

(173)

Podłoże genetyczne pierwotnej jaskry otwartego kąta

Genetic ground of primary open angle glaucoma

Maciej R. Krawczyński

Z Pracowni Poradnictwa Genetycznego w Chorobach Narządu Wzroku Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska

Summary: Among basic risk factors for primary open-angle glaucoma (POAG), the leading place takes positive family history. It is generally accepted that this type of glaucoma presents multifactorial determination, however pedigrees that follow autosomal dominant way of inheritance are also described. Genetic studies made by linkage analysis enabled to map six loci, linked to development of primary open-angle glaucoma: GLC1A – in 1q21-q31 region, GLC1B – in 2cen-q13 region, GLC1C – in 3q14-q24 region, GLC1D – in 8q23 region, GLC1E – in 10p15-p14 region and GLC1F – in 7q35-q36 region. During last years, in GLC1A locus the TIGR gene that codes for myocilin was cloned and in GLC1E locus the OPTN gene that codes for optineurin was cloned. It was also proved that their mutations are responsible for development of several forms of POAG. Simultaneously it was shown that there are some additional modifier genes, such as CYP1B1 gene, mapped in 2p22-p21 region and coding one of the cytochrome P450 polypeptide, what indicates a possibility of digenic inheritance of POAG.

Słowa kluczowe: jaskra pierwotna otwartego kąta, genetyka, miocylina, optineuryna.

Key words: primary open angle glaucoma, genetics, myocilin, optineurin.

Wprowadzenie

Biorąc do ręki jakiegokolwiek opracowanie dotyczące jaskry, wśród podstawowych czynników ryzyka rozwoju jaskry pierwotnej otwartego kąta (JPOK) zawsze znajdziemy obciążenie wywiadu rodzinnego występowaniem tej choroby. Fakt ten, znany od wielu lat, potwierdza istotny udział czynników genetycznych w etiologii i patogenezie JPOK, choć do niedawna konkretne mechanizmy przyczynowe nie były znane. Powszechnie przyjmuje się też, że ten typ jaskry uwarunkowany jest wieloczynnikowo, z udziałem czynników zarówno genetycznych, jak i środowiskowych. Opisywano jednak liczne rodziny wykazujące dziedziczenie JPOK zgodne z autosomalnym dominującym trybem dziedziczenia, co sugeruje, przynajmniej w niektórych rodzinach, prosty jednogenowy mechanizm warunkujący rozwój JPOK. Zazwyczaj jednak obserwuje się bardzo niską penetrację choroby w rodzinach nią dotkniętych, co wraz z częstością występowania JPOK i badaniami na bliźniętach sugeruje złożony model dziedziczenia (wg 11 i 26). Dopiero jednak od kilku lat czynione są systematyczne postępy w identyfikacji genetycznych czynników predysponujących do rozwoju JPOK.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat podłoża genetycznego JPOK oraz poznanych dotąd genów warunkujących wysoką podatność na rozwój tej choroby.

Identyfikacja loci predysponujących do JPOK

Podstawowy sposób identyfikacji *loci* genowych odpowiedzialnych za występowanie chorób uwarunkowanych genetycznie sta-

nowi metoda genetycznej analizy sprzężeń pomiędzy występowaniem choroby a dziedziczeniem konkretnych markerów genetycznych o znanej lokalizacji.

Badając dużą rodzinę, w której 22 osoby chorowały na młodzieńczą JPOK, dziedziczącą się w sposób autosomalny dominujący, wykonano pierwsze udane analizy sprzężeń w odniesieniu do tej postaci jaskry. W 1993 roku Sheffield i wsp. (16) wykazali ścisłe sprzężenie choroby ze środkową częścią ramienia długiego chromosomu pary 1. – w regionie 1q21-q31. Wyniki te zostały wkrótce potwierdzone przez innych autorów, również dla JPOK o późnym początku, a lokalizacja pierwszego *locus* JPOK, określonego mianem **GLC1A**, została wkrótce zawężona do regionu 1q23-q25 (12), choć jednocześnie wielu autorów wykluczyło u części pacjentów możliwość sprzężenia JPOK z powyższym regionem (wg 11). W 1997 roku Stone i wsp. (19) w rodzinach wykazujących sprzężenie z regionem 1q23-q25 przeprowadzili badania przesiewowe w kierunku obecności mutacji w genach – kandydatach, co pozwoliło zidentyfikować gen TIGR i potwierdzić udział jego mutacji w patogenezie JPOK (patrz dalej), określając jednocześnie jego dokładną lokalizację jako 1q24.3-q25.2.

