

Artículo de revisión



Vol. 3, Núm. 2
Abril-Junio 2014
pp 69-76

Aspectos genéticos del glaucoma primario de ángulo abierto en el adulto

Arturo Gálvez-Rosas*

* Servicio de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación.

Dirección para correspondencia:
D. en C. Arturo Gálvez Rosas
Tercer piso de la Torre de Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación. Calzada México-Xochimilco Núm. 289, Col. Arenal de Guadalupe, 14389, Del. Tlalpan, Distrito Federal, México.
E-mail: art690615@yahoo.com.mx

Recibido: 21 de enero de 2014.
Aceptado: 12 de junio de 2014.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave: Glaucoma primario de ángulo abierto, genes, herencia mendeliana, ceguera.

Key words: Primary open-angle glaucoma, gene, Mendelian inheritance, blindness.

Resumen

El glaucoma es la segunda causa de daño visual y ceguera a nivel mundial. El principal tipo de glaucoma en muchas poblaciones es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA); dependiendo de la edad, se encuentra el tipo de GPAA de inicio temprano, llamado glaucoma primario de ángulo abierto juvenil (GPAAJ), que frecuentemente muestra un patrón de herencia mendeliano, pero el subtipo más prevalente es el llamado GPAA de inicio en el adulto, que presenta un patrón de herencia complejo en la mayoría de los casos. En general, más de 15 loci genéticos han sido reportados; pero únicamente cinco genes han sido identificados en estos loci como los causantes de glaucoma: la miocilina (MYOC), la optineurina (OPTN), el WD con dominios de 36 repetido (WDR36), el citocromo P450 1B1 (CYP1B1) y la neurotrofina 4 (NTF4). Sin embargo, el porcentaje de mutaciones en estos genes en pacientes con GPAA es bajo; en algunos de estos casos tienen un patrón de herencia mendeliano, y en una fracción considerable resultan de un gran número de variantes de diferentes genes que contribuyen al fenotipo. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general de la genética del glaucoma primario de ángulo abierto, con especial atención a la forma adulta.

Abstract

Glaucoma is the second leading cause of visual impairment and blindness worldwide. The main type of glaucoma in many populations is the primary open-angle glaucoma (POAG); based on the age of onset, a kind of early-onset POAG can be distinguished, called juvenile primary open-angle glaucoma (JPOAG), which often shows a pattern of Mendelian inheritance. However, the most prevalent subtype is called adult-onset POAG, which in most cases displays a complex pattern of inheritance. In general, more than 15 genetic loci have been reported, but only five genes have been identified in these loci as a cause of glaucoma: myocilin (MYOC), optineurin (OPTN), WD repeat domain 36 (WDR36), cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) and neurotrophin-4 (NTF4). However, the percentage of mutations in these genes in POAG patients is low; in some of these cases, a Mendelian inheritance pattern is observed, while in a sizeable fraction of cases the phenotypes result from the contribution of a large number of different variants of genes.

Introducción

El glaucoma es un término usado para describir un grupo de desórdenes que tienen en común un mismo tipo de daño al nervio óptico, causando defectos irreversibles en el campo visual.¹ Es una enfermedad compleja y heterogénea, caracterizada por una degeneración progresiva de las células ganglionares de la retina (CGR) y sus axones en regiones específicas² (Figura 1).

Actualmente, el glaucoma es la segunda causa de ceguera en todo el mundo y afecta aproximadamente a 70 millones de personas; se estima que para el año

2020, este número se elevará a alrededor de 79.6 millones de personas.³ La prevalencia del glaucoma varía ampliamente entre los diferentes grupos étnicos y es significativamente mayor en poblaciones de origen africano (4.7%) que en poblaciones de origen caucásico (1.3%)⁴ (Figura 2). En la India el glaucoma es la tercera causa de ceguera, con una prevalencia entre el 2.6 al 4.1%, y se estima que afecta a más de 12 millones de personas en ese país.^{5,6} En México se tienen pocos estudios de prevalencia en diferentes regiones del país, y sus resultados son menores a lo reportado en la literatura. Existen dos estudios,

uno realizado por López-López G y colaboradores en el Hospital Civil de Culiacán, y el otro realizado por Gilbert-Lucido ME y su grupo en tres hospitales oftalmológicos de la Ciudad de México; en ambos estudios se reportó una prevalencia de glaucoma del 1.0%.^{7,8} En el primer estudio, el tamaño de la muestra fue pequeño ($n = 258$) en los tres años de captación de pacientes, y en el segundo, el promedio de edad fue de 59.8 años (rango 0-100 años); como se sabe, la prevalencia de glaucoma aumenta con la edad, y tiene un pico mayor en un rango de 60-70 años.⁹⁻¹¹

Los factores de riesgo asociados a padecer glaucoma son la edad, el grupo étnico, antecedentes familiares, diabetes mellitus, miopía, estrés

oxidativo y el espesor de la córnea.³ Pero el factor de riesgo que con mayor frecuencia se asocia al glaucoma es la elevación de la presión intraocular (PIO), la cual depende de la relación de fluido removido (humor acuoso) con fluido formado; cuando se pierde esta relación, la presión del ojo aumenta, ocasionando la muerte de las células ganglio retinianas^{12,13} (Figura 3).

