

# 青少年型开角型青光眼的遗传特征和基因研究进展

贾大东,宗菲菲,梁亮

引用:贾大东,宗菲菲,梁亮. 青少年型开角型青光眼的遗传特征和基因研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(6):884-889.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81770920);眼科学国家重点实验室开放课题(No.303060202400383)

作者单位:(443000)中国湖北省宜昌市,三峡大学第一临床医学院眼科 三峡大学眼科与视觉科学研究所

作者简介:贾大东,在读硕士研究生,研究方向:青光眼。

通讯作者:梁亮,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:青光眼. liangliang419519@163.com

收稿日期:2023-12-13 修回日期:2024-04-25

## 摘要

青少年型开角型青光眼(JOAG)是原发性开角型青光眼(POAG)的一个亚型,具有较高的致残率,严重影响年轻患者的生活质量。研究发现 JOAG 有着多样化的遗传方式,虽然 JOAG 通常被认为是一种常染色体显性遗传疾病,但在特定人群中,常染色体隐性遗传同样存在。而 JOAG 的多变遗传倾向可能是由多个关键致病基因共同调控的结果,其中包括 MYOC、CYP1B1 和 CPAMD8 等代表性基因。这些基因的突变通常与眼部组织的多种生物学过程密切相关,主要包括细胞代谢调控、氧化应激反应以及程序性死亡的异常诱导。因此,深入研究 JOAG 相关的致病基因至关重要,这将为揭示该疾病的发生、发展及临床表型的具体遗传背景,并且为早期识别和筛查高风险人群提供有力依据。文章旨在重点关注 JOAG 的遗传特征和基因研究。通过系统性回顾相关文献,总结了与 JOAG 疾病相关的致病基因及其突变,并探讨其在 JOAG 研究领域未来发展中的潜在应用和价值,为 JOAG 的诊断和治疗提供有益的见解。

关键词:青少年型开角型青光眼;基因突变;基因诊断;基因治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.08

## Advances in genetic characterization and genes of juvenile open angle glaucoma

Jia Dadong, Zong Feifei, Liang Liang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81770920); Open Project of State Key Laboratory of Ophthalmology (No.303060202400383)

Department of Ophthalmology, the First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University; Institute of Ophthalmology and Visual Science, Yichang 443000, Hubei Province, China

Correspondence to: Liang Liang. Department of Ophthalmology, the

First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University; Institute of Ophthalmology and Visual Science, Yichang 443000, Hubei Province, China. liangliang419519@163.com  
Received:2023-12-13 Accepted:2024-04-25

## Abstract

• Juvenile open angle glaucoma (JOAG) is a subtype of primary open angle glaucoma (POAG) that severely affects the quality of life of young patients and has a high disability rate. While JOAG is commonly considered an autosomal dominant disease, it has been found to have a diverse mode of inheritance, including autosomal recessive inheritance in specific populations. The variable genetic predisposition of JOAG may be attributed to the co-regulation of several key disease-causing genes, such as MYOC, CYP1B1, and CPAMD8. Mutations in these genes are closely associated with various biological processes in ocular tissues, including cellular metabolic regulation, oxidative stress response, and abnormal induction of programmed death. Therefore, a comprehensive study of the causative genes associated with JOAG is crucial to understanding the specific genetic background of disease onset, progression, and clinical phenotype. This knowledge will provide a strong foundation for early identification and screening of high-risk populations. The objective of this review is to focus on the genetic characterization and genetic studies of JOAG. Through a systematic review of the relevant literature, we summarize the causative genes and their mutations associated with JOAG and explore their potential applications and value in advancing research in the field, aiming to provide valuable insights for the diagnosis and treatment of JOAG.

• KEYWORDS: juvenile open angle glaucoma; gene mutation; gene diagnosis; gene therapy

Citation: Jia DD, Zong FF, Liang L. Advances in genetic characterization and genes of juvenile open angle glaucoma. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2024,24(6):884-889.

## 0 引言

青光眼是全球范围内致盲率较高的疾病之一<sup>[1-2]</sup>,可根据眼前房角的状态将其分为两大类:开角型青光眼和闭角型青光眼<sup>[3]</sup>。青少年型开角型青光眼(juvenile open angle glaucoma, JOAG)是一种在3-40岁发病的开角型青光眼<sup>[4]</sup>,其发病早、眼压高、视野缺损严重<sup>[5-6]</sup>。相较于一般的原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma,

POAG), JOAG 的早期症状通常不明显,但疾病进展迅速,多数患者在被确诊时已处于疾病的晚期阶段,视力严重丧失<sup>[7-8]</sup>。一旦确诊,早期治疗对于 JOAG 至关重要,以防止疾病进一步恶化。目前,JOAG 的治疗手段较为局限,主要包括药物治疗、激光治疗和外科手术<sup>[9-11]</sup>。尽管 JOAG 在总体人群中的发病率较低,约为 0.38/100000<sup>[12]</sup>,但 JOAG 的发病率在不同人群中有所差异,可能与家族遗传相关,在特定的家族中,JOAG 的发病率可能会显著升高,甚至高达 40%<sup>[13]</sup>。研究发现 JOAG 在遗传上表现出异质性,与多个基因的突变相关。主要包括 MYOC、CYP1B1、CPAMD8 等,这些基因的突变同样与 JOAG 的发病密切相关。例如,MYOC 基因的突变会影响小梁网细胞的正常功能<sup>[14]</sup>;CYP1B1 基因的突变可能会影响视网膜的发育<sup>[15]</sup>,这使得家族成员患 JOAG 的风险增加;CPAMD8 基因的突变可能影响眼前节的发育<sup>[16]</sup>,进而导致 JOAG。而基因检测对于了解 JOAG 的基因突变和基因治疗具有重要意义。通过对 JOAG 相关基因的检测,可以确定患者是否携带与疾病相关的突变,有助于早期诊断和预测疾病进展风险。