W 1996 roku Stoilova i wsp. (18) opisali rodziny, w których wykazali sprzężenie JPOK z przycentromerowym regionem ramion długich chromosomu pary 2. W ten sposób zidentyfikowano drugie *locus* dla JPOK, które określono mianem **GLC1B**, a zlokalizowano w regionie 2cen-q13. Opisanie rodziny pochodziły wyłącznie z Wielkiej Brytanii i charakteryzowały się występowaniem niskiego lub umiarkowanego ciśnienia śródgałkowego, początkiem choroby

w piątej dekadzie życia i dobrą reakcją na leczenie farmakologiczne. Jednocześnie w ośmiu innych rodzinach o podobnym lub różnym obrazie klinicznym wykluczono sprzężenie z powyższym *locus*, sugerując dalszą heterogenność genetyczną JPOK o późnym początku (18). Do dnia dzisiejszego nie udało się też zidentyfikować w powyższym regionie konkretnego genu, którego mutacje odpowiadałyby za rozwój tej postaci JPOK.

Kolejny *locus* JPOK zidentyfikowano w 1997 roku (27), nadając mu nazwę **GLC1C** i mapując je w środkowej części ramion długich chromosomu pary 3., w regionie 3q21-q24. Sprzężenie takie wykazano w jednej dużej rodzinie w stanie Oregon w USA (27), a później u kilkunastu greckich rodzin, charakteryzujących się występowaniem JPOK o późnym początku i dziedziczeniu autosomalnym dominującym (7). Sugeruje się, że genem – kandydatem zmapowanym w tym regionie może być gen kodujący metaloendopeptydazę błonową, która ulega ekspresji w wielu typach komórek i może uczestniczyć w regulacji ciśnienia śródgałkowego (27). Nie zidentyfikowano jednak dotąd mutacji występujących w obrębie tego genu u pacjentów z JPOK.

W 1998 roku kolejne badania sprzężeń przeprowadzone na czteropokoleniowej rodzinie z JPOK o późnym początku (rozpoznanie stawiane po 50. roku życia) wykazały sprzężenie z ramionami długimi chromosomu pary 8. – w regionie 8q23. Pozwoliło to na identyfikację kolejnego *locus*, określanego mianem **GLC1D**. Obraz kliniczny choroby w tej rodzinie był zmienny, z początkiem zmian w polu widzenia w wieku średnim, początkowo łagodnym przebiegiem i szybszą progresją zmian w wieku podeszłym (22).

Piątę z kolei *locus* dla JPOK, określane mianem **GLC1E**, zostało zidentyfikowane przez ten sam zespół badawczy (15) na podstawie badań sprzężeń w obrębie jednej, dużej rodziny brytyjskiej. Wśród jej 39 członków zidentyfikowano 16 chorych osób. GLC1E zlokalizowano na ramionach krótkich chromosomu pary 10., w regionie 10p15-p14. Wśród wielu genów zmapowanych w tym regionie oczywistym kandydatem stał się gen optineuryny, ulegający ekspresji w strukturach oka, a także w wielu innych tkankach. W 2002 roku wykazano obecność jego mutacji u wielu pacjentów z JPOK, potwierdzając tym samym jego rolę patogenetyczną (14) (patrz dalej).

