-43) 的出现, 扩展的 ATXN2 更易与 TDP-43 结合并修饰 TDP-43 的毒性, 以此参与疾病的发生。Farg 等^[57] 则在 ALS 患者中发现 ATXN2 与 FUS (fused in sarcoma) 蛋白的共定位, 并证明中等长度扩展的 ATXN2 可以增强两者的相互作用以及修饰 FUS 的病理作用。Lattante 等^[58] 首次报道 ATXN2 中等长度扩展与家族性 FTD-ALS 显著相关, 他们提出该扩展可以在存在 C9orf72 扩展的前提下充当 FTD 表型的强大修饰物, 导致以 FTD 和 ALS 为特征的临床表现。van Blitterswijk 等^[59] 在另一项试验中也提出 ATXN2 的中等长度扩展可能对扩展的 C9orf72 起修饰作用。另有研究在 ALS 和 FTD 表型的患者中观察到 ATXN2 中等长度扩展^[44], 间接支持了上述观点。但 ATXN2 扩展并不单独与 FTD 相关^[59]。事实上, TDP-43 与 FUS 是 ALS 的主要致病因素, C9orf72 也是 FTD 的主要致病因素。因此可以推测, ATXN2 在 ALS-FTD 系谱疾病中更多的是增强或修饰主要致病因素的作用, 而非独立引起疾病发生。

3.2.2 脊髓小脑性共济失调 脊髓小脑性共济失调 (SCA2) 是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病, ATXN2 中 CAG 序列的重复扩展已被证明为 SCA2 的致病原因^[60]。但与 ALS 不同, 导致 SCA2 的 CAG 扩展序列更长, CAG 重复次数多达 37~39 个, 且通常无 CAA 序列中断, 即表现为单纯的 CAG 重复^[61]。长扩展的 ATXN2 导致 SCA2 的机制包括参与 RNA 的加工、翻译和新陈代谢的调节, ATXN2 扩展后获得新的毒性功能, 使浦肯野细胞放电频率变得异常缓慢并最终导致细胞丢失^[62]。Li 等^[63] 则发现 ATXN2 在 SCA2 患者的脑组织和在有 ATXN2 扩展的 ALS 组织中双向转录, 含有 CUG 序列重复扩增的反义转录产物 ATXN2-AS 具有神经毒性, 研究表明 ATXN2-AS 可能有助于 SCA2 和 ALS 的发生。

此外, 有研究在 SCA2 患者中发现 PD 的伴随, 并指出伴随发生的 PD 与 CAG 扩展 (Q33-43) 相关^[64]。Monte 等^[65] 则证明了 PD 与 CAG 长扩展之间的确切联系, 并指出 CAG 扩展内的 CAA 中断是目前研究最多的 PD 遗传因素。

ATXN2 长扩展是 SCA2 以及 PD 的重要原因, 相关发病机制的研究已较为成熟。结合 3.2.1 可以发现, 目前在建立 POAG 与 CNS 疾病的联系方面, ATXN2 的作用十分有限。但 ATXN2 在 CNS 疾病发病机制中发挥着重要作用, 作为青光眼与 CNS 疾病共同的危险因素, 未来 ATXN2 在青光眼的研究中仍具有意义。

4 总结

本文首先介绍了 POAG 主要的相关基因。遗传连锁

分析和 GWAS 两种检测方法确定了大量 POAG 相关位点, 极大推进了 POAG 病因的研究。以对疾病靶向干预从而实现精准医疗为目标, 基于大数据的基因检测方法在未来势必还有更大的发展空间。此外本文重点对 POAG 相关基因与 CNS 疾病之间的关系进行了总结和思考, 已知 CNS 疾病在临床表现、病理学和遗传学等方面表现出许多相似之处, 通过对 POAG 相关基因与 CNS 疾病之间联系的总结归纳可以发现 POAG 在许多方面, 特别是遗传学方面, 与 CNS 疾病都有着很高的相关和相似程度。这些发现均为“青光眼是一种 CNS 疾病”的观点提供了有力支撑。

目前, 关于 POAG 及其与 CNS 疾病的联系仍存在许多疑问。如 ATXN2 在青光眼中的致病机制, ATXN2 在 CNS 疾病中的参与程度, OPTN 突变的细胞特异性以及 OPTN 和 TBK1 在 AD 等 CNS 疾病中的遗传学证据等问题均有待进一步探索。最后, 如何继续在分子水平探寻 POAG 与 CNS 疾病之间的联系、深入了解青光眼患者 CNS 的改变机制以寻求对青光眼本质的正确认识将是今后青光眼领域相关研究的重点。

