

一个中国原发性开角型青光眼家系致病基因研究

颀娟娟^{1*}, 陈颖^{2*}, 张国伟¹, 崔海悦¹, 郝梦瑶¹, 王劭雯¹, 贾珍¹, 徐春龙¹, 陆宏¹

引用: 颀娟娟, 陈颖, 张国伟, 等. 一个中国原发性开角型青光眼家系致病基因研究. 国际眼科杂志 2023;23(1):175-180

基金项目: 江苏省自然科学基金项目 (No.BK20221273)

作者单位:¹(226000) 中国江苏省南通市, 南通大学附属医院眼科;²(221000) 中国江苏省徐州市第一人民医院眼科

*: 颀娟娟和陈颖对本文贡献一致。

作者简介: 颀娟娟, 女, 硕士, 研究方向: 青光眼; 陈颖, 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 陆宏, 男, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 青光眼. luhong@ntu.edu.cn

收稿日期: 2022-06-01 修回日期: 2022-12-01

摘要

目的: 鉴定一个江苏省南通市原发性开角型青光眼 (POAG) 家系的青光眼致病基因, 分析该基因的临床表型和致病机制。

方法: 于 2020-01/12 回顾并招募了一个 POAG 家系, 该家系跨越 5 代共 33 名, 有 13 名家庭成员参与了研究, 其中 4 名诊断为 POAG, 1 名诊断为高眼压症, 剩余 8 名未受影响。详细询问病史并进行全面的眼科检查, 采用高通量测序筛选可能的致病基因, Sanger 测序验证候选致病基因。

结果: 该家系患者均在青年时期发现眼压升高并诊断为青光眼, 需手术治疗控制眼压, 先证者最高眼压 (IOP) 达 55mmHg。全外显子测序在先证者 *LTBP2* 基因上发现了一个杂合突变 (c.1197C>A, p.Phe399Leu), Sanger 测序验证该突变位点与家系疾病并不分离。

结论: *LTBP2* (c.1197C>A) 突变不是该家系 POAG 的致病基因。但是 *LTBP2* 突变在 POAG 病例中的致病作用值得研究。

关键词: 原发性开角型青光眼; *LTBP2* 基因; 基因突变; 全外显子测序; 遗传

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.1.35

Pathogenic genes of primary open angle glaucoma in a Chinese family

Juan-Juan Xie^{1*}, Ying Chen^{2*}, Guo-Wei Zhang¹, Hai-Yue Cui¹, Meng-Yao Hao¹, Shao-Wen Wang¹, Zhen Jia¹, Chun-Long Xu¹, Hong Lu¹

Foundation item: Jiangsu Province Natural Science Foundation Project (No.BK20221273)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Xuzhou No.1 People's Hospital, Xuzhou 221000,

Jiangsu Province, China

Co-first authors: Juan-Juan Xie and Ying Chen

Correspondence to: Hong Lu. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China. luhong@ntu.edu.cn

Received:2022-06-01 Accepted: 2022-12-01

Abstract

• **AIM:** To identify the pathogenic gene in a family with primary open angle glaucoma (POAG) from Nantong, Jiang Province, and to analyze its clinical phenotype and pathogenic mechanism.

• **METHOD:** A POAG pedigree was reviewed and recruited from January 2020 to December 2020, which spans 5 generations, with 33 people in total. A total of 13 family members were enrolled in our study, of whom 4 members were diagnosed with POAG, 1 with ocular hypertension (OHT), and the other 8 members were unaffected. Detailed medical history was collected and a comprehensive ophthalmic examination was performed. High throughput sequencing was used to screen for possible pathogenic gene, and Sanger sequencing was used to verify candidate pathogenic gene.

• **RESULT:** All patients in this family were found to have elevated intraocular pressure (IOP) and diagnosed with glaucoma at a young age, requiring surgical treatments to control the IOP. The highest IOP of proband was up to 55mmHg. A heterozygous mutation (c.1197C > A, p.Phe399Leu) of *LTBP2* gene was found in the proband genome by whole exon sequencing (WES). Sanger sequencing verified that the mutation was not isolated from the family disease.

• **CONCLUSION:** *LTBP2* (c.1197C>A) mutation was not the pathogenic gene of POAG in this family. However, the pathogenic potential of *LTBP2* gene in POAG cases is worth studying.