Ostatnim poznanym dotąd *locus* JPOK jest zidentyfikowane w 1999 roku *locus* **GLC1F**, zmapowane w dystalnej części długiego ramienia chromosomu pary 7., w regionie 7q35-q36. Identyfikacja tego *locus* nastąpiła w trakcie analizy sprzężeń u 10 członków czteropokoleniowej rodziny z JPOK o późnym początku, dziedziczącą się w sposób autosomalny dominujący (28). Jak dotąd nie zidentyfikowano jednak konkretnego genu, którego mutacje odpowiadałyby za ten typ JPOK.

Geny o potwierdzonej roli etiopatogenetycznej

Gen TIGR (miocylina)

Jak wspomniano powyżej, pierwszym poznanym genem o potwierdzonym udziale w etiopatogenezie JPOK był sklonowany w 1997 roku gen TIGR (ang. Trabecular meshwork Induced Glucocorticoid Response). Gen ten, położony na chromosomie pary 1. w regionie 1q24.3-q25.2, odpowiada *locus* GLC1A (patrz wyżej). Angielska nazwa genu wywodzi się z sugestii, że jego produkt białkowy odpowiada za indukowaną przez glikokortykoidy reakcję siateczki beleczkowania, powodującą wzrost ciśnienia śródgałkowego (19). Późniejsze badania (17) wykazały, że ekspresja genu TIGR

w komórkach siateczki beleczkowania ulega nasileniu pod wpływem glikokortykoidów, powodując utrudnienia w odpływie cieczy wodnistej. Tym samym gen TIGR zakwalifikowano do grupy genów uczestniczących w opóźnionej, wtórnej reakcji na glikokortykoidy. Do grupy tej zalicza się geny kodujące m. in. optimedynę (21), inhibitor proteazy serynowej, syntazę prostaglandyny D2 oraz specyficzne czynniki neuroprotektynowe i antyangiogenne (10), uznane za potencjalne geny kandydujące do roli patogenetycznej w JPOK.

Gen TIGR składa się z trzech eksonów i koduje białko o masie cząsteczkowej ponad 55 kD, zbudowane z 497 aminokwasów. Produkt białkowy genu został scharakteryzowany w 1998 roku i otrzymał nazwę miocyliny (13) (stąd stosowana niekiedy nazwa genu MYOC). Dwa główne elementy miocyliny to tzw. domena miozynopodobna oraz domena olfaktomedynopodobna. Białko to ulega ekspresji niemal we wszystkich narządach ludzkiego organizmu. Obecność transkryptu stwierdzono nie tylko w licznych strukturach oka, ale i w sercu, żołądku, tarczycy, tchawicy, szpiku kostnym, grasicy, prostaty, jelitach, a na niższym poziomie również w innych narządach. Nie odnotowano ekspresji genu TIGR jedynie w mózgu, łożysku, wątrobie, nerkach, śledzionie i leukocytach (5). Szczególnie nasiloną ekspresją obserwowana jest w różnych typach mięśni, w tym w mięśniach rzęskowych, zwieraczy żrenicy, mięśniach szkieletowych i sercu, co sugeruje, że mechanizm patogenetyczny mutacji genu TIGR może być również związany z zaburzeniami czynnościowymi mięśnia rzęskowego (19).

Bardzo liczne badania molekularne poszukujące mutacji genu TIGR w różnych grupach pacjentów wykazały, że występują one u 3-8% pacjentów z JPOK, zarówno młodzieńczą, jak i o późnym początku (np. 1,4,6,23,29), odsetek ten zaś wzrasta nawet do 22% (4), jeśli badania dotyczą wyłącznie pacjentów z rodzinie powtarzającą się JPOK. Do tej pory opisano kilkanaście mutacji genu TIGR. Większość z nich zlokalizowanych jest w eksonie 3. genu i występują one w obrębie domeny olfaktomedynopodobnej, która wydaje się „gorącym regionem” występowania mutacji (1,4,6). Zdecydowana większość opisanych mutacji prowadzi do rozwoju JPOK w układzie heterozygotycznym (dziedziczenie autosomalne dominujące), choć niektóre tylko w układzie homozygotycznym (dziedziczenie autosomalne recesywne) (29).