Por otra parte, en estudios de pacientes con glaucoma, se ha reportado que más del 50% de los casos cuenta con antecedentes familiares. El riesgo en los familiares de los pacientes con glaucoma es del 22%, mientras que en los familiares de los controles sin glaucoma es del 2.3%, lo cual evidenció un porcentaje de riesgo para el glaucoma de 9.2.¹⁴

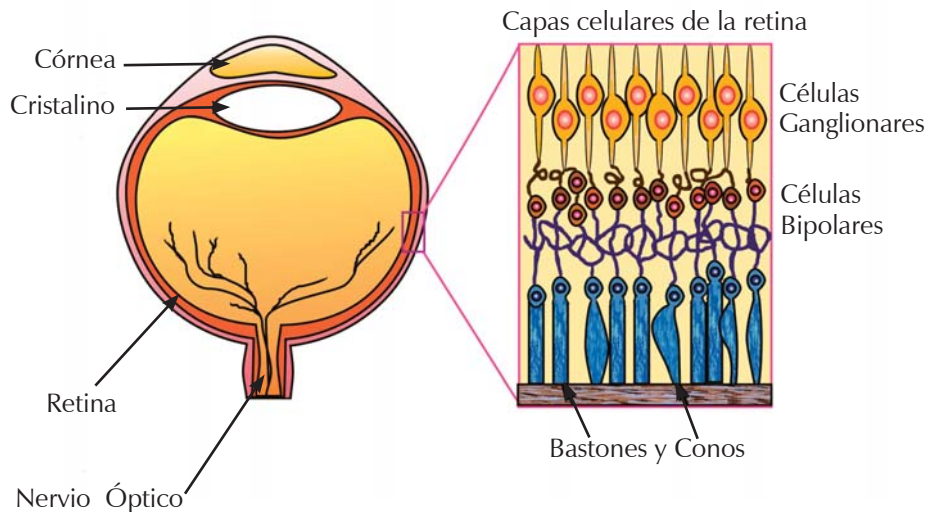


Figura 1.

Amplificación de las capas celulares de la retina. Anatómicamente, se pueden observar las áreas con mayor afectación en el glaucoma como la capa superficial (conos y bastones), la capa intermedia (células bipolares) y la capa profunda (células ganglionares).

PREVALENCIA DE GLAUCOMA

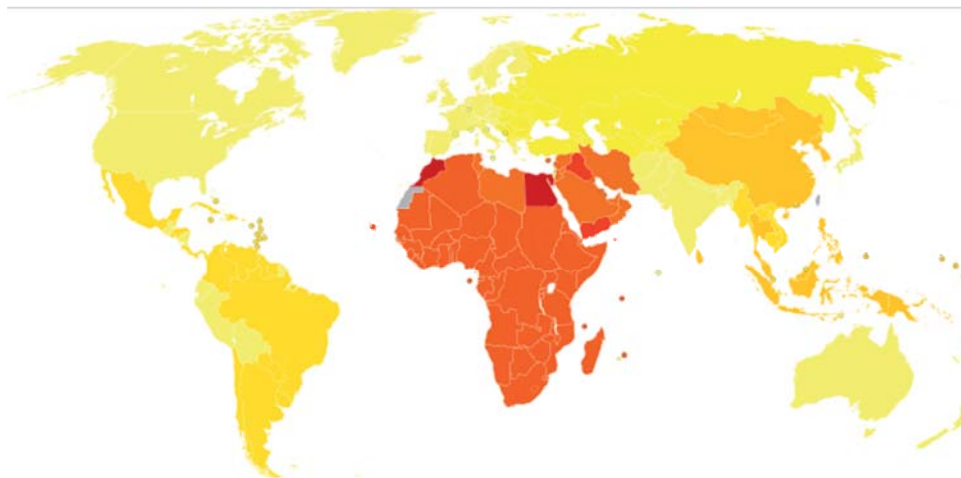
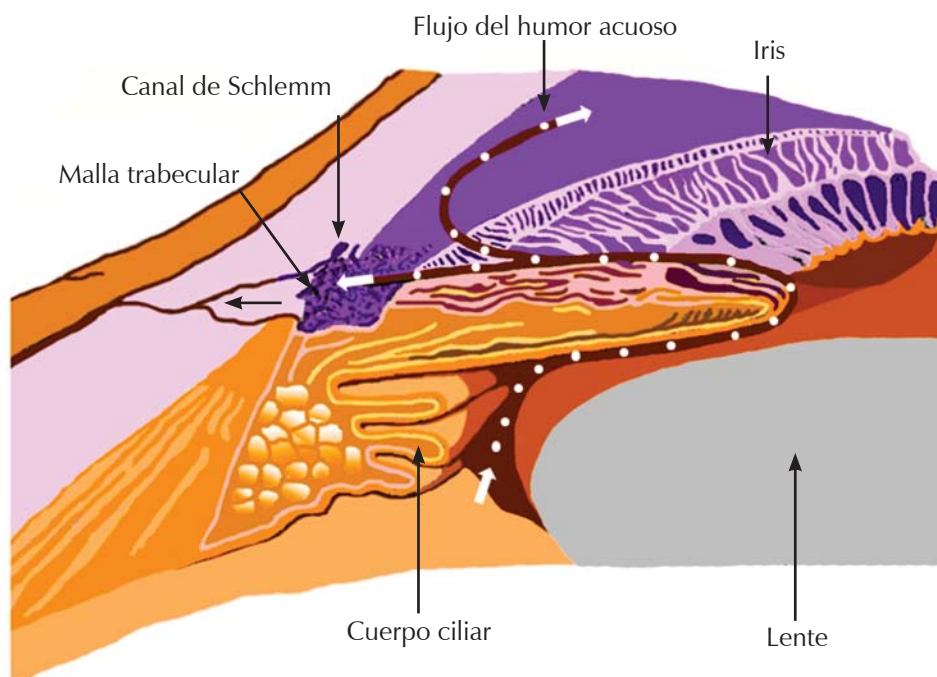