此外,根据个体基因检测结果,可以制定个体化的治疗方案,包括基因治疗。基因治疗是一种利用基因修复或替代患者异常基因的方法,旨在改善疾病进展和预后<sup>[17-18]</sup>。对于 JOAG,了解其基因突变有助于确定哪些基因可能是疾病的关键因素,并为开发针对这些基因的基因治疗提供指导。虽然基因治疗在疾病治疗方面仍处于研究阶段,但它显示了潜在的治疗前景<sup>[19]</sup>。本综述的目的是整理与 JOAG 疾病相关的基因(图 1),及其相关的基因突变,为基因诊断和基因治疗提供理论基础。

## 1 JOAG 疾病相关致病基因

### 1.1 Myocilin Myocilin (MYOC) 是目前与青光眼联系最为密切的基因,其最早被发现与家族性的 JOAG 和成年发病的 POAG 相关<sup>[20-21]</sup>。MYOC 突变在不同种族和地区之间的分布有所不同<sup>[22]</sup>,例如,在我国的人群队列中,约有 5.8% 的人携带 MYOC 突变<sup>[23]</sup>,而在我国台湾地区,这一比例高达 12.5%<sup>[24]</sup>。然而,在伊朗人和巴西人的队列中,这一比例更高,分别为 17.4% 和 34%<sup>[25-26]</sup>。同时 MYOC 基因突变的多样性也广泛存在于 JOAG 家族病例中,在不同家族中可能存在不同类型和频率的 MYOC 基因突变<sup>[27-29]</sup>。因此,复杂的 MYOC 基因突变给研究 JOAG 带来了巨大的挑战。虽然了解 MYOC 基因的具体突变对于个别病例的诊断和治疗非常关键,但从整体上研究 MYOC 基因的功能和变异对于理解 JOAG 的发病机制更为重要。

MYOC 基因编码的肌纤蛋白,是一种分泌型糖蛋白,属于嗅觉调节素家族<sup>[30]</sup>,最初是在长期使用糖皮质激素后在小梁网细胞中发现的,后又在多种眼组织中发现,可参与阻碍小梁网的房水外流<sup>[31]</sup>。MYOC 基因突变导致了蛋白质错误折叠、异常聚集,减少了细胞外蛋白质水平,最终引发细胞凋亡<sup>[32]</sup>。同时这些蛋白聚集在前房角中,影响房水排出,从而导致眼压升高<sup>[33]</sup>。

目前为止,已经报道了 200 多种 MYOC 基因突变,其中大约 37% 的突变被认为是致病的<sup>[34]</sup>。MYOC 基因

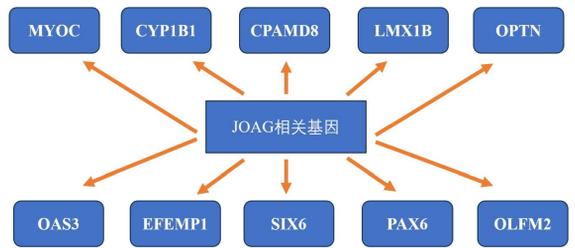


图 1 JOAG 疾病相关的基因。

突变通常呈现出不完全的显性遗传方式,这意味着即使只有单个拷贝的 MYOC 基因突变,也可能引发 JOAG,使家族成员患 JOAG 的风险大大增加<sup>[22]</sup>。这些突变中的突变位点大多数位于编码嗅觉介质同源域的第三外显子上,其中 84% 是错义突变;然而,在 JOAG 和 POAG 中共有的 MYOC 突变多数是无义突变,这同样导致了蛋白质的异常积聚<sup>[34]</sup>。此外,还有一些特殊位点的 MYOC 突变仅在个别少数家族中被发现<sup>[35-36]</sup>。现有研究表明,在家族性 JOAG 病例中,MYOC 突变更为常见(约占 27%),而在散发性 JOAG 病例中相对较少(约占 2%)<sup>[37]</sup>,这表明 MYOC 基因筛查在散发性病例中可能不太有效,而在家族性病例中却至关重要。总之,MYOC 基因突变对于 JOAG 的发病有重要作用。通过了解这些遗传因素,可以更好地理解 JOAG 的发病机制,为早期诊断和治疗提供更多的机会。