• **KEYWORDS:** primary open angle glaucoma; *LTBP2* gene; gene mutation; whole exon sequencing; inheritance

Citation: Xie JJ, Chen Y, Zhang GW, et al. Pathogenic genes of primary open angle glaucoma in a Chinese family. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(1):175-180

0 引言

青光眼是一种以进行性的视觉损害为特征的慢性退行性疾病, 是全世界排名第二的主要致盲性眼病。全球 40~80 岁人群青光眼患病率为 3.54%, 据估计, 到 2040

年,全球青光眼患者数量将增加到 1.118 亿人^[1]。原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是最常见的青光眼类型,约占所有青光眼病例的 $\frac{3}{4}$ (74%),可导致视力损害甚至失明^[2],在欧洲和非洲后裔中尤其常见。近年来,我国青光眼的发病率随着近视和代谢性疾病的增加而有所增长^[3]。POAG 发病隐匿,患者早期通常无明显症状,待到患者觉察到视力下降或者视野缺损来就诊时病情往往已至中晚期。年龄、近视、高眼压、角膜厚度、阳性家族史、代谢性疾病是 POAG 的危险因素^[4]。阳性家族史是青光眼最重要的危险因素之一,研究结果显示,与青光眼患者具有一级亲属关系的人,相对于普通人群,发展为青光眼的风险提高了 9.4 倍^[5]。识别 POAG 致病基因及突变位点、筛查具有阳性家族史的高危人群,对青光眼的早期预防和治疗有重要意义。在本研究中,我们通过对江苏省南通市一个 POAG 家族进行基因检测,并对候选致病基因 *LTBP2* 基因在 POAG 致病作用进行了验证及讨论。

1 对象和方法

1.1 对象 于 2020-01/12 在临床工作中回顾并招募了一个江苏省南通市的 POAG 家系(图 1),追踪到 5 代共 26 名,参与本研究者 13 名,由南通大学附属医院眼科青光眼专科医师对所有参与研究家系成员进行表型评估。POAG 的诊断标准为:(1)患者的房角开放,具有正常外观;(2)两眼至少一眼眼压持续 $>22\text{mmHg}$;(3)有视神经损伤、视野缺损等青光眼特征性表现。排除继发性青光眼;单纯眼压升高者诊断为高眼压症(ocular hypertension, OHT)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》和《人类遗传疾病样本采集指南》的原则。本研究已通过我院伦理委员会审批通过。所有参与者或其监护人均知情同意。

1.2 方法 对参与者进行全面的眼科检查,包括视力、裂隙灯、眼压、眼底检查、视野检查、视觉电生理检查、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)和角膜厚度。

基因检测及分析:采集所有参与研究家系成员的外周静脉血并提取基因组 DNA。对已知青光眼相关致病基因进行靶向捕获测序,排除已报道的致病基因和突变。根据家系遗传图谱,选取 7 名家庭成员基因组 DNA 进行全外显子测序,以上测序工作由迈基诺公司完成。平均测序深度不小于 200X,覆盖率不低于 99.7%,排除低质量测序数据后,测序数据由 Burrows-Wheeler Aligner (BWA) 软件(<http://bio-bwa.sourceforge.net/>)与 hg19 进行比对。使用 GATK 和 SOAPSNP 软件查找数据中包含的 Indel 变异和单核苷酸多态性(SNPs),使用 CCDS、人类基因组数据库(NCBI)、dbSNP(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>)、ESP6500(<https://esp.gs.washington.edu/dru/>)、1000Genome(<ftp://ftp.1000genomes.ebi.ac.uk/vol1/ftp>)、ExAC_ALL(<http://exac.broadinstitute.org/>)和蛋白质功能预测软件包括 Ploypphen_2(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、Mutation Taster(<http://www.mutationtaster.org/>)、GERP++(<https://www.Biostars.org/p/207518/>) and SIFT(<http://sift.bii.a-star.edu.sg/>)对 SNP 和 Indel 进行注释。经过变异分析,然后根据数据库(1000Genome、ESP6500、ExAC ALL)排除最小等位基因频率(MAF)大于

0.02 的变异。同义突变、内含子、UTR 区域的变异体也被排除。经过筛选后,将获得的候选突变进行 Sanger 测序,以确定候选突变与疾病的致病关系。

2 结果

2.1 临床特征 该家系诊断为 POAG 患者的年龄 27~58 (平均 33.8 ± 12.2) 岁,最高记录眼压双眼均为 $46 \pm 5.8\text{mmHg}$,见表 1。先证者(IV-4)是一名 35 岁女性,27 岁时发病。双眼视力 OD:0.3, OS:0.15,矫正后无明显提高。眼底检查见双眼视盘苍白,杯盘比(C/D)0.8,双眼视野不同程度受损。另外 4 名受影响的成员也出现了典型青光眼表现,其中 3 名患者接受了抗青光眼手术,其中患者 III-3 因术后眼压控制不理想,并出现了视网膜中央静脉阻塞和新生血管性青光眼,曾行多次手术治疗。另外两名受影响者 IV-5 和 IV-2 均需药物来控制眼压。家系成员的眼底和视野特征见图 2。