Gen OPTN (optineuryna)

Kolejnym genem o potwierdzonej roli przyczynowej w rozwoju JPOK jest odpowiadający *locus* GLC1E gen optineuryny, położony w regionie 10p15-p14.

Gen ten sklonowany został po raz pierwszy w 1998 roku, lecz wówczas nazwano go FIP2 i opisano jako gen uczestniczący w programowaniu śmierci komórki regulowanej przez czynnik martwicy guza TNF-alfa. W tych samych badaniach zidentyfikowano ekspresję genu FIP2 w obrębie serca, mózgu, łożyska, wątroby, mięśni szkieletowych, nerek i trzustki (8).

Dopiero w 2002 roku Rezaie i wsp. (14) wykazali, że gen ten, nazwany już genem optineuryny, ulega również ekspresji w ludzkiej siateczce beleczkowania, bezbarwnikowym nabłonku ciała rzęskowego, siatkówce, a także w mózgu, nadnerczach, wątrobie oraz limfocytach i fibroblastach. Obecność optineuryny stwierdzono również w cieczy wodnistej, co sugeruje, że jest ona białkiem ulegającym sekrecji. W tej samej pracy powyżsi autorzy opisali cztery różne mutacje optineuryny, występujące łącznie u około 17% pacjentów z JPOK, zwłaszcza w postaciach o późnym początku oraz z normalnym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (14). Co ciekawe, do tej pory

brak innych doniesień potwierdzających tak znaczny udział mutacji optineuryny w etiopatogenezie JPOK. W badaniach japońskich (20) nie wykryto ani jednego przypadku mutacji tego genu u 148 pacjentów z jaskrą normalnego ciśnienia i u 165 pacjentów z JPOK o późnym początku.

Inne geny

Inne geny uczestniczące w etiopatogenezie JPOK nie są odpowiedzialne jedynie za rozwój tej choroby, lecz znane są przede wszystkim jako powodujące inne jednostki chorobowe.

Pierwszy z nich – gen **OPA1** – zlokalizowany jest na ramionach długich chromosomu pary 3., w regionie 3q28-q29. Znany jest on przede wszystkim jako gen przyczynowy zaniku nerwów wzrokowych typu Kjera, dziedziczonego w sposób autosomalny dominujący. Ostatnio jednak, w związku z podobieństwem neuropatii nerwu wzrokowego w przebiegu zaniku nerwów wzrokowych Kjera i jaskry normalnego ciśnienia, wysunięto hipotezę, że gen ten może być idealnym kandydatem na gen przyczynowy jaskry normalnego ciśnienia. W trakcie badań prowadzonych na dwóch grupach pacjentów cierpiących na jaskrę normalnego ciśnienia (83-osobowej i 80-osobowej) wykazano silny związek występowania tej postaci jaskry z obecnością dwóch jednonukleotydowych polimorfizmów w obrębie intronu 8. genu OPA1: +4C/T i +32T/C (2). W świetle tych danych, wydaje się, że polimorfizmy wewnątrzintrowne genu, którego mutacje powodują dziedziczny zanik nerwów wzrokowych, są wystarczające do powodowania jaskrowej neuropatii nerwu wzrokowego, nawet przy prawidłowym ciśnieniu śródgałkowym.

Co ciekawe, nie stwierdzono jednak istotnego związku tego podwójnego polimorfizmu z rozwojem JPOK z wysokim ciśnieniem śródgałkowym (3), co sugeruje fundamentalne różnice etiopatogenetyczne pomiędzy tymi dwiema postaciami jaskry.