### 1.2 CYP1B1 既往研究发现, Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) 可能与其他基因,如 MYOC 等相互作用并共同参与视神经退化的发病机制<sup>[38]</sup>。Svidnicki 等<sup>[26]</sup>对巴西的多名 JOAG 患者进行基因测序,并发现了 CYP1B1 的变异体。此外,研究还表明 CYP1B1 突变可能会导致视网膜新生血管生成的减弱<sup>[39]</sup>,或增加氧化应激水平来影响视网膜的发育<sup>[40]</sup>。Acharya 等<sup>[41]</sup>研究提出 CYP1B1 的单等位基因突变可能导致 JOAG,而双等位基因突变则更容易导致原发性先天性青光眼(primary congenital glaucoma, PCG)。此外,JOAG 的遗传模式也有多样性,包括携带 MYOC 和 CYP1B1 突变可能导致 JOAG,而只有 MYOC 突变的情况下可能导致 POAG<sup>[13]</sup>。

目前 CYP1B1 基因最常见的突变是 p.Gly61Glu 突变,该突变会抑制小胶质细胞活性,并导致眼部进行性炎症<sup>[42-43]</sup>。近亲结婚会增加携带这一基因突变的风险<sup>[44]</sup>。Abu-Amero 等<sup>[44]</sup>研究发现,在沙特阿拉伯裔 JOAG 患者中,存在 p.Gly61Glu 突变,这种现象出现在 85.7% 的病例中。研究发现,CYP1B1 突变在 PCG 中更为常见,且被认为是 PCG 发病的主要原因之一<sup>[45]</sup>。该项研究表明,CYP1B1 在 JOAG 中同样重要,并且在许多 JOAG 患者及其家族成员中发现了多种新的 CYP1B1 基因突变,虽然 p.Gly61Glu 突变的发生频率较高,其他突变的频率相对较低,但对这些新突变进行深入研究仍然具有重要意义,可以更全面地了解 CYP1B1 基因在青光眼中的作用机制,并为诊断、预防和治疗提供更精准的指导。

### 1.3 CPAMD8 CPAMD8 (complement factor properdin membrane attack complex component domain-containing 8) 是一种功能未知的基因,可能在眼前节发育中发挥关键作用<sup>[46]</sup>。研究发现,CPAMD8 基因的双等位变异与 JOAG 的

发病相关<sup>[47]</sup>。CPAMD8 基因的双等位变异指的是基因在特定位点上存在两种不同的变异形式,这些变异形式可能是由于基因突变或多态性导致的<sup>[48-49]</sup>。双等位变异意味着在 CPAMD8 基因上,个体可以携带两个不同的基因型。这些变异可能会影响基因的功能或表达,从而对个体的特征或疾病易感性产生影响<sup>[50]</sup>。

Bonet-Fernández 等<sup>[46]</sup>在 4 例 PCG 患者中发现了 CPAMD8 基因的复合杂合突变,证实了 CPAMD8 功能缺失突变与眼前节发育不全的青光眼表型相。Siggs 等<sup>[51]</sup>研究发现 CPAMD8 双等位基因变异与 JOAG 的常染色体隐性遗传相关,进一步将焦点从 PCG 扩展到 JOAG。通过对澳大利亚的 JOAG 和 PCG 患者进行基因测序,发现 5.7% 的 PCG 患者和 2.1% 的 JOAG 患者存在 CPAMD8 双等位基因变异,表明 CPAMD8 可能是导致 JOAG 的第二大常见遗传病。CPAMD8 单等位变异可能导致房水排出结构的形态异常或堵塞<sup>[52-53]</sup>,从而引发 JOAG。尽管 CPAMD8 单等位变异对 JOAG 患者的影响相对较轻,但仍然显示出其在 JOAG 发病中的重要作用。此外,CPAMD8 基因在眼部组织中高度表达,尤其是在视神经、睫状体、视网膜和虹膜中<sup>[54-55]</sup>。这些研究结果为我们进一步理解和研究 JOAG 的发病机制提供了重要线索,CPAMD8 基因的双等位变异相较于单等位变异具有更多的遗传多样性和潜在的功能差异,因此,对 CPAMD8 双等位变异的研究能够提供更全面的基因信息,为 JOAG 的预防、诊断和治疗提供重要的参考。

**1.4 LMX1B** 指甲-髌骨综合征 (nail-patella syndrome, NPS) 是一种罕见的常染色体显性遗传综合征,主要是由 (LIM homeobox transcription factor 1 beta, LMX1B) 基因的突变引起的<sup>[56]</sup>。近年来研究发现,LMX1B 基因与胚胎、肾脏、眼睛和特定神经元的发育密切相关<sup>[57-59]</sup>。研究表明 LMX1B 的杂合突变可能导致 NPS 患者患 POAG 的风险增加,且患 POAG 的发病年龄呈现年轻化趋势<sup>[60]</sup>。尽管目前没有直接的研究证明 LMX1B 与 JOAG 的发病相关,但由于其作为人体内一个重要的发育调控因子,对 LMX1B 的进一步研究仍具有重要意义,可以为我们深入了解 JOAG 的发病机制和遗传因素提供有价值的信息。

**1.5 OPTN** Optineurin (OPTN) 是一种广泛表达于多种组织和器官的自噬受体蛋白。尤其是在眼部的小梁网、无色素睫状上皮和视网膜中,OPTN 的表达量较高<sup>[61-62]</sup>。近期研究发现 OPTN 在免疫调节和细胞应激响应中扮演重要角色<sup>[63-64]</sup>。此外,OPTN 与神经退行性疾病,如帕金森病<sup>[65]</sup>和肌萎缩性脊髓侧索硬化症<sup>[66]</sup>之间也存在密切关联,这暗示其在神经系统中存在多层面作用。

