

Полногеномные исследования первичной открытоугольной глаукомы

© Н.В. ЕЛИСЕЕВА, М.И. ЧУРНОСОВ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы освещаются этапы развития полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). В настоящее время эта проблема является развивающейся и одной из самых сложных в офтальмологии. Рассмотрены основные GWAS ПОУГ и установленные GWAS-значимые полиморфизмы, ассоциированные с ПОУГ. Освещение темы GWAS ПОУГ будет интересно для офтальмологов, а материалы о GWAS-значимых локусах могут быть использованы как при отборе полиморфизмов при репликативных исследованиях ПОУГ в различных популяциях России, так и для расширения представлений о молекулярно-генетических механизмах развития заболевания.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, полиморфизмы, полногеномные исследования, гены-кандидаты.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Елисеева Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0707-9714>; e-mail: pbvjdtw@mail.ru

Чурносков М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Автор, ответственный за переписку: Елисеева Н.В. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Елисеева Н.В., Чурносков М.И. Полногеномные исследования первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):129–135. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136051129>

Genome-wide studies of primary open-angle glaucoma

© N.V. ELISEEVA, M.I. CHURNOSOV

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ABSTRACT

The article reviews literature on developmental stages of genome-wide association studies (GWAS) of primary open-angle glaucoma (POAG). This problem is currently developing and one of the most complex in ophthalmology. The article considers main GWAS of POAG and established GWAS-significant polymorphisms associated with the disease. The topic of genome-wide studies of primary open-angle glaucoma will be of certain interest to ophthalmologists, materials on GWAS-significant loci can be used both in the selection of polymorphisms in replicative studies of POAG in various populations of Russia, and to expand ideas about the molecular genetic mechanisms of the development of the disease.

Keywords: primary open-angle glaucoma, polymorphisms, genome-wide studies.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Eliseeva N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0707-9714>; e-mail: pbvjdtw@mail.ru

Churnosov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Corresponding author: Eliseeva N.V. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Eliseeva NV, Churnosov MI. Genome-wide studies of primary open-angle glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(5):129–135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136051129>

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) представляет собой хроническую невропатию зрительного нерва с необратимой потерей поля зрения и прогрессирующим повреждением зрительного нерва [1]. Считается, что ежегодно вновь заболевают глаукомой в среднем один на 1 тыс. человек, при этом в Российской Федерации наблюдается неуклонная тенденция к увеличению числа вновь выявленных пациентов с глаукомой (за последние неполные 20 лет

количество больных глаукомой возросло более чем на 40%), и как следствие этого — возрастание доли инвалидов вследствие глаукомы [1]. Среди клинических форм болезни ПОУГ является одной из наиболее частых [1, 2]. По данным на 2015 г., в мире насчитывалось 57,5 млн больных ПОУГ, из которых 7,8 млн пациентов проживают в Европе. В целом распространенность ПОУГ в Европе составляет 2%, а в мире — 2,2% [2]. О важном медико-социальном

значении глаукомы свидетельствует и тот факт, что в настоящее время она является одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в развитых странах, в том числе в Российской Федерации [1]. В связи с этим одной из важных задач современной офтальмологии является изучение причин и механизмов развития глаукомы, среди которых значимую роль играют генетические факторы.

Полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association Studies, GWAS) ПОУГ активно ведутся различными исследовательскими коллективами [3—22].

Первое GWAS ПОУГ выполнено в 2007 г. G. Thorleifsson и соавт. [3]. В исследование были включены 75 больных ПОУГ и 14 474 человека контрольной группы, выборка формировалась из жителей Исландии. В работе установлен GWAS-значимый полиморфизм rs3825942 в регионе генов *LOXLI/LOXLI-ASI*, ассоциированный с ПОУГ [для аллеля G отношение шансов (ОШ) 20,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 10,8—37,41; $p=3\cdot 10^{-21}$].

Проведенное в 2009 г. M. Nakato и соавт. [4] GWAS с участием 418 пациентов с ПОУГ и 300 человек контрольной группы (исследовалось население Японии) не выявило значимых ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) с развитием заболевания.

G. Thorleifsson и соавт. [5] в 2010 г. при GWAS ПОУГ на выборке из 1263 больных и 34 877 человек, вошедших в контрольную группу, европейского происхождения (изучалось население Исландии) установлена ассоциация полиморфизма rs4236601, расположенного в регионе генов *CAVI/CAV2*, с развитием заболевания (для аллеля A: ОШ 1,36; 95% ДИ 1,23—1,51; $p=5,0\cdot 10^{-10}$). Репликативное исследование rs4236601 подтвердило значимые ассоциации этого полиморфизма с развитием ПОУГ как на выборке населения Швеции, Великобритании, Австралии (изучено 2175 больных и 20 164 представителя контроля, ОШ 1,18; 95% ДИ 1,06—1,31; $p=0,0015$), так и на выборке из китайской популяции (рассмотрено 299 больных и 586 лиц контрольной группы, ОШ 5,42; 95% ДИ 1,72—17,08; $p=0,0021$). В работе показано, что гены — кандидаты ПОУГ (*CAVI* и *CAV2*) экспрессируются в трабекулярной сети и ганглиозных клетках сетчатки, вовлеченных в патогенез заболевания.

В 2011 г. K.P. Burden и соавт. [6] провели GWAS ПОУГ у жителей Австралии и выявили два полиморфизма, ассоциированных с заболеванием. Выборка состояла из 590 пациентов с ПОУГ и 3956 человек в контрольной группе. Авторами установлена значимая ассоциация rs4656461 гена *TMC01* (для аллеля G: ОШ 1,68; 95% ДИ 1,35—1,68; $p=6,1\cdot 10^{-10}$) и rs4977756 гена *CDKN2B-ASI* (для аллеля A: ОШ 1,50; 95% ДИ 1,28—1,51; $p=4,7\cdot 10^{-9}$) с развитием ПОУГ. Ассоциации этих полиморфных локусов с ПОУГ были подтверждены авторами при репликативном исследова-

нии независимых групп больных и контроля. В работе также показаны экспрессия этих двух генов-кандидатов в трабекулярной оболочке глаза человека и их повышенная экспрессия в сетчатке при ПОУГ в экспериментальных моделях на крысах.

Авторский коллектив M. Nakato [7] в 2012 г. представил результаты GWAS ПОУГ на выборке из 833 пациентов с ПОУГ и 648 индивидуумов, составивших контрольную группу (в исследование включались