Kolejnym genem, znanym przede wszystkim z tego, że jego mutacje powodują zespół paznokciowo-rzępkowy, jest gen **LMX1B** zmapowany na długich ramionach chromosomu pary 9., w regionie 9q34.1. Najpierw w 1997 roku Lichter i wsp. (9) wykazali częste współwystępowanie JPOK z zespołem paznokciowo-rzępkowym. Rok później Vollrath i wsp. (25) opisali mutacje w obrębie genu LMX1B prowadzące do utraty jego funkcji i powodujące zarówno zespół paznokciowo-rzępkowy, jak i JPOK. Uznaje się, że JPOK współwystępująca z powyższym zespołem jest cechą plejotropową, wynikającą z wielokierunkowego działania genu, jednak brak dotąd konkretnych wyjaśnień mechanizmu patogenetycznego.

Ostatnim wreszcie genem wymagającym omówienia, a znanym do niedawna jedynie z tego, że jego mutacje powodują dziedziczną w sposób autosomalny recesywny pierwotną jaskrę wrodzoną lub anomalię Petersa (wg 11), jest gen **CYP1B1**. Gen ten zmapowany jest na ramionach krótkich chromosomu 2., w regionie 2p22-p21, koduje zaś jeden z polipeptydów układu cytochromu P450. W 2002 roku Vincent i wsp. (24), badając dużą, kanadyjską rodzinę z licznymi przypadkami JPOK o różnicowanym wieku wystąpienia pierwszych objawów i autosomalnym dominującym trybie dziedziczenia, u wszystkich chorych wykryli mutację przyczynową genu TIGR, u tych zaś członków rodziny, u których obserwowano młodzieńczą JPOK – współwystępującą z nią mutację w obrębie eksonu 3. genu CYP1B. Średni wiek wystąpienia objawów JPOK u pacjentów z oboma mutacjami wynosił 27 lat (od 23 do 38 lat), u pacjentów zaś mających jedynie mutację genu TIGR – 51 lat (od 48 do 64 lat). Wydaje się więc, że powyższa rodzina wskazuje na silne działanie

mutacji genu CYP1B jako modyfikatora ekspresji genu TIGR, a tym samym przebiegu klinicznego JPOK, stanowiąc zarazem pierwszy opisany dotąd przykład dwugenowego dziedziczenia jaskry.

Podsumowanie

Wydaje się, że wszystkie poczynione w ostatnich latach postępy w zrozumieniu podłoża genetycznego JPOK wskazują na znaczną heterogenność tej choroby, nawet w rodzinach wykazujących prosty, autosomalny dominujący tryb dziedziczenia. Wydaje się też, że różne postaci JPOK, takie jak jaskra młodzieńcza, jaskra o późnym początku czy jaskra normalnego ciśnienia wykazują znaczne różnice etiopatogenetyczne. Nadal też istnieją przynajmniej 4 *loci* bez znanych genów, których mutacje powodowałyby rozwój JPOK. Zarazem identyfikowane są nowe geny, położone w innych *loci*, kandydujące do miana genów przyczynowych lub predysponujących do JPOK. Można też stwierdzić, że JPOK, uznawana do niedawna za chorobę wieloczynnikową, w wielu przypadkach okazać się może cechą autosomalną dominującą o niepełnej penetracji, cechą autosomalną recesywną z wysoką częstością występowania zdrowych heterozygotycznych nosicieli bądź cechą dziedziczną w sposób dwugenowy lub najwyżej oligogenowy.