目前,在我国、加拿大和韩国的 JOAG 患者中,已发现多种罕见的 OPTN 基因突变,如 p.Leu41Leu、p.His486Arg、p.Arg329Gly 和 p.Leu494Trp<sup>[23, 61, 67]</sup>。尽管上述这些突变的致病性尚未确定,但研究表明 OPTN 的两种突变 p.Glu50Lys 和 p.Met98Lys,可能导致 OPTN 蛋白在细胞中的异常聚集,形成包含多聚体的侵入性囊泡。这些囊泡可能干扰正常的囊泡转运,影响自噬过程以及细胞信号转导,从而引发视网膜神经节细胞的死亡<sup>[68-70]</sup>。因此,需进一步探索这些突变对 OPTN 蛋白功能的影响,包括 OPTN

蛋白异常聚集和囊泡形成的分子机制,以及对视网膜神经节细胞的影响,这可为 JOAG 的预防和治疗提供更为深入的见解。

**1.6 其他关联基因** 过外显子组测序的研究,陆续发现了一些与 JOAG 相关的其他基因,其中包括一些较为罕见的突变。在我国的一个 JOAG 家族中,发现了 OAS3 基因的一个杂合子突变 (p.Arg767Cys)<sup>[71]</sup>。最新研究发现,PAX6 基因的突变 (p.Pro375Gln) 也与 JOAG 相关<sup>[72]</sup>。在菲律宾的三个家族中,发现了与严重 JOAG 相关的 EFEMP1 基因变异 (p.Asn80Tyr, p.Ter494Glnext \* 29, p.Arg477Cys)。此外,我国首次在一个 JOAG 家族中,发现了 OLFM2 和 SIX6 基因的共同遗传突变,这也突显了 JOAG 遗传的复杂性<sup>[73]</sup>。表 1 总结了近年来在我国一些患有 JOAG 的家族中,检测出的相关基因及其突变。

## 2 JOAG 疾病的基因型与表现型

JOAG 疾病的基因型与表现型之间通常存在密切的关联。基因型是指一个个体所携带的基因组合,而表现型则是指具有特定基因型的个体,在特定环境条件下所展现出的性状特征的总和<sup>[74]</sup>。然而,单一基因的突变不足以完全解释 JOAG 表型的改变<sup>[13]</sup>,环境因素和其他基因的相互作用所带来的影响也同样至关重要。目前,基因型-表型之间的关系仍然是一个活跃的研究领域,需要进一步的深入研究和探索<sup>[75]</sup>。因此,在研究 JOAG 的遗传机制和临床表现时,需综合考虑基因突变的功能变化以及环境等因素的影响。这将有助于确定哪些基因突变更可能导致临床表型,从而指导患者的监测和治疗计划。JOAG 是一种早期发病的遗传性眼病,其临床表型包括眼压升高、开角型青光眼特征、视野损害、视盘异常等<sup>[75]</sup>。目前为止,多种基因与眼压升高有关<sup>[76-82]</sup>,包括但不限于图 2 所示。

应该注意的是,所有这些基因都与 JOAG 无直接关联。同样,这些基因的分子机制尚不明晰,这些基因编码的蛋白可能受其他基因的调控,也包括 MYOC、CYP11B1 等基因。这也间接证明了,单纯降低眼压对于治疗 JOAG 似乎并不完全奏效。为深入理解这些基因和 JOAG 的关系,可通过构建基因数据库,收集 JOAG 患者的遗传信息、表型数据以及临床资料,从大量数据中寻找基因变异与临床表现之间的关联,进一步揭示 JOAG 的病因及病理机制。

## 3 基于基因突变的治疗方式

目前,JOAG 的药物治疗主要是通过降低眼压来延缓疾病的进程<sup>[83]</sup>,并非特异性靶向 JOAG 相关的基因。一些正在研究的化合物显示出潜在的治疗效果,这些化合物可能通过调节基因表达,降低眼压或改善眼球结构等途径影响疾病的发展。例如,具有分子伴侣活性的三甲胺-N-氧化物 TMAO 能够促进突变的 MYOC 蛋白质的正确折叠和分泌<sup>[84]</sup>。这种由化学分子伴侣辅助的治疗方法可作为治疗青光眼的新策略。然而,由于药物治疗不能根源性地解决基因突变的问题,治疗效果仍有限。在这种背景下,基因治疗的概念应运而生。基因治疗是一种创新性的治疗策略,它通过直接修复或替换疾病相关的基因,从而对疾病进行治疗。与传统的药物疗法相比,基因治疗有可能直接针对疾病的发病机制,实现更精确和持久的治疗效果<sup>[85]</sup>。对于由特定基因突变引起的眼科疾病如 JOAG,基