2.2 系谱分析 该 POAG 家系共跨越 5 代人(图 1),参与本研究者 13 名,有 4 名成员被诊断为 POAG,1 名诊断为 OHT。其余 8 名无明显青光眼表现,但其中 5 名年龄较小(8~14 岁)。所有参与者均接受了 DNA 检测。根据该家系的遗传特征,发现该 POAG 家系遗传方式符合常染色体显性遗传。

2.3 基因检测及分析 经过靶向捕获测序对已知青光眼致病基因进行筛选,未发现符合要求的基因突变位点。全外显子测序筛选出了与青光眼致病可能相关的基因共 18 个,见表 2,经基因筛选排除另外 17 个基因后,确定了 1 个可疑杂合突变 *LTBP2*(c.1197C>A),该突变位于 14 号染色体。设计引物对 *LTBP2* 基因进行聚合酶链式反应进行验证。发现该基因与 POAG 家系并不共分离,见表 3。在未受影响的家庭成员 III-7、V-2 基因组中检测到了 *LTBP2*(c.1197C>A) 突变,而 POAG 患者中只有先证者(IV-4)和先证者父亲(III-3)的基因组中存在 *LTBP2* 的突变(图 3)。由此可见,该突变位点基因并不是该 POAG 家系的致病基因。需要进一步进行全基因组测序来确定该 POAG 家系致病基因。

3 讨论

在本研究中,我们通过靶向捕获测序和全外显子测序在一个中国 POAG 家族中发现了位于 *LTBP2* 基因上一个错义突变,该突变使基因第 1197 号位置上的胞嘧啶由腺嘌呤顶替,导致第 399 号密码子所翻译的氨基酸由苯丙氨酸转为亮氨酸。迄今为止,没有相关研究报道该突变在中国人群 POAG 中的致病作用。本研究中,我们采用 Sanger 测序验证了 *LTBP2* 基因在 POAG 家系中的致病作用。结果提示,*LTBP2* 基因突变与该家族 POAG 的致病无关。

潜在转化生长因子 β 结合蛋白(*LTBPs*)是一组多结构域蛋白超家族,在结构和功能上有独特的生物学特性。作为 *LTBPs* 家族的成员之一,*LTBP2*(OMIM 231300)是一个具有 36 个外显子的大基因,编码一个含有 1821 个氨基酸的基质蛋白-转化生长因子 TGF- β 结合蛋白 2(TGF- β 2)^[6]。*LTBPs* 基因结构与纤维蛋白(*FBN*)结构相似,主要由两种结构域(表皮生长因子样结构域和包含 8 个半胱氨酸重复序列的结构域)组成。与 *FBN* 蛋白相比,*LTBP* 基因组结构更短,在几个序列区域没有二硫键,也与已知

表1 POAG 家系成员临床特征

患者	年龄 (岁)	性别	发病 情况	发病年龄 (岁)	视力 (右/左)	眼压 (右/左,mmHg)	最高眼压 (右/左,mmHg)	杯盘比 (右/左)	视野缺损 (右/左)	治疗
Ⅲ-2	65	M	POAG	58	NLP/0.6	28/18	50+/50+	0.9/0.9	严重缺损	眼药+手术
Ⅲ-3	61	M	POAG	27	NLP/0.8	Tn/13	40+/40+	0.9/0.9	严重缺损	眼药+手术
Ⅲ-6	63	F	未	-	1.0/0.8	13/13	-	正常	正常	-
Ⅲ-7	59	M	未	-	0.5/0.6	18/19	-	正常	-	-
Ⅳ-2	37	M	OHT	27	0.08/0.05	30/41	45+/45+	0.6/0.6	轻度缺损	眼药
Ⅳ-4	35	F	POAG	27	0.3/0.15	17/40	55/55	0.8/0.8	严重缺损	眼药+手术
Ⅳ-5	32	M	POAG	30	0.8/0.5	23/25	40+/40+	0.6/0.6	严重缺损	眼药
Ⅳ-7	36	F	未	-	0.8/1.0	19/16	-	正常	-	-
V-1	9	M	未	-	1.2/1.0	15/15	-	正常	-	-
V-2	14	M	未	-	0.8/0.2	21/21	-	正常	-	-
V-3	8	F	未	-	1.2/1.2	22/19	-	正常	-	-
V-4	9	M	未	-	0.8/0.8	19/19	-	正常	-	-
V-5	8	F	未	-	1.0/0.8	16/15	-	正常	-	-