PIŚMIENNICTWO: 1. Alward W. L. M., Fingert J. H., Coote M. A., Johnson A. T., Lerner S. F., Junqua D., Durcan F. J., McCartney P. J., Mackey D. A., Sheffield V. C., Stone E. M.: *Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (GLC1A)*. New Engl. J. Med., 1998, 338 (15), 1022-1027. 2. Aung T., Ocaka L., Ebenezer N. D., Morris A. G., Krawczak M., Thielson D. L., Alexander C., Votruba M., Brice G., Child A. H., Francis P. J., Hitchings R. A., Lehmann O. J., Bhattacharya S. S.: *A major marker for normal tension glaucoma: association with polymorphisms in the OPA1 gene*. Hum. Genet., 2002, 110, 52-56. 3. Aung T., Ocaka L., Ebenezer N. D., Morris A. G., Brice G., Child A. H., Hitchings R. A., Lehmann O. J., Bhattacharya S. S.: *Investigating the association between the OPA1 polymorphism and glaucoma: comparison between normal tension and high tension primary open angle glaucoma*. Hum. Genet., 2002, 110, 513-514. 4. Faucher M., Ancil J. -L., Rodrigue M. -A., Duchesne A., Bergeron D., Blondeau P., Cote G., Dubois S., Bergeron J., Arseneault R., The Quebec Global Network, Morissette J., Raymond V.: *Founder TIGR/myocilin mutations for glaucoma in the Quebec population*. Hum. Mol. Genet., 2002, 11 (18), 2077-2090. 5. Fingert J. H., Ying L., Swiderski R. E., Nystuen A. M., Arbour N. C., Alward W. L. M., Sheffield V. C., Stone E. M.: *Characterization and comparison of the human and mouse GLC1A glaucoma genes*. Genome Res., 1998, 8, 377-384. 6. Fingert J. H., Heon E., Liebmann J. M., Yamamoto T., Craig J. E., Rait J., Kawase K., Hoh S. T., Buys Y. M., Dickinson J., Hockey R. R., Williams-Lyn D., Trope G., Kitazawa Y., Ritch R., Mackey D. A., Alward W. L., Sheffield V. C., Stone E. M.: *Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations*. Hum. Mol. Genet., 1999, 8 (5), 899-905. 7. Kitsos G., Eiberg H., Economou-Petersen E., Wirtz M. K., Kramer P. L., Aspiotis M., Tommerup N., Petersen M. B., Psilas K.: *Genetic linkage of autosomal dominant primary open angle glaucoma to chromosome 3q in a Greek pedigree*. Europ. J. Hum. Genet., 2001, 9, 452-457. 8. Li Y., Kang J., Horwitz M. S.: *Interaction of an adenovirus E3 14,7-kilodalton protein with novel tumor necrosis factor alpha – inducible cellular protein containing leucine zipper domains*. Molec. Cell. Biol., 1998, 18,