表 1 近年来在我国部分 JOAG 患病家族中检测出的相关基因及其突变

基因	突变位点	突变类型
MYOC	p.Gly370Leu <sup>[23]</sup>	错义突变
MYOC	p.Asp384His <sup>[23]</sup>	错义突变
MYOC	p.Cys245Gly <sup>[35]</sup>	错义突变
MYOC	p.Gly367Arg <sup>[27]</sup>	错义突变
MYOC	p.Val53Ala <sup>[74]</sup>	错义突变
MYOC	p.Ser341Pro <sup>[74]</sup>	错义突变
MYOC	p.Asp378Gly <sup>[74]</sup>	错义突变
MYOC	p.Arg91Ter <sup>[74]</sup>	无义突变
MYOC	p.Pro370Leu <sup>[74]</sup>	错义突变
MYOC	p.Asn450Tyr <sup>[74]</sup>	错义突变
CYP1B1	p.Ile471Ser <sup>[23]</sup>	错义突变
CYP1B	p.Arg390His <sup>[23]</sup>	错义突变
OPTN	p.Leu494Trp <sup>[23]</sup>	错义突变
OPTN	p.Arg329Gly <sup>[23]</sup>	错义突变

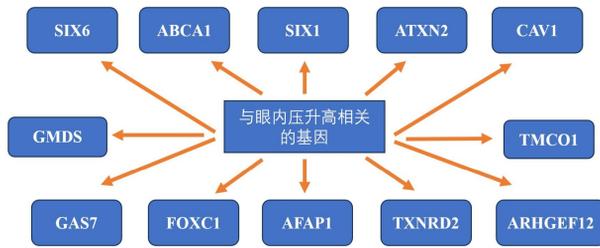


图 2 部分与眼压升高相关的基因。

因治疗展现出了巨大的治疗潜力。例如,CRISPR-Cas9 等基因编辑技术,可以精确地修复 MYOC 基因的突变,从而阻断疾病的发生和进展。此外,利用特定的基因载体,如腺相关病毒等<sup>[86-87]</sup>,可以将正常的 MYOC 基因引入眼部细胞,替代突变的 MYOC 基因<sup>[88]</sup>。然而,虽然基因治疗的潜力巨大,实际应用中还存在许多挑战:(1)基因治疗的安全性需要更多实验证据支持,在使用基因载体传递基因的过程中,可能会引发免疫反应,或者基因可能被插入到不适当的位置;(2)基因治疗的疗效还需要通过大量的临床试验进行验证;(3)基因治疗的成本和可获得性也是一个重要的考虑因素。总的来说,基因治疗为 JOAG 的治疗开辟了一个新的研究方向。

#### 4 总结与展望

近年来,JOAG 的遗传研究引发了对基因治疗的关注,目前已识别的一些关键基因,如 MYOC、CYP1B1、OPTN 等,与该病的发病机制密切相关。这些基因的研究为我们提供了更全面的遗传学视角,揭示了 JOAG 发病机制的多样性。基因检测在 JOAG 的诊断和治疗中起着重要作用。通过对患者基因进行分析,可以确定是否携带与 JOAG 相关的致病基因及其突变。基因检测有益于临床的准确诊断,并为患者提供更加精细的治疗方案。同时,基因检测还可以帮助家族成员进行遗传咨询和筛查,以进行早期预防和干预。其次,在基因治疗和药物研发方面,对这些基因的深入了解将为个体化治疗和精准医学的实现提供更多机会。基因编辑技术是当前基因治疗研究中的一项突破性进展。将 CRISPR-Cas9 等工具引入为

JOAG 的基因治疗提供了新的可能。尽管基因治疗前景广阔,但我们必须认识到基因突变与表型之间存在着一定的关联限制:(1)不同个体对相同基因突变的响应可能存在差异,受到其他遗传和环境因素的影响。(2)由于 JOAG 的发病机制可能涉及多个基因和复杂的互动关系,基因治疗可能并非适用于所有患者。此外,这些基因研究存在一定的局限性,通常基因研究需要足够的样本量来获得可靠的结果。然而,某些地区的 JOAG 的患者数量可能相对较少,小样本量可能导致结果的偏差或难以得出统计显著性。此外,样本的地理和人种分布也可能导致研究结果的偏向性。其次,识别与 JOAG 相关的基因只是第一步,多数研究还缺少相应的功能验证以确定其在疾病中的确切作用,鉴于已经发现的大量基因带来的巨大挑战,揭示这些分子机制并为研究提供更多指导的一种方法是构建与 JOAG 相关的基因数据库,通过大规模的临床筛查和分子功能研究不断扩充数据信息,以进一步揭示 JOAG 的遗传机制和病理生理过程。需要注意的是,JOAG 的遗传研究是一个复杂而多面的课题,未来仍将不断拓展我们的认知。