表2 全外显子测序结果

基因	染色体位置	转录本	外显子	碱基变化	氨基酸变化	突变频率	纯合/杂合
LTBP2	chr14:75019092	NM_000428	exon6	c.1197C>A	p.F399L	-	杂合突变
TSPAN15	chr10:71266676	NM_012339	exon8	c.827G>A	p.G276D	0.000599	杂合突变
LAG3	chr12:6884589	NM_002286	exon5	c.932G>C	p.G311A	0.000399	杂合突变
TAS2R8	chr12:10959252	NM_023918	Exon1	c.328A>G	p.K110E	0.000399	杂合突变
PRB1	chr12:11546813	NM_001367912	Exon3	c.199C>A	p.Q67K	0.002596	杂合突变
PRB2	chr12:11546813	NM_006248	Exon3	c.199C>A	p.Q67K	0.002596	杂合突变
UPF3A	chr13:115051988	NM_080687	Exon4	c.422-6G>A	Splicing	0.001198	杂合突变
MYO1G	chr7:45011343	NM_033054	Exon7	c.775A>T	p.M259L	0.000399	杂合突变
POM121	chr7:72413138	NM_001257190	Exon14	c.1811C>T	p.A604V	-	杂合突变
TRIM50	chr7:72738413	NM_178125	Exon2	c.373G>A	p.V125I	-	杂合突变
HAUS6	chr9:19058048	NM_001270890	Exon16	c.2612C>T	p.S871F	0.000998	杂合突变
RPS6	chr9:19378520	NM_001010	Exon4	c.350-8C>G	Splicing	0.005192	杂合突变
FOCAD	chr9:20933030	NM_017794	Exon30	c.3335A>C	p.E1112A	0.008786	杂合突变
C9orf24	chr9:34385718	NM_032596	Exon2	c.197G>A	p.C66Y	-	杂合突变
CCL21	chr9:34709560	NM_002989	Exon3	c.308G>A	p.C103Y	-	杂合突变
FAM166B	chr9:35563021	NM_001287239	Exon3	c.343G>A	p.E115K	0.000399	杂合突变
DAPK1	chr9:90262220	NM_004938	Exon14	c.1231G>A	p.G411S	-	杂合突变
C9orf47	chr9:91606475	NM_001001938	Exon2	c.337G>A	p.G113R	-	杂合突变

表3 家系成员携带突变情况

患者	年龄(岁)	性别	发病情况	基因型	患者	年龄(岁)	性别	发病情况	基因型
Ⅲ-2	65	M	POAG	无变异	Ⅳ-7	36	F	未	无变异
Ⅲ-3	61	M	POAG	杂合变异	V-1	9	M	未	无变异
Ⅲ-6	63	F	未	无变异	V-2	14	M	未	杂合变异
Ⅲ-7	59	M	未	杂合变异	V-3	8	F	未	无变异
Ⅳ-2	37	M	OHT	无变异	V-4	9	M	未	无变异
Ⅳ-4	35	F	POAG	杂合变异	V-5	8	F	未	无变异
Ⅳ-5	32	M	POAG	无变异					

区域没有同源性,这使得 *LTBP* 蛋白结构更具灵活性^[7-8]。TGF- β 以潜在复合物的形式存在于含有原纤维的微纤维中,而 *LTBPs* 可以结合 TGF- β 潜在蛋白,并影响 TGF- β 的活性^[9]。*LTBPs* 包含的四种异构体中,*LTBP2* 是唯一不与 TGF- β s 形成复合物的亚型^[10]。因此,*LTBP2* 具有独

立于潜在 TGF- β 的储存和激活的功能。尽管如此,但并没有排除 *LTBP2* 与 TGF- β 的非共价相互作用^[11]。*LTBP2* 在弹性组织中表达较多,如肺、心脏、骨骼肌等,在包括小梁网和睫状体在内的各种眼组织中也均有表达而且表达较高,在角膜基质、巩膜和虹膜中表达少量^[12]。