Figura 2.

Distribución geográfica del glaucoma. El tono del color indica la frecuencia del glaucoma en cada población. En los países africanos y árabes hay una mayor frecuencia de glaucoma, y en países como Australia se tiene una menor frecuencia. (Imagen tomada y modificada de wikimedia. commons.org).

Imagen en color en:
www.medigraphic.com/rid

**Figura 3.**

El humor acuoso fluye normalmente de la cámara posterior a la anterior del ojo a través de la pupila, saliendo del ojo en el ángulo que forman el iris y la córnea vía la malla trabecular y el canal de Schlemm. Si el ángulo es normal (abierto) pero la malla y el canal están bloqueados, el humor acuoso no puede ser drenado, ocasionando que se acumule en la cámara anterior y aumente la presión intraocular, dando como resultado daño al nervio óptico. (Imagen tomada y modificada de Sharts-Hopko NC y Glynn-Milley C, 2009).

También se han realizado estudios de ligamiento en la identificación de regiones cromosómicas con genes de susceptibilidad a padecer GPAA de inicio en el adulto; basado en estos estudios de ligamiento y el uso de familias afectadas con GPAA en diferentes países, se reportó que las regiones cromosómicas 2cen-q13, 3q21-q24, 7q35-q36, etcétera se encuentran asociadas a glaucoma. Todos estos resultados sugieren que defectos genéticos podrían contribuir al desarrollo del glaucoma.¹⁵

Tipos de glaucoma

El glaucoma se puede clasificar en dos categorías con base en su etiología y la dinámica del humor acuoso: primario y secundario. Según la anatomía de la cámara anterior del ojo, el glaucoma primario se clasifica en glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y en glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC).¹⁶ El glaucoma secundario se caracteriza por involucrar un factor ocular predisponente o enfermedad sistémica, como la uveítis, algún trauma y la diabetes mellitus, resultando en la alteración de la dinámica del humor acuoso.¹⁷ Según la edad de inicio y las características clínicas, el glaucoma también se clasifica en tres tipos principales, que son el glaucoma primario congénito (GPC), el glaucoma primario de ángulo abierto juvenil (GPAAJ) y el glaucoma primario de ángulo abierto de

inicio en el adulto (GPAA).¹⁸ El GPC se manifiesta al nacimiento o en los primeros tres años de la infancia, es de las formas más severas de glaucoma y ocurre debido a un mal desarrollo del ángulo de la cámara anterior, que dificulta el drenado del humor acuoso, provocando la elevación de la PIO. Este tipo de glaucoma se hereda de forma autosómica recesiva.¹⁸ El GPAAJ también se caracteriza por un inicio temprano de la enfermedad a la edad de 5 a 35 años, y su forma de herencia es autosómica dominante con una alta penetrancia.^{18,19} Finalmente, el GPAA de inicio en el adulto ocurre después de los 40 años de edad, y su forma de herencia es multifactorial y multigénica.¹⁹

Glaucoma primario de ángulo abierto

El GPAA de inicio en el adulto es el tipo más común en la mayoría de las poblaciones. Es una enfermedad ocular donde ocurre la elevación de la PIO por encima de 21 mmHg.²⁰ Los pacientes con GPAA que tienen una PIO dentro del rango normal < 21 mmHg, se dice que tienen glaucoma de tensión normal (GTN). Por otra parte, tanto el GPAA como el GTN provocan daño al nervio óptico, pero el mecanismo que conduce a la muerte de los axones de las CGR aún no ha sido completamente determinado.²¹

A pesar de que las bases moleculares precisas del glaucoma no han sido totalmente establecidas, lo

Cuadro I. Loci genéticos asociados a glaucoma primario de ángulo abierto.