#### 参考文献

- [1] Li F, Su YD, Lin FB, et al. A deep-learning system predicts glaucoma incidence and progression using retinal photographs. *J Clin Invest*, 2022,132(11):e157968.
- [2] Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am*, 2021,105(3):493-510.
- [3] Flores-Sánchez B, Tatham A. Acute angle closure glaucoma. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2019,80(12):C174-C179.
- [4] 陈智鑫. 青少年开角型青光眼的全外显子测序分析研究. 汕头大学, 2021.
- [5] Warjri GB, Sidhu T, Kishan A, et al. Achieving low target intraocular pressures in severe glaucoma. *Eur J Ophthalmol*, 2021,31(6):3068-3073.
- [6] Pasaoglu I, Basarir B. Comparison of anterior chamber angle parameters and iris structure of juvenile open-angle glaucoma and pigmentary glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, 2022,70(2):558-563.
- [7] Abdelrahman AM, Eltanamly RM, Elsanabary Z, et al. Optical coherence tomography angiography in juvenile open angle glaucoma: correlation between structure and perfusion. *Int Ophthalmol*, 2021,41(3):883-889.
- [8] Sihota R, Sidhu T, Dada T. The role of clinical examination of the optic nerve head in glaucoma today. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021,32(2):83-91.
- [9] Cao Y, Lin HS, Mao HY, et al. Trend of glaucoma internal filtration surgeries in a tertiary hospital in China. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(2):251-259.
- [10] Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, et al. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*, 2020,117(13):225-234.
- [11] Seresirikachorn K, Thiamthat W, Annopawong K, et al. Treatment outcomes for juvenile open angle glaucoma in Thailand. *J Glaucoma*, 2023,32(11):976-982.
- [12] Kwun Y, Lee EJ, Han JC, et al. Clinical characteristics of juvenile-onset open angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol*, 2016,30(2):127-133.
- [13] Kader MA, Devarajan B, Vijayan S, et al. Myocilin mutation N480K leads to early onset juvenile and adult-onset primary open angle glaucoma in a Si<sub>4</sub> generation family. *J Glaucoma*, 2024,33(3):218-224.