参考文献

- 1 王灿, 赵平. 原发性开角型青光眼的早期诊断及研究进展. 国际眼科杂志 2016; 16(7): 1287-1290
- 2 张旭, 刘盛涛, 易敬林. 青光眼视神经病变中远端轴突病变的研究进展. 中华眼科杂志 2014; 50(5): 391-394
- 3 Nucci C, Russo R, Martucci A, et al. New strategies for neuroprotection in glaucoma, a disease that affects the central nervous system. *Eur J Pharmacol* 2016; 787: 119-126
- 4 Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997; 275 (5300): 668-670
- 5 Fingert JH. Primary open-angle glaucoma genes. *Eye (Lond)* 2011; 25 (5): 587-595
- 6 Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet* 1997; 6(4): 641-647
- 7 Kaur K, Mandal AK, Chakrabarti S. Primary Congenital Glaucoma and the Involvement of CYP1B1. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011; 18 (1): 7-16
- 8 Liu Y, Allingham RR. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2017; 160: 62-84
- 9 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(6): 725-733
- 10 Liu K, He W, Zhao J, et al. Association of WDR36 polymorphisms with primary open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96(26): e7291
- 11 Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 641-652
- 12 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
- 13 Shim MS, Takihara Y, Kim K, et al. Mitochondrial pathogenic

mechanism and degradation in optineurin E50K mutation - mediated retinal ganglion cell degeneration. *Sci Rep* 2016; 6:33830

14 Minegishi Y, Iejima D, Kobayashi H, *et al.* Enhanced optineurin E50K-TBK1 interaction evokes protein insolubility and initiates familial primary open - angle glaucoma. *Hum Mol Genet* 2013; 22 (17) : 3559-3567

15 Miller MA, Fingert JH, Bettis DI. Genetics and genetic testing for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28(2) : 133-138

16 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(4) : 447-456

17 Keller KE, Yang Y, Sun YY, *et al.* Interleukin - 20 receptor expression in the trabecular meshwork and its implication in glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30(2-3) : 267-276

18 Wirtz MK, Keller KE. The Role of the IL-20 Subfamily in Glaucoma. *Mediators Inflamm* 2016; 2016:4083735

19 Keller KE, Wirtz MK. Working your SOCS off: The role of ASB10 and protein degradation pathways in glaucoma. *Exp Eye Res* 2017; 158: 154-160

20 Mackay DS, Bennett TM, 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) : e132529

21 Kim S, Kim K, Heo DW, *et al.* Expression-associated polymorphisms of CAV1-CAV2 affect intraocular pressure and high-tension glaucoma risk. *Mol Vis* 2015; 21:548-554

22 Wiggs JL, Yaspan BL, Hauser MA, *et al.* Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma. *PLoS Genet* 2012; 8(4) : e1002654

23 Bailey JNC, Loomis SJ, Kang JH, *et al.* Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet* 2016; 48(2) : 189-194

24 Charakhani P, Burdon KP, Fogarty R, *et al.* Common variants near ABCA1, AFAP1 and GMDS confer risk of primary open-angle glaucoma. *Nat Genet* 2014; 46(10) : 1120-1125

25 Burdon KP, Macgregor S, Hewitt AW, *et al.* Genome - wide association study identifies susceptibility loci for open angle glaucoma at TMC01 and CDKN2B-AS1. *Nat Genet* 2011; 43(6) : 574-578

26 Scheetz TE, Faga B, Ortega L, *et al.* Glaucoma Risk Alleles in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2016; 123(12) : 2527-2536

27 Hysi PG, Cheng C, Springelkamp H, *et al.* Genome-wide analysis of multi-ancestry cohorts identifies new loci influencing intraocular pressure and susceptibility to glaucoma. *Nat Genet* 2014; 46(10) : 1126-1130

28 Youngblood H, Hauser MA, Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2019; 188:107795

29 Minegishi Y, Nakayama M, Iejima D, *et al.* Significance of optineurin mutations in glaucoma and other diseases. *Prog Retin Eye Res* 2016; 55: 149-181

30 Maruyama H, Morino H, Ito H, *et al.* Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2010; 465(7295) : 223-226

31 Li F, Xie X, Wang Y, *et al.* Structural insights into the interaction and disease mechanism of neurodegenerative disease - associated optineurin and TBK1 proteins. *Nat Commun* 2016; 7(1) : 12708

32 McCauley ME, Baloh RH. Inflammation in ALS/FTD pathogenesis. *Acta Neuropathol* 2019; 137(5) : 715-730

33 Swarup G, Sayyad Z. Altered Functions and Interactions of Glaucoma-

Associated Mutants of Optineurin. *Front Immunol* 2018; 9:1287

34 Goldstein O, Nayshool O, Nefussy B, *et al.* OPTN 691_692insAG is a founder mutation causing recessive ALS and increased risk in heterozygotes. *Neurology* 2016; 86(5) : 446-453

35 Cirulli ET, Lasseigne BN, Petrovski S, *et al.* Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. *Science* 2015; 347(6229) : 1436-1441

36 Freischmidt A, Wieland T, Richter B, *et al.* Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nat Neurosci* 2015; 18(5) : 631-636