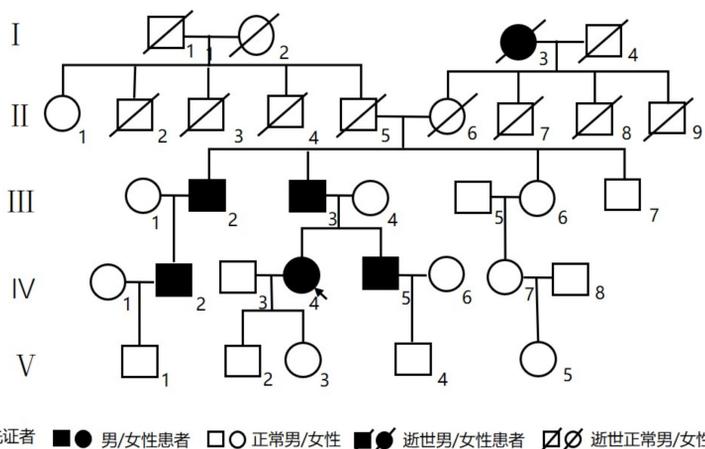


图1 POAG 家系系谱图。

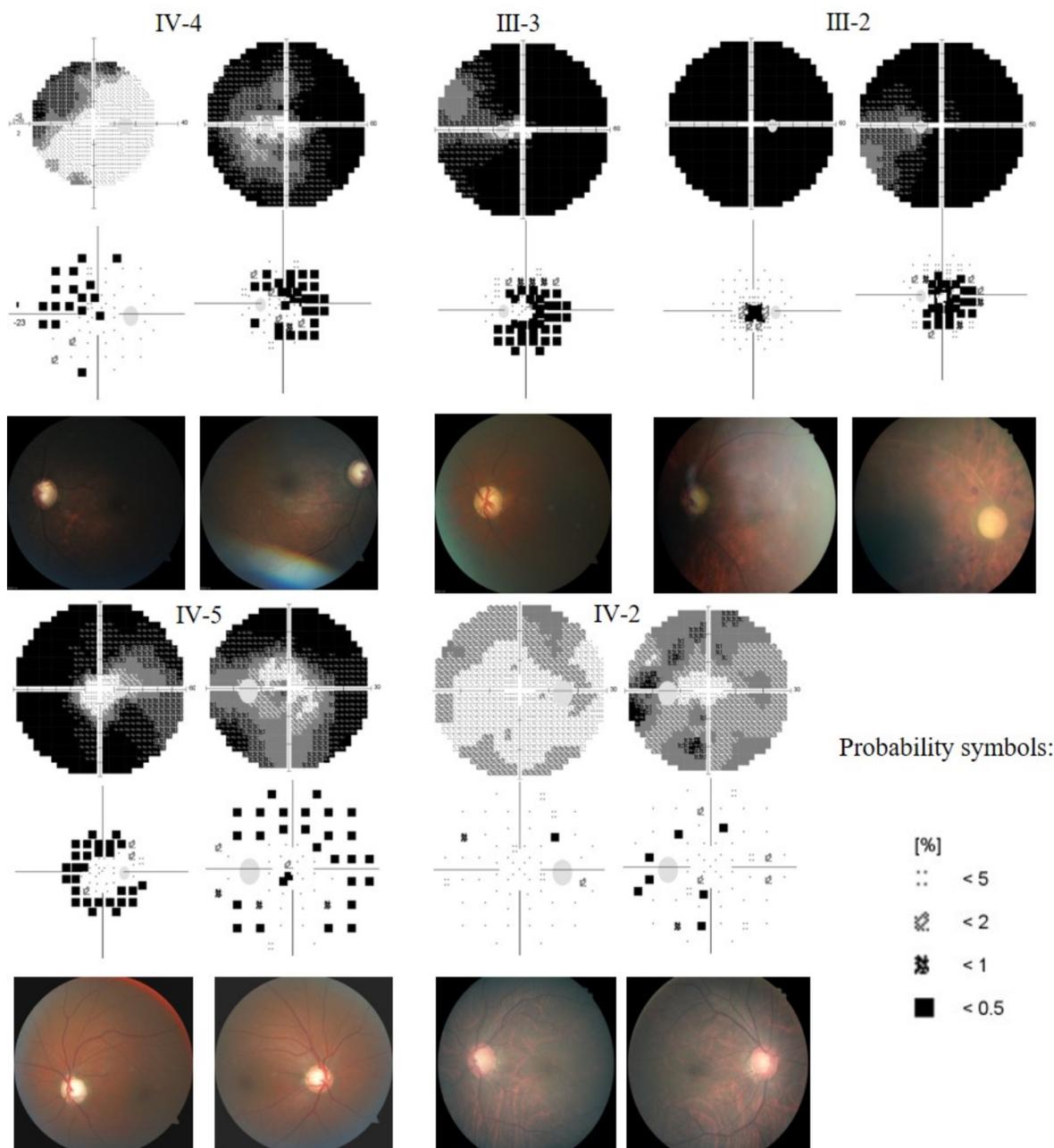


图2 家系患者眼部特征。

LTBP2 基因调节 TGF- β 信号转导的过程可能与青光眼的发病有关。以往研究表明,青光眼的房水中

TGF- β 含量增加^[13],而 *LTBP2* 可以影响 TGF- β 细胞因子的活性。另有研究指出,*LTBP2* 通过与 *LTBP1* 竞争含有

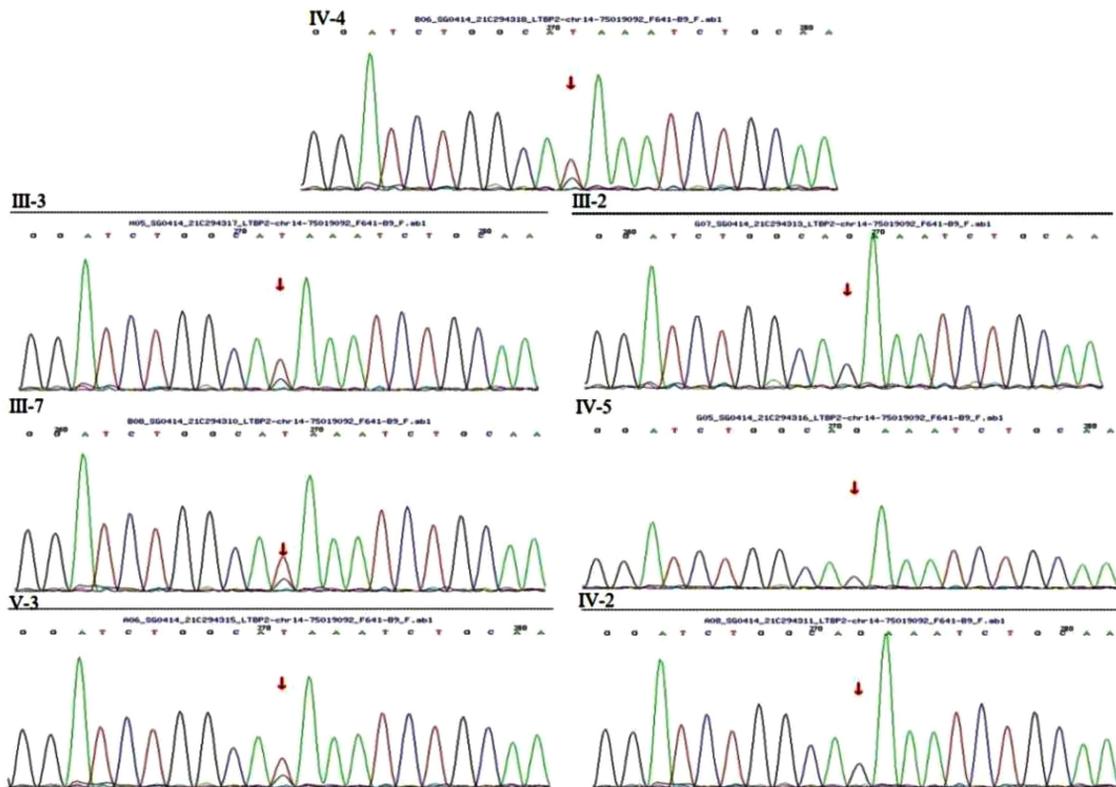


图3 Sanger 测序结果。

微原纤维的原纤维蛋白上的结合位点而间接影响 TGF- β 的活性^[14]。同时, *LTBP2* 作为一种基质蛋白, 还可以影响细胞外基质蛋白 (extracellular matrix protein, ECM) 的结构^[15], 显微镜下检测 *LTBP2* 突变阳性的 POAG 患者的成纤维细胞发现 ECM 的结构被明显破坏^[16], 而小梁网 ECM 缺陷会影响房水流出通道, 从而引起眼压升高。Suri 等^[11] 研究中指出, *LTBP2* 基因的敲降会影响 TGF- β 和 BMP 信号通路, 还会影响 ECM 编码基因的表达和细胞凋亡。