- [14] Vergaro A, Rezková L, Fichtl M, et al. Primary open-angle glaucoma due to mutations in the myoc gene. *Cesk Slov Oftalmol*, 2022, 78(5):242-248.
- [15] Falero-Perez J, Sorenson CM, Sheibani N. Retinal astrocytes transcriptome reveals Cyp1b1 regulates the expression of genes involved in cell adhesion and migration. *PLoS One*, 2020, 15(4):e0231752.
- [16] Wiggs JL. CPAMD8, a new gene for anterior segment dysgenesis and childhood glaucoma. *Ophthalmology*, 2020, 127(6):767-768.
- [17] Sudhakar V, Richardson RM. Gene therapy for neurodegenerative diseases. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(1):166-175.
- [18] Gruzei C, Zhang JF, Bourne R. Testing the eligibility of glaucoma patients for potential gene therapy among a clinic population. *Int Ophthalmol*, 2022, 42(3):785-797.
- [19] 曹静,唐喆,帅维维. 全球首个用于输血依赖的 $\beta$ -地中海贫血的基因疗法 Zynteglo. *中国新药杂志*, 2023, 32(20):2029-2033.
- [20] Fan W, Li W, Duan C, et al. Characterization of a novel mutation in the myoc gene in a chinese family with primary open-angle glaucoma. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4):3263-3270.
- [21] Li XQ, Xiao XS, Li SQ, et al. Systemic genotype-phenotype analysis of MYOC variants based on exome sequencing and literature review. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2021, 10(2):173-182.
- [22] Liuska PJ, Harju M, Kivelä TT, et al. Prevalence of MYOC risk variants for glaucoma in different populations. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(7):e1090-e1097.
- [23] Huang CK, Xie LJ, Wu ZG, et al. Detection of mutations in MYOC, OPTN, NTF4, WDR36 and CYP1B1 in Chinese juvenile onset open-angle glaucoma using exome sequencing. *Sci Rep*, 2018, 8(1):4498.
- [24] Yen YC, Yang JJ, Chou MC, et al. Identification of mutations in themyocilin (MYOC) gene in Taiwanese patients with juvenile-onset open-angle glaucoma. *Mol Vis*, 2007, 13:1627-1634.
- [25] Bayat B, Yazdani S, Alavi A, et al. Contributions of MYOC and CYP1B1 mutations to JOAG. *Mol Vis*, 2008, 14:508-517.
- [26] Svidnicki PV, Braghini CA, Costa VP, et al. Occurrence of MYOC and CYP1B1 variants in juvenile open angle glaucoma Brazilian patients. *Ophthalmic Genet*, 2018, 39(6):717-724.
- [27] Yao YH, Wang YQ, Fang WF, et al. A recurrent G367R mutation in MYOC associated with juvenile open angle glaucoma in a large Chinese family. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(3):369-374.
- [28] Moon S, Kim N, Lee J. Clinical and genetic analysis of Ser341ProMYOC variant in a Korean family with primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(11):1689-1696.
- [29] Lei L, Li SS, Liu XY, et al. The clinical feature of myocilin Y437H mutation in a Chinese family with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(10):1524-1529.
- [30] Zhang YH, Li S, Wen X, et al. MYOC promotes the differentiation of C2C12 cells by regulation of the TGF- $\beta$  signaling pathways via CAV1. *Biology*, 2021, 10(7):686.
- [31] Alward WL. The genetics of open-angle glaucoma; the story of GLC1A and myocilin. *Eye*, 2000, 14(Pt 3B):429-436.
- [32] Yan X, Wu S, Liu Q, et al. Accumulation of Asn450Tyr mutant myocilin in ER promotes apoptosis of human trabecular meshwork cells. *Mol Vis*, 2020, 26:563-573.
- [33] Alward WLM, van der Heide C, Khanna CL, et al. Myocilin mutations in patients with normal-tension glaucoma. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(5):559-563.
- [34] Wang HW, Li MZ, Zhang ZZ, et al. Physiological function of myocilin and its role in the pathogenesis of glaucoma in the trabecular meshwork (Review). *Int J Mol Med*, 2019, 43(2):671-681.
- [35] Dai A, Cheng X, Wang W, et al. A novel heterozygous c.733 T > G MYOC mutation associated with juvenile-onset open-angle glaucoma in a Chinese family. *Eye (Lond)*, 2023, 37(12):2488-2493.
- [36] Yadav M, Yadav A, Bhardwaj A, et al. A rare optineurin mutation in an Indian family with coexistence of JOAG and PCG. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(8):3016-3023.
- [37] Gupta V, Somarajan BI, Gupta S, et al. The mutational spectrum of Myocilin gene among familial versus sporadic cases of Juvenile onset open angle glaucoma. *Eye*, 2021, 35:400-408.
- [38] Tibrewal S, Ratna R, Gour A, et al. Clinical and molecular aspects of congenital aniridia - A review of current concepts. *Indian J Ophthalmol*, 2022, 70(7):2280-2292.
- [39] Falero-Perez J, Larsen M C, Teixeira L, et al. Targeted deletion of Cyp1b1 in pericytes results in attenuation of retinal neovascularization and trabecular meshwork dysgenesis. *Trends Dev Biol*, 2019, 12:1-12.
- [40] Song YS, Annalora AJ, Marcus CB, et al. Cytochrome P450 1B1: a key regulator of ocular iron homeostasis and oxidative stress. *Cells*, 2022, 11(19):2930.
- [41] Acharya M, Mookherjee S, Bhattacharjee A, et al. Primary role of CYP1B1 in Indian juvenile-onset POAG patients. *Mol Vis*, 2006, 12:399-404.
- [42] Alghamdi A, Aldossary W, Albahkali S, et al. The loss of microglia activities facilitates glaucoma progression in association with CYP1B1 gene mutation (p. Gly61Glu). *PLoS One*, 2020, 15(11):e0241902.
- [43] Haddad A, Ait Boujmia OK, El Maaloum L, et al. Meta-analysis of CYP1B1 gene mutations in primary congenital glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(6):2796-2807.
- [44] Abu-Amero KK, Morales J, Aljasim LA, et al. CYP1B1 mutations are a major contributor to juvenile-onset open angle glaucoma in Saudi Arabia. *Ophthalmic Genet*, 2015, 36(2):184-187.
- [45] Chouiter L, Nadifi S. Analysis of CYP1B1 gene mutations in patients with primary congenital glaucoma. *J Pediatr Genet*, 2017, 6(4):205-214.
- [46] Bonet-Fernández JM, Aroca-Aguilar JD, Corton M, et al. CPAMD8 loss-of-function underlies non-dominant congenital glaucoma with variable anterior segment dysgenesis and abnormal extracellular matrix. *Hum Genet*, 2020, 139(10):1209-1231.
- [47] Li X, Sun W, Xiao X, et al. Biallelic variants in CPAMD8 are associated with primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(12):1710-1715.
- [48] Ylikotila P, Sipilä J, Alapirtti T, et al. Association of biallelic RFC1 expansion with early-onset Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2023, 30(5):1256-1261.
- [49] di Donato N, Guerrini R, Billington CJ, et al. Monoallelic and biallelic mutations in RELN underlie a graded series of neurodevelopmental disorders. *Brain*, 2022, 145(9):3274-3287.
- [50] Othman BA, Ong JE, Dumitrescu AV. Biallelic optic atrophy 1 (OPA1) related disorder - case report and literature review. *Genes*, 2022, 13(6):1005.
- [51] Siggs OM, Souzeau E, Taranath DA, et al. Biallelic CPAMD8 variants are a frequent cause of childhood and juvenile open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 2020, 127(6):758-766.
- [52] Ma AL, Yousoof S, Grigg JR, et al. Revealing hidden genetic diagnoses in the ocular anterior segment disorders. *Genet Med*, 2020, 22(10):1623-1632.
- [53] de-la-Torre A, Silva-Aldana CT, Muñoz-Ortiz J, et al. Uveitis

and multiple sclerosis: potential common causal mutations. *Mol Neurobiol*, 2019,56(12):8008–8017.

[54] Hollmann AK, Dammann I, Wemheuer WM, et al. Morgagnian cataract resulting from a naturally occurring nonsense mutation elucidates a role of CPAMD8 in mammalian lens development. *PLoS One*, 2017,12(7):e0180665.

[55] Cheong SS, Hentschel L, Davidson AE, et al. Mutations in CPAMD8 cause a unique form of autosomal-recessive anterior segment dysgenesis. *Am J Hum Genet*, 2016,99(6):1338–1352.

[56] Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. Nail-Patella Syndrome. *GeneReviews*® [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.

[57] Jiménez-Moreno N, Kollareddy M, Stathakos P, et al. ATG8-dependent LMX1B – autophagy crosstalk shapes human midbrain dopaminergic neuronal resilience. *J Cell Biol*, 2023, 222 ( 5 ) : e201910133.