Locus	Localización cromosómica	Gen	Características clínicas	Patrón de herencia
GLC1A	1q24.3-q25.2	MYOC	GPAAJ, GPAA	AD, Multifactorial
GLC1B	2cen-q13	NI	GPAA	AD
GLC1C	3q21-q24	NI	GPAA	AD
GLC1D	8q23	NI	GPAA	AD
GLC1E	10p15-p14	OPTN	GTN, GPAA	AD
GLC1F	7q35-36	NI	GPAA	AD
GLC1G	5q21.3-q22.1	WDR36	GPAA	AD, Multifactorial
GLC1H	2p15-p16	NI	GPAA	AD
GLC1I	15q11-q13	NI	GPAA	Multifactorial
GLC1J	9q22	NI	GPAAJ	AD
GLC1K	20p12	NI	GPAAJ	AD
GLC1L	3p21-p22	NI	GPAA	AD
GLC1M	5q22.1-q32	NI	GPAAJ	AD
GLC1N	15q22-q24	NI	GPAAJ	AD
GLC1O	19q13.33	NTF-4	GPAA, GTN	Multifactorial
GLC3A	2p21-p22	CYP1B1	GPC, GPAA	AR, Multifactorial

MYOC = gen de miocilina, NI = gen no identificado, OPTN = gen de optineurina, WDR36 = gen de WD con dominios de 36 repetidos, NTF-4 = neurotrofina-4, CYP1B1 = gen del citocromo P450 1B1, GPAAJ = glaucoma primario de ángulo abierto de inicio juvenil, GPAA = glaucoma primario de ángulo abierto de inicio en el adulto, GTN = glaucoma de tensión normal, GPC = glaucoma primario congénito, AD = autosómica dominante, AR = autosómica recesiva.

más probable es que sea un trastorno genéticamente heterogéneo resultante de la interacción de múltiples genes y factores ambientales.^{22,23} Las variaciones en un número de genes asociados a glaucoma demostraron que conducen a una predisposición genética de un fenotipo clínico. Se han reportado al menos quince loci que contribuyen a la susceptibilidad de GPAA/GTN^{24,25} (Cuadro I); sin embargo, solamente cinco genes se han asociado con glaucoma. Uno de ellos es el gen de la miocilina (MYOC) localizado en el cromosoma 1; éste fue el primer gen asociado a GPAA en el locus GLC1A, las mutaciones de este gen se han asociado con GPAAJ y GPAA de inicio en el adulto.^{26,27} El segundo gen es la optineurina (OPTN), localizado en el locus GLC1E del cromosoma 10, y que se ha identificado en familias con GPAA de inicio en el adulto y GTN con herencia autosómica dominante.²⁸ El tercer gen es el WDR36, que se encuentra en el locus GLC1G y causa GPAA del adulto.²⁹ El cuarto gen es el citocromo p450 de la familia 1B1, que está localizado en el locus GLC3A y fue primero asociado con el GPC; actualmente se tienen reportes de mutaciones en pacientes con

GPAA.³⁰ El quinto gen, la neurotrofina-4, localizado en el locus GLC10, actualmente se ha asociado con GPAA en el adulto.^{31,32}

Gen de miocilina

El gen de MYOC contiene tres exones y se expresa en varios tejidos del ojo y en múltiples tejidos del cuerpo.^{33,34} Actualmente se han identificado más de 70 mutaciones de sentido equivocado o sin sentido; entre las mutaciones del gen de MYOC se encuentran la Gln368STOP y Lys423Glu; pacientes que portan estas mutaciones en forma heterocigota (un alelo afectado) presentan glaucoma, y en forma homocigota (ambos alelos afectados), no desarrollan la enfermedad. También se encuentra la mutación Gln48His, que en pacientes heterocigotos no presenta la enfermedad, y en casos homocigotos, el tipo de glaucoma que desarrolla es la forma severa (GPC). Existen otras mutaciones en el gen de MYOC, por ejemplo Pro370Leu, que causan GPAAJ, y mutaciones como la Gln368STOP, donde la enfermedad tiene un inicio en la vida adulta o tardío.^{35,36}

¿Cómo pueden causar las mutaciones en el gen MYOC la elevación de la PIO y glaucoma? Esto aún no es claro. Al parecer, las mutaciones del gen MYOC no causan glaucoma vía haploinsuficiencia o sobreexpresión. En modelos animales donde la expresión del gen MYOC se encuentra reducida o sobreexpresada no parece producir glaucoma. Las mutaciones de MYOC pueden alterar la función de la proteína y causar la elevación de la PIO y la pérdida de las células ganglio retinianas.^{37,38}