- 1601-1610. **9.** Lichter P. R., Richards J. E., Downs C. A., Stringham H. M., Boehnke M., Farley F. A.: *Cosegregation of open-angle glaucoma and the nail-patella syndrome*. Am. J. Ophthalmol., 1997, 124, 506-515. **10.** Lo W. R., Rowlette L. L., Caballero M., Yang P., Hernandez M. R., Borras T.: *Tissue differential microarray analysis of dexamethasone induction reveals potential mechanism of steroid glaucoma*. Invest. Ophthalm. Vis. Sci., 2003, 44, 473-485. **11.** McKusick V. A. (red.): *Mendelian inheritance in man*. Williams & Wilkins, Baltimore, 2001. **12.** Morissette J., Cote G., Ancil J. -L., Plante M., Amyot M., Heon E., Trope G. E., Weissenbach J., Raymond V.: *A common gene for juvenile and adult-onset primary open-angle glaucomas confined on chromosome 1q*. Am. J. Hum. Genet., 1995, 56, 1431-1442. **13.** Nguyen T. D., Chen P., Huang W. D., Chen H., Johnson D., Polansky J. R.: *Gene structure and properties of TIGR/MYOC, an olfactomedin-related glycoprotein cloned from glucocorticoid-induced trabecular meshwork cells*. J. Biol. Chem., 1998, 273, 6341-6350. **14.** Rezaie T., Child A., Hitchings R., Brice G., Miller L., Coca-Prados M., Heon E., Krupin T., Ritch R., Kreutzer D., Crick R. P., Sarfarazi M.: *Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin*. Science, 2002, 295, 1077-1079. **15.** Sarfarazi M., Child A., Stoilova D., Brice G., Desai T., Trifan O. C., Poinosawmy D., Crick R. P.: *Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region*. Am. J. Hum. Genet., 1998, 62, 641-652. **16.** Sheffield V. C., Stone E. M., Alward W. L. M., Drack A. V., Johnson A. T., Streb L. M., Nichols B. E.: *Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31*. Nature Genet., 1993, 4, 47-50. **17.** Shepard A. R., Jacobson N., Fingert J. H., Stone E. M., Sheffield V. C., Clark A. F.: *Delayed secondary glucocorticoid responsiveness of MYOC in human trabecular meshwork cells*. Invest. Ophthalm. Vis. Sci., 2001, 42, 3173-3181. **18.** Stoilova D., Child A., Trifan O. C., Crick R. P., Coakes R. L., Sarfarazi M.: *Localization of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open angle glaucoma to the 2cen-q13 region*. Genomics, 1996, 36, 142-150. **19.** Stone E. M., Fingert J. H., Alward W. L., Nguyen T. D., Polansky J. R., Sunden S. L., Nishimura D., Clark A. F., Nystuen A., Nichols B. E., Mackey D. A., Ritch R., Kalenak J. W., Craven E. R., Scheffield V. C.: *Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma*. Science, 1997, 275 (5300), 668-670. **20.** Tang S., Toda Y., Kashiwagi K., Mabuchi F., Iijima H., Tsukahara S., Yamagata Z.: *The association between Japanese primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma patients and the optineurin gene*. Hum. Genet., 2003, 113, 276-279. **21.** Torrado M., Trivedi R., Zinovieva R., Karavanova I., Tomarev S. I.: *Optimedin: a novel olfactomedin-related protein that interacts with myocilin*. Hum. Molec. Genet., 2002, 11, 1291-1301. **22.** Trifan O. C., Traboulsi E. I., Stoilova D., Alozie I., Nguyen R., Raja S., Sarfarazi M.: *A third locus (GLC1D) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 8q23 region*. Am. J. Ophthalmol., 1998, 126 (1), 17-28. **23.** Vazquez M. C., Herrero M. V. O., Bastus M. B., Perez D. V.: *Mutations in the third exon of MYOC gene in Spanish patients with primary open angle glaucoma*. Ophthalmic Genetics, 2000, 109-115. **24.** Vincent A. L., Billingsley G., Buys Y., Levin A. V., Priston M., Trope G., Williams-Lyn D., Heon E.: *Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene*. Am. J. Hum. Genet., 2002, 70, 448-460. **25.** Vollrath D., Jaramillo-Babb V. L., Clough M. V., McIntosh I., Scott K. M., Lichter P. R., Richards J. E.: *Loss-of-function in the LIM-homeodomain gene, LMX1B, in nail-patella syndrome*. Hum. Molec. Genet., 1998, 7, 1091-1098. **26.** Wiggs J. L.: *Genetics of open-angle glaucoma*. (W:) Traboulsi E. I. (red.): Genetic diseases of the eye. Oxford University Press, New York – Oxford, 1998. **27.** Wirtz M. K., Samples J. R., Kramer P. L., Rust K., Topinka J. R., Yount J., Koler R. D., Acott T. S.: *Mapping a gene for adult-onset primary open angle glaucoma to chromosome 3q*. Am. J. Hum. Genet., 1997, 60, 296-304. **28.** Wirtz M. K., Samples J. R., Rust K., Lie J., Nordling L., Schilling K., Acott T. S., Kramer P. L.: *GLC1F, a new primary open-angle glaucoma locus, maps to 7q35-q36*. Arch. Ophthalmol., 1999, 117, 237-241. **29.** Yoon S. J. K., Kim H. S., Moon J. I., Lim J. M., Joo C. K.: *Mutations of the TIGR/MYOC gene in primary open-angle glaucoma in Korea*. Am. J. Hum. Genet., 1999, 64, 1775-1778.

Praca została sfinansowana z projektu badawczego KBN nr 4. P05A. 051.17.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.02.2004 r. (445).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
 dr hab. n. med. Maciej R. Krawczyński
 Katedra i Zakład Genetyki Medycznej
 Akademii Medycznej w Poznaniu
 ul. Szpitalna 27/33
 60-572 Poznań