[58] Haro E, Petit F, Pira CU, et al. Identification of limb-specific Lmx1b auto – regulatory modules with Nail – patella syndrome pathogenicity. *Nat Commun*, 2021,12(1):5533.

[59] Harita Y, Kitanaka S, Isojima T, et al. Spectrum of LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 2017,32(10):1845–1850.

[60] Tolman NG, Balasubramanian R, Macalinalo DG, et al. Genetic background modifies vulnerability to glaucoma – related phenotypes in *Lmx1b* mutant mice. *Dis Models Mech*, 2021,14(2):dmm046953.

[61] Willoughby CE, Chan LL, Herd S, et al. Defining the pathogenicity of optineurin in juvenile open – angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004,45(9):3122–3130.

[62] Qiu YP, Wang JC, Li H, et al. Emerging views of OPTN (optineurin) function in the autophagic process associated with disease. *Autophagy*, 2022,18(1):73–85.

[63] Limagne E, Nuttin L, Thibaudin M, et al. MEK inhibition overcomes chemioimmunotherapy resistance by inducing CXCL10 in cancer cells. *Cancer Cell*, 2022,40(2):136–152.e12.

[64] Liu X, Hou M, Zhang S, et al. Neuroprotective effects of bone marrow Sca – 1 ( + ) cells against age – related retinal degeneration in OPTN E50K mice. *Cell Death Dis*, 2021,12(6):613.

[65] Chu CT. Mechanisms of selective autophagy and mitophagy: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*, 2019,122:23–34.

[66] Evans CS, Holzbaur ELF. Autophagy and mitophagy in ALS. *Neurobiol Dis*, 2019,122:35–40.

[67] Park J, Kim M, Park CK, et al. Molecular analysis of myocilin and optineurin genes in Korean primary glaucoma patients. *Mol Med Rep*, 2016,14(3):2439–2448.

[68] Sayyad Z, Kaveti S, Bhattacharjee D, et al. A glaucoma – associated OPTN polymorphism, M98K sensitizes retinal cells to endoplasmic reticulum stress and tumour necrosis factor A. *FEBS J*, 2023,290(12):3110–3127.

[69] Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open – label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2022,23(1):77–90.

[70] Zhang SQ, Shao ZB, Liu XN, et al. The E50K optineurin mutation impacts autophagy-mediated degradation of TDP-43 and leads to RGC apoptosis *in vivo* and *in vitro*. *Cell Death Discov*, 2021,7(1):49.

[71] Xiao XQ, Huang CK, Cao YJ, et al. Exome sequencing reveals a heterozygous OAS3 mutation in a Chinese family with juvenile – onset open – angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60 ( 13 ) : 4277–4284.

[72] Gupta V, Somarajan BI, Gupta S, et al. A new association of PAX6 variation with Juvenile onset open angle glaucoma. *J Hum Genet*, 2023, 68(5):355–358.

[73] Yang X, Sun NN, Zhao ZN, et al. Coinheritance of *OLFM2* and *SIX6* variants in a Chinese family with juvenile-onset primary open-angle glaucoma: a case report. *World J Clin Cases*, 2021,9(3):697–706.

[74] Huang XB, Li ML, Guo XM, et al. Mutation analysis of seven known glaucoma – associated genes in Chinese patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(6):3594–3602.

[75] Nussinov R, Tsai CJ, Jang H. Protein ensembles link genotype to phenotype. *PLoS Comput Biol*, 2019,15(6):e1006648.

[76] Xue BK, Sartori P, Leibler S. Environment-to-phenotype mapping and adaptation strategies in varying environments. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019,116(28):13847–13855.

[77] Springelkamp H, Iglesias AI, Cuellar – Partida G, et al. ARHGEF12 influences the risk of glaucoma by increasing intraocular pressure. *Hum Mol Genet*, 2015,24(9):2689–2699.

[78] 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.

[79] Gharahkhani 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.

[80] Thorleifsson G, Walters GB, Hewitt AW, et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open – angle glaucoma. *Nat Genet*, 2010,42(10):906–909.

[81] Bailey JN, 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.

[82] Youngblood H, Hauser MA, Liu YT. Update on the genetics of primary open – angle glaucoma. *Exp Eye Res*, 2019,188:107795.

[83] Hakim A, Guido B, Narsineni L, et al. Gene therapy strategies for glaucoma from IOP reduction to retinal neuroprotection: Progress towards non-viral systems. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023,196:114781.

[84] Jia LY, Gong B, Pang CP, et al. Correction of the disease phenotype of myocilin – causing glaucoma by a natural osmolyte. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009,50(8):3743–3749.

[85] Amador C, Shah R, Ghiam S, et al. Gene therapy in the anterior eye segment. *Curr Gene Ther*, 2022,22(2):104–131.

[86] Bulcha JT, Wang Y, Ma H, et al. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther*, 2021,6(1):53.

[87] Tan JK, Xiao Y, Liu G, et al. Evaluation of trabecular meshwork-specific promoters *in vitro* and *in vivo* using scAAV2 vectors expressing C3 transferase. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(8):1196–1209.

[88] Wu WY, Tang LS, D’Amore PA, et al. Application of CRISPR – Cas9 in eye disease. *Exp Eye Res*, 2017,161:116–123.