2009 年, *LTBP2* 基因首次在巴基斯坦人群中被确定为原发性先天性青光眼 (primary congenital glaucoma, PCG) 的致病基因^[12], 开启了 *LTBP2* 基因在青光眼中致病作用的研究历程。此后, *LTBP2* 基因缺陷在伊朗人、斯洛伐克人、印度人以及美国人中陆续被报道与 PCG 的发病相关^[17-20], 是迄今为止已知的引起 PCG 发病的第二个基因, 然而 *LTBP2* 突变引起 PCG 发病的确切机制尚不明确。有趣的是, 在一项对 *CYP11B1* 阴性的散发 PCG 患者 *LTBP2* 基因筛查的研究中指出, *LTBP2* 基因并不是汉族人 PCG 的致病基因^[21]。 *LTBP2* 基因对继发性青光眼, 如小眼球晶状体和 (或) 巨角膜、晶状体异位伴/不伴青光眼和 Weill-Marchesani 综合征 3 型等也具有致病性^[22-24], 这些疾病均以常染色体显性遗传的模式影响后代。在对本研究家系成员临床信息收集的过程中我们发现, 该家系家庭成员普遍存在身材矮小的特征, 成年男性最高身高为 168cm, 成年女性最高身高 150cm, 这与 Weill-Marchesani 综合征 3 型结缔组织疾病的症状有重合。在对该家族成员临床表型、遗传方式及 *LTBP2* 基因作用进一步研究分析后, 我们否定了该家族继发性青光眼的可能。 *LTBP2* 基

因在 PACG、PEX 及 POAG 中致病作用的研究再次为我们认识 *LTBP2* 基因提供了线索^[16, 25], 不同于以往 *LTBP2* 在青少年型开角型青光眼 (juvenile open angle glaucoma, JOAG)^[26]、原发性开角型青光眼 3D 型^[27] 家族中的遗传模式, POAG 和 PEX 不被视为隐性遗传性疾病。通过对 90 例无关的 POAG 和 PEX 患者 DNA 进行 *LTBP2* 外显子测序, 在 5 例 POAG 患者和 2 例 PEX 患者的基因组中检测到了 *LTBP2* 突变。且 1 例 POAG 患者的姐妹基因中也证实了 *LTBP2* (p.Arg495Gln) 突变, 她们的父亲和祖父在生前均患有青光眼, 母亲的基因型正常^[16]。由此, *LTBP2* 基因在 POAG 中的致病作用得到验证。然而, 在本研究中, *LTBP2* (c.1197C>A, p.Phe399Leu) 位点证实并不是该 POAG 家族的致病基因。尽管如此, 我们并不能否认 *LTBP2* 突变在 POAG 散发病例中的致病作用, 也不能排除未来的观察将支持特定的基因型-表型相关性。

基因检测技术为遗传性疾病的基因诊断及治疗提供了可能的方法。作为一种先进的基因测序技术, 全外显子组测序 (whole-exome sequencing, WES) 成为了遗传性疾病的主要诊断方法, 具有短周期、低成本、高效率的特点, 结合 Sanger 测序可以提高青光眼等遗传性眼病的诊断率, 从而为阳性家族史的家庭提供生育指导。然而, 人体中的基因组是一个复杂的网络系统, 全外显子组测序尽管为遗传性疾病的诊断及研究带来重大突破, 但是只能检测到全基因组 1% 的序列, 存在测序片段短、准确率低、测序数据量大的不足^[28]。因此, 在遗传性疾病的研究过程中, 需要结合各种技术从基因转录组学、蛋白组学等多个层面分析遗传性疾病的致病机制。

POAG 作为一种眼部常见的致盲性疾病, 其发病隐

匿,尽管目前已经检测到与青光眼致病相关的诸多基因及突变位点,POAG的致病基因研究仍是值得重点关注。*LTBP2*基因在POAG中作用的现象提示我们,对POAG患者*LTBP2*基因和其他相关ECM蛋白编码基因突变的筛选,对探索青光眼的发病机制具有现实的意义。