Gen de optineurina

El gen de OPTN anteriormente se conocía como FIP-2; su expresión ha sido localizada en varios tejidos oculares y no oculares, incluyendo células de la red trabecular (TM), retina y epitelio ciliar no pigmentado.³⁹ El gen de OPTN contiene 16 exones; 3 exones son no codificantes y se encuentran en la región 5'-no traducida (UTR); además, este gen presenta *splicing* alternativo en la región 5'-UTR, produciendo al menos tres isoformas que codifican una proteína de 577 aminoácidos.³⁹ Esta proteína ha sido detectada en el humor acuoso de varias especies, incluyendo el humano. Se han reportado variantes del gen OPTN en el 16% de las familias con glaucoma de ángulo abierto.⁴⁰ Sin embargo, muchos investigadores han encontrado que las variantes del gen OPTN no son comunes entre los casos de GPAA y GTN.⁴¹ De las mutaciones en el gen de OPTN estudiadas a la fecha, la variante E50K, aunque rara, parece ser la más comúnmente asociada con glaucoma de ángulo abierto, particularmente con el tipo de normal tensión.²⁸ Se ha reportado que los pacientes con GTN que tienen la mutación E50K presentan una forma más severa de glaucoma y un inicio de la enfermedad en una edad menor comparado con pacientes GTN sin la mutación.⁴¹ Entre las variantes de OPTN asociadas con un mayor riesgo al glaucoma se encuentran tres: Thr34Thr, Glu163Glu y 553-5C. Además, debemos mencionar que existen variantes de OPTN específicas que han sido asociadas con una PIO alta en glaucoma en población hindú.⁴² Hasta el momento, el polimorfismo más común de OPTN asociado con la susceptibilidad a la forma GTN en una población asiática es Met98Lys, pero aún es controversial y es necesario que se analice en otras poblaciones.⁴³

La proteína OPTN tiene diferentes funciones celulares según su interacción con una gran variedad de proteínas como Tab8, huntintina, Miosina VI, RIP, factor de transcripción IIIA, TBK, etcétera. Con base en su interacción con la Miosina VI, su función se ha propuesto en el transporte vesicular entre el aparato de

Golgi y la membrana plasmática.⁴⁴ La sobreexpresión de OPTN protege a las células de la muerte celular inducida por H₂O₂, inhibiendo la liberación del citocromo C de las mitocondrias. La mutación más común en el gen OPTN es E50K, que induce la muerte de las CGR debido a TNF- α .⁴⁵ Recientemente se ha demostrado que OPTN regula negativamente la activación de NFkB inducida por TNF- α , aunque los mecanismos exactos por los que estas citocinas activan la expresión génica de OPTN son todavía desconocidos.⁴⁶

Gen de WDR36

El gen de WDR36 contiene 23 exones que codifican para una proteína de 951 aminoácidos; la proteína se ha encontrado en varias estructuras intraoculares y en diferentes órganos como el corazón, el hígado y los riñones.⁴⁷ La prevalencia de variaciones en la secuencia se ha estimado entre 1.6 y 17% en pacientes con GPAA; actualmente se ha encontrado poca evidencia en la asociación entre las variantes WDR36 y GPAA, comparada con controles.^{48,49}

En el pez cebra se estudió la función de WDR36 y se encontró que la pérdida de la función del gen resulta en niveles bajos de 18s rRNA y dismorfologías oculares; esto sugiere que el gen es necesario para la biogénesis de los ribosomas y conduce a la activación de p53.⁵⁰

Gen citocromo P450 familia 1B1

El gen citocromo P450 de la familia 1B1 (CYP1B1) está localizado en el locus GLC3A; contiene 3 exones, que codifica para una proteína de 543 aminoácidos.⁵¹ En 1998, Stoilov y su grupo identificaron a CYP1B1 como un gen candidato principalmente para el GPC, pero también ha sido implicado en GPAAJ y GPAA de inicio en el adulto en varios grupos étnicos en el mundo.⁵² Vincent y colaboradores, en el 2002, demostraron que pacientes que portan las mutaciones Gly399Val de MYOC y Arg368His de CYP1B1 fueron afectados con glaucoma juvenil, mientras que los que tienen sólo la mutación de MYOC presentan GPAA de inicio en el adulto, lo que sugiere que la mutación CYP1B1 puede ser la causa de un fenotipo leve o un polimorfismo funcional, o puede modificar la expresión de MYOC. Estas observaciones sugieren que GPC y GPAAJ podrían ser variantes alélicas, al menos en algunos casos.⁵³

Aunque la función del gen CYP1B1 no está completamente dilucidada, se sugiere que está involucrado en el metabolismo de los esteroides retinol, araquidonato, etcétera, y contribuye a la regulación de la PIO.⁵⁴

Gen neurotrofina-4

El gen de la neurotrofina-4 (NTF-4) está localizado en el cromosoma 19q13.33 del locus GLC10. Está compuesto de dos exones y codifica para una proteína de 210 aminoácidos.⁵⁵ Altos niveles de la proteína se han encontrado en próstata, y bajos niveles en timo, placenta y músculo esquelético.⁵⁶