37 Freischmidt A, Müller K, Ludolph AC, *et al.* Association of Mutations in TBK1 With Sporadic and Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *JAMA Neurol* 2017; 74(1) : 110-113

38 de Majo M, Topp SD, Smith BN, *et al.* ALS-associated missense and nonsense TBK1 mutations can both cause loss of kinase function. *Neurobiol Aging* 2018; 71:261-266

39 Pillai S, Nguyen J, Johnson J, *et al.* Tank binding kinase 1 is a centrosome - associated kinase necessary for microtubule dynamics and mitosis. *Nat Commun* 2015; 6: 10072

40 Smith BN, Ticozzi N, Fallini C, *et al.* Exome - wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS. *Neuron* 2014; 84(2) : 324-331

41 戴东方,张海峰. 额颞叶痴呆. 中国临床保健杂志 2018; 21(5) : 700-705

42 Pottier C, Bieniek KF, Finch N, *et al.* Whole-genome sequencing reveals important role for TBK1 and OPTN mutations in frontotemporal lobar degeneration without motor neuron disease. *Acta Neuropathol* 2015; 130(1) : 77-92

43 Rollinson S, Bennion J, Toulson G, *et al.* Analysis of optineurin in frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiol Aging* 2012; 33 (2) : 421-425

44 Farhan SMK, Gendron TF, Petrucelli L, *et al.* OPTN p.Met468Arg and ATXN2 intermediate length polyQ extension in families with C9orf72 mediated amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018; 177(1) : 75-85

45 Yu H, Yu W, Luo SS, *et al.* Association of the TBK1 mutation p. Ile334Thr with frontotemporal dementia and literature review. *Mol Genet Genom Med* 2019; 7(3) : e547

46 Lin I, Wang Y, Wang T, *et al.* Glaucoma, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: an 8-year population-based follow-up study. *PLoS One* 2014; 9(9) : e108938

47 Keenan TDL, Goldacre R, Goldacre MJ. Associations between primary open angle glaucoma, Alzheimer's disease and vascular dementia; record linkage study. *Br J Ophthalmol* 2015; 99 (4) : 524-527

48 Liu Y, Tian T. Hypothesis of optineurin as a new common risk factor in normal - tension glaucoma and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2011; 77(4) : 591-592

49 Verheijen J, van der Zee J, Gijssels I, *et al.* Common and rare TBK1 variants in early-onset Alzheimer disease in a European cohort. *Neurobiol Aging* 2018; 62:245.e1-245.e7

50 Ma L, Zhang J, Shi Y, *et al.* Gene mutations in a Han Chinese Alzheimer's disease cohort. *Brain Behav* 2019; 9(1) : e1180

51 Schwab C, Yu S, McGeer EG, *et al.* Optineurin in Huntington's disease intranuclear inclusions. *Neurosci Lett* 2012; 506(1) : 149-154

52 Li F, Xu D, Wang Y, *et al.* Structural insights into the ubiquitin

recognition by OPTN (optineurin) and its regulation by TBK1-mediated phosphorylation. *Autophagy* 2018; 14(1): 66-79

53 Nowacka B, Lubinski W, Honczarenko K, et al. Ophthalmological features of Parkinson disease. *Med Sci Monit* 2014; 20:2243-2249

54 Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, et al. Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDGene database. *PLoS Genet* 2012; 8(3): e1002548

55 Lamb R, Rohrer JD, Real R, et al. A novel TBK1 mutation in a family with diverse frontotemporal dementia spectrum disorders. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2019; 5(3): a3913

56 Elden AC, Kim H, Hart MP, et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 2010; 466(7310): 1069-1075

57 Farg MA, Soo KY, Warraich ST, et al. Ataxin-2 interacts with FUS and intermediate-length polyglutamine expansions enhance FUS-related pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2013; 22(4): 717-728

58 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

59 van Blitterswijk M, Mullen B, Heckman MG, et al. Ataxin-2 as potential disease modifier in C9ORF72 expansion carriers. *Neurobiol Aging* 2014; 35(10): 2413-2421

60 Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 1996; 14(3): 269-276

61 周玲. 脊髓小脑共济失调 2 型的最新诊疗进展. 赤峰学院学报(自然科学版) 2019; 35(5): 115-119

62 Scoles DR, Pulst SM. Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1049:175-195

63 Li PP, Sun X, Xia G, et al. ATXN2-AS, a gene antisense to ATXN2, is associated with spinocerebellar ataxia type 2 and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2016; 80(4): 600-615

64 Charles P, Camuzat A, Benammar N, et al. Are interrupted SCA2 CAG repeat expansions responsible for parkinsonism? *Neurology* 2007; 69(21): 1970-1975

65 Monte TL, Pereira FS, Reckziegel EDR, et al. Neurological phenotypes in spinocerebellar ataxia type 2: Role of mitochondrial polymorphism A10398G and other risk factors. *Parkinsonism Relat D* 2017; 42:54-60