参考文献

- 1 Lu H, Chen Y, Kong Y, *et al.* Glaucoma phenotype in a large Chinese family with myocilin Val251A mutation. *Genomics* 2020; 112(6): 5129-5135
- 2 Kapetanakis VV, Chan MPY, Foster PJ, *et al.* Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(1): 86-93
- 3 Li Y, Mitchell W, Elze T, *et al.* Association between diabetes, diabetic retinopathy, and glaucoma. *Curr Diab Rep* 2021; 21(10): 38
- 4 Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: the past, present, and predictions for the future. *Cureus* 2020; 12(11): e11686
- 5 Han XK, Souzeau E, Ong JS, *et al.* Myocilin gene Gln368Ter variant penetrance and association with glaucoma in population-based and registry-based studies. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137(1): 28-35
- 6 Halbigbauer D, Roos J, Funcke JB, *et al.* Latent TGF β -binding proteins regulate UCP1 expression and function via TGF β 2. *Mol Metab* 2021; 53: 101336
- 7 Robertson I, Jensen S, Handford P. TB domain proteins: evolutionary insights into the multifaceted roles of fibrillins and LTBP s . *Biochem J* 2011; 433(2): 263-276
- 8 Robertson IB, Handford PA, Redfield C. NMR spectroscopic and bioinformatic analyses of the LTBP $_1$ C-terminus reveal a highly dynamic domain organisation. *PLoS One* 2014; 9(1): e87125
- 9 Vranka JA, Kelley MJ, Acott TS, *et al.* Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Exp Eye Res* 2015; 133: 112-125
- 10 Robertson IB, Horiguchi M, Zilberberg L, *et al.* Latent TGF- β -binding proteins. *Matrix Biol* 2015; 47: 44-53
- 11 Suri F, Yazdani S, Elahi E. LTBP2 knockdown and oxidative stress affect glaucoma features including TGF β pathways, ECM genes expression and apoptosis in trabecular meshwork cells. *Gene* 2018; 673: 70-81
- 12 Ali M, McKibbin M, Booth A, *et al.* Null mutations in LTBP2 cause primary congenital glaucoma. *Am J Hum Genet* 2009; 84(5): 664-671
- 13 Tabak S, Schreiber-Avissar S, Beit-Yannai E. Crosstalk between microRNA and oxidative stress in primary open-angle glaucoma. *Int J Mol Sci* 2021; 22(5): 2421
- 14 Hirani R, Hanssen E, Gibson MA. LTBP-2 specifically interacts with

- the amino-terminal region of fibrillin-1 and competes with LTBP-1 for binding to this microfibrillar protein. *Matrix Biol* 2007; 26(4): 213-223
- 15 Hyytiäinen M, Penttinen C, Keski-Oja J. Latent TGF- β binding proteins: extracellular matrix association and roles in TGF- β activation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41(3): 233-264
- 16 Jelodari-Mamaghani S, Haji-Seyed-Javadi R, Suri F, *et al.* Contribution of the latent transforming growth factor- β binding protein 2 gene to etiology of primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Mol Vis* 2013; 19: 333-347
- 17 Azmanov DN, Dimitrova S, Florez L, *et al.* LTBP $_2$ and CYP1B1 mutations and associated ocular phenotypes in the Roma/Gypsy founder population. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(3): 326-333
- 18 Micheal S, Siddiqui SN, Zafar SN, *et al.* Identification of novel variants in LTBP $_2$ and PXDN using whole-exome sequencing in developmental and congenital glaucoma. *PLoS One* 2016; 11(7): e0159259
- 19 Yang YM, Zhang L, Li SJ, *et al.* Candidate gene analysis identifies mutations in CYP1B1 and LTBP2 in Indian families with primary congenital glaucoma. *Genet Test Mol Biomarkers* 2017; 21(4): 252-258
- 20 Rauf B, Irum B, Khan SY, *et al.* Novel mutations in LTBP2 identified in familial cases of primary congenital glaucoma. *Mol Vis* 2020; 26: 14-25
- 21 Chen XL, Chen YH, Fan BJ, *et al.* Screening of the LTBP2 gene in 214 Chinese sporadic CYP1B1-negative patients with primary congenital glaucoma. *Mol Vis* 2016; 22: 528-535
- 22 Lin ZH, Zhu MJ, Deng HW. A pedigree report of a rare case of Weill-marchesani syndrome with new compound heterozygous LTBP $_2$ mutations. *Risk Manag Healthc Policy* 2021; 14: 1785-1789
- 23 Kaur K, Gurnani B. Microspherophakia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022
- 24 Thattarathody F, Akella M, Dhingra D, *et al.* Weill-marchesani syndrome with secondary angle closure glaucoma. *J Glaucoma* 2019; [Online ahead of print]
- 25 Safari I, Akbarian S, Yazdani S, *et al.* A possible role for LTBP $_2$ in the etiology of primary angle closure glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res* 2015; 10(2): 123-129
- 26 Saeedi O, Yousaf S, Tsai J, *et al.* Delineation of novel compound heterozygous variants in LTBP $_2$ associated with juvenile open angle glaucoma. *Genes* 2018; 9(11): 527
- 27 Yu-Wai-Man C, Arno G, Brookes J, *et al.* Primary congenital glaucoma including next-generation sequencing-based approaches: clinical utility gene card. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(11): 1713-1718
- 28 Voutetakis A. Pituitary stalk interruption syndrome. The Human Hypothalamus-Neuroendocrine Disorders. Amsterdam: Elsevier 2021; 9-27