En 2009, Passuto y su grupo identificaron el gen NTF-4 como un gen asociado con GPAA, al reportar siete mutaciones heterocigotas en una población europea.⁵⁷ Sin embargo, el papel de NTF-4 en el GPAA permanece controversial. Nuevas mutaciones en este gen han sido asociadas a GPAA en Singapur. Sin embargo, la falta de asociación de estas mutaciones con GPAA también se ha reportado en cohortes de poblaciones caucásicas de los Estados Unidos y en la India.⁵⁸

La proteína NTF-4 es un miembro de la familia de las neurotrofinas asociada con la supervivencia de las neuronas a través de la fosforilación de los receptores tirosin cinasa B receptor (TrkB).⁵⁹ Por otra parte, el gen NTF4 se traduce como una pre-pro-neurotrofina y es escindida para liberar la proteína activa, que actúa en solución como un homodímero no covalente activando la fosforilación de TrkB, y así transfiere sus efectos tróficos a las neuronas.⁶⁰

Estudios de asociación del genoma

Los estudios de asociación del genoma representan un procedimiento eficiente para el mapeo de genes en cohortes grandes usando marcadores de alta densidad similares a los polimorfismos de nucleótidos sencillos (SNP) en plataformas de microarreglos.⁶¹ Con este procedimiento se han identificado varios loci asociados con diferentes enfermedades complejas como la diabetes mellitus, artritis reumatoide, etcétera.

En glaucoma, el primer estudio realizado con este procedimiento fue el de Thorleifsson y colaboradores, en 2007, identificando dos SNP (rs1048661 y rs3825942) en el gen de la proteína¹ similar a lisil oxidasa (LOXL1) localizada en el cromosoma 15q22, el cual fue asociado sólo en pacientes con glaucoma pseudoexfoliación (GPS).⁶² Posteriormente, en el 2009, Nakano y su grupo realizaron otro estudio en una población japonesa, donde demuestran una asociación significativa de seis SNP localizados en tres diferentes loci, cromosoma 1 (ZP4; gen de la glicoproteína 4 de la zona pelúcida), cromosoma 10 (PLXDC2; gen de la proteína relacionada al marcador 7 tumor endotelial) y cromosoma 12 (DKFZp762A217; gen de la proteína que contiene repetidos transmembranales y tetratricopéptidos).⁶³ Por otro lado, en el año 2010, Fan

y su equipo describieron una asociación de los genes del factor de necrosis tumoral y de la proteína p53 tumoral en pacientes chinos con GPAA en el adulto.⁶⁴ En 2011, Wiggs y sus compañeros confirmaron que los genes de las caveolinas CAV1/CAV2 están relacionados con GPAA en una población caucásica de EUA.⁶⁵ De la misma manera, en el año 2012, en una población japonesa, Osman y colaboradores determinaron que los loci 9p21 y 14q23 son de susceptibilidad para glaucoma.⁶⁶ Recientemente, en 2013 y 2014, se realizaron estudios donde se encontró que el loci GLCCI1/ICA1 y el gen FAM125B están relacionados con la PIO, un factor de riesgo para glaucoma.^{67,68} Por lo tanto, el estudio a gran escala a través de los estudios de asociación es importante para la identificación de nuevos actores moleculares.

Comentario

El glaucoma es un problema de salud a nivel mundial, siendo una enfermedad compleja que se presenta con mayor frecuencia en la cuarta y quinta décadas de la vida, por lo que es necesario en México iniciar con estudios del subtipo de glaucoma más común y con los genes principales para conocer la estructura genética en nuestra población. Estamos en un punto importante en la investigación genética, donde múltiples tecnologías se están utilizando para revelar los mecanismos hereditarios de personas sanas y enfermas. Estos genes relacionados a glaucoma nos guiarán al desarrollo de diagnósticos más efectivos y mejores opciones de tratamiento para los pacientes con esta enfermedad.

Bibliografía

1. Fan BJ, Wiggs JL. Glaucoma: genes, phenotypes, and new directions for therapy. *J Clin Invest*. 2010; 120 (9): 3064-3072.
2. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011; 377: 1367-1377.
3. Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J Exp Med*. 2010; 221: 1-10.
4. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH et al. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009; 360 (11): 1113-1124.
5. Ramakrishnan R, Khurana M. Surgical management of glaucoma: an Indian perspective. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59 (Suppl): S118-122.
6. Rose R, Karthikeyan M, Anandan B et al. Myocilin mutation among primary open angle glaucoma patients of Kanyakumari district, South India. *Mol Vis*. 2007; 13: 497-503.
7. López-López G, Gastélum-Guerrero J. Prevalencia de glaucoma primario en la coordinación universitaria del Hospital Civil de Culiacán en el periodo 2003-2005. *Bol Med UAS*. 2006; 12 (2): 12-15.

8. Gilbert-Lucido ME, García-Huerta M, Ruiz-Quintero N et al. Estudio epidemiológico de glaucoma en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol*. 2010; 84 (2): 86-90.
9. Voleti VB, Hubschman JP. Age-related eye disease. *Maturitas*. 2013; 75 (1): 29-33.
10. Klein R, Klein BE. The prevalence of age-related eye diseases and visual impairment in aging: current estimates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54 (14): 5-13.
11. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T et al. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 1978; 85: 28-34.
12. Goel M, Picciani RG, Lee RK et al. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J*. 2010; 3 (4): 52-59.
13. Sharts-Hopko NC, Glynn-Milley C. Primary open-angle glaucoma. *Am J Nurs*. 2009; 109 (2): 40-47.
14. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116: 1640-1645.
15. Fan BJ, Wang DY, Lam DS et al. Gene mapping for primary open angle glaucoma. *Clin Biochem*. 2006; 39 (3): 249-258.
16. Rao KN, Nagireddy S, Chakrabarti S. Complex genetic mechanisms in glaucoma: an overview. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59 (Suppl): S31-42.
17. Gadia R, Sihota R, Dada T et al. Current profile of secondary glaucomas. *Indian J Ophthalmol*. 2008; 56 (4): 285-289.
18. Khan AO. Genetics of primary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011; 22 (5): 347-355.
19. Challa P. Genetics of adult glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2011; 51 (3): 37-51.
20. Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review. *Exp Eye Res*. 2009; 88: 837-844.
21. Shields MB. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol*. 2008; 19 (2): 85-88.
22. Soliman Mahdy MA. Gene therapy in glaucoma-part I: Basic mechanisms and molecular genetics. *Oman J Ophthalmol*. 2010; 3 (1): 2-6.
23. Challa P. Glaucoma genetics. *Int Ophthalmol Clin*. 2008; 48 (4): 73-94.
24. Ray K, Mookherjee S. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: current concepts. *J Genet*. 2009; 88: 451-467.
25. Liu Y, Allingham RR. Molecular genetics in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011; 93: 331-339.
26. Qu X, Zhou X, Zhou K et al. New mutation in the MYOC gene and its association with primary open-angle glaucoma in a Chinese family. *Mol Biol Rep*. 2010; 37: 255-261.
27. Mengkegale M, Fuse N, Miyazawa A et al. Presence of myocilin sequence variants in Japanese patients with open-angle glaucoma. *Mol Vis*. 2008; 14: 413-417.
28. Xiao Z, Meng Q, Tsai JC et al. A novel optineurin genetic mutation associated with open-angle glaucoma in a chinese family. *Mol Vis*. 2009; 15: 1649-1654.
29. Miyazawa A, Fuse N, Mengkegale M et al. Association between primary open-angle glaucoma and WDR36 DNA sequence variants in Japanese. *Mol Vis*. 2007; 13: 1912-1919.
30. Burdon KP, Hewitt AW, Mackey DA et al. Tag SNPs detect association of the CYP1B1 gene with primary open angle glaucoma. *Mol Vis*. 2010; 16: 2286-2293.
31. Vithana EN, Nongpiur ME, Venkataraman D et al. Identification of a novel mutation in the NTF4 gene that causes primary open-angle glaucoma in a Chinese population. *Mol Vis*. 2010; 16: 1640-1645.
32. Chen LJ, Ng TK, Fan AH et al. Evaluation of NTF-4 as a causative gene for primary open-angle glaucoma. *Mol Vis*. 2012; 18: 1763-1772.
33. Ricard CS, Tamm ER. Focus on molecules: myocilin/TIGR. *Exp Eye Res*. 2005; 81 (5): 501-502.
34. Tomarev SI, Nakaya N. Olfactomedin domain-containing proteins: possible mechanisms of action and functions in normal development and pathology. *Mol Neurobiol*. 2009; 40(2): 122-138.
35. Kanagavalli J, Pandaranayaka E, Krishnadas SR et al. A review of genetic and structural understanding of the role of myocilin in primary open angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2004; 52 (4): 271-280.
36. Xie X, Zhou X, Qu X et al. Two novel myocilin mutations in a Chinese family with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis*. 2008; 14: 1666-1672.
37. Menaa F, Braghini CA, Vasconcellos JP et al. Keeping an eye on myocilin: a complex molecule associated with primary open-angle glaucoma susceptibility. *Molecules*. 2011; 16: 5402-5421.
38. López-Martínez F, López-Garrido MP, Sánchez-Sánchez F et al. Role of MYOC and OPTN sequence variations in Spanish patients with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis*. 2007; 13: 862-872.
39. Chalasani ML, Balasubramanian D, Swarup G. Focus on molecules: optineurin. *Exp Eye Res*. 2008; 87 (1): 1-2.
40. Chalasani ML, Swarup G, Balasubramanian D. Optineurin and its mutants: molecules associated with some forms of glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2009; 42: 176-184.
41. Park BC, Tibudan M, Samaraweera M et al. Interaction between two glaucoma genes, optineurin and myocilin. *Genes Cells*. 2007; 12 (8): 969-979.
42. Sriprya S, Nirmaladevi J, George R et al. OPTN gene: profile of patients with glaucoma from India. *Mol Vis*. 2006; 12: 816-820.
43. Fuse N, Takahashi K, Akiyama H et al. Molecular genetic analysis of optineurin gene for primary open-angle and normal tension glaucoma in the Japanese population. *J Glaucoma*. 2004; 13: 299-303.
44. Chalasani ML, Balasubramanian D, Swarup G. Focus on molecules: Optineurin. *Exp Eye Res*. 2008; 87 (1): 1-2.
45. Chalasani ML, Radha V, Gupta V et al. A glaucoma-associated mutant of optineurin selectively induces death

- of retinal ganglion cells which is inhibited by antioxidants. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 1607-1614.
46. Sudhakar C, Nagabhushana A, Jain N et al. NF-kappaB mediates tumor necrosis factor alpha-induced expression of optineurin, a negative regulator of NF-kappaB. *PLoS One.* 2009; 4: e5114.
 47. Hauser MA, Allingham RR, Linkroum K et al. Distribution of WDR36 DNasequence variants in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47 (6): 2542-2546.
 48. Fan BJ, Wang DY, Cheng CY et al. Different WDR36 mutation pattern IN Chinese patients with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis.* 2009; 15: 646-653.
 49. Hewitt AW, Dimasi DP, Mackey DA et al. A glaucoma case-control study of the WDR36 gen D658G sequence variant. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142 (2): 324-325.
 50. Skarie JM, Link BA. The primary open-angle glaucoma gene WDR36 functions in ribosomal RNA processing and interacts with the p53 stress-response pathway. *Hum Mol Genet.* 2008; 17: 2474-2485.
 51. Messina-Baas OM, González-Huerta LM, Chima-Galán C et al. Molecular analysis of the CYP1B1 gene: identification of novel truncating mutations in patients with primary congenital glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2007; 39 (1): 17-23.
 52. Stoilov I, Akarsu AN, Alozie I et al. Sequence analysis and homology modeling suggest that primary congenital glaucoma on 2p21 results from mutation disrupting either the hinge region or the conserved core structure of cytochrome P450 1B1. *Am J Hum Genet.* 1998; 62 (3): 573-584.
 53. Vincent AL, Billingsley G, Buys Y et al. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 448-460.
 54. Vasiliou V, Gonzalez FJ. Role of CYP1B1 in glaucoma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008; 48: 333-350.
 55. Ip NY, Ibañez CF, Nye SH et al. Mammalian neurotrophin-4: Structure, chromosomal localization, tissue distribution, and receptor specificity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89 (7): 3060-3064.
 56. Liu Y, Liu W, Crooks K et al. No evidence of association of heterozygous NTF-4 mutations in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Hum Genet.* 2010; 86: 498-499.
 57. Pasutto F, Matsumoto T, Mardin ChY 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.
 58. Rao KN, Kaur I, Parikh RS et al. Variations in NTF-4, VAV2, and VAV3 genes are not involved with primary open angle and primary angle closure glaucomas in an Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51 (10): 4937-4941.
 59. Cheng L, Sapieha P, Kittlerova P et al. TrkB gene transfer protects retinal ganglion cells from axotomy-induced death *in vivo*. *J Neurosci.* 2002; 22: 3977-3986.
 60. Berkemeier LR, Winslow JW, Kaplan DR et al. Neurotrophin-5: a novel neurotrophic factor that activates trk and trkB. *Neuron.* 1991; 7: 857-866.
 61. Burdon KP. Genome-wide association studies in the hunt for genes causing primary open-angle glaucoma: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012; 40 (4): 358-363.
 62. Thorleifsson G, Magnuson KP, Sulem P et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science.* 2007; 317: 1397-1400.
 63. Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T et al. Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a Japanese population. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 12838-12842.
 64. Fan BJ, Liu K, Wang DY et al. Association of polymorphisms of tumor necrosis factor and tumor protein p53 with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51: 4110-4116.
 65. Wiggs JL, Kang JH, Yaspan BL et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma in Caucasians from the USA. *Hum Mol Genet.* 2011; 20 (23): 4707-4713.
 66. Osman W, Low SK, Takahashi A et al. A genome-wide association study in the Japanese population confirms 9p21 and 14q23 as susceptibility loci for primary open angle glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2012; 21 (12): 2836-2842.
 67. Blue Mountains Eye Study (BMES), Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2). Genome-wide association study of intraocular pressure identifies the GLCCI1/ICA1 region as a glaucoma susceptibility locus. *Hum Mol Genet.* 2013; 22 (22): 4653-4660.
 68. Nag A, Venturini C, Small KS et al. A genome-wide association study of intra-ocular pressure suggests a novel association in the gene FAM125B in the TwinsUK cohort. *Hum Mol Genet.* 2014; 23 (12): 3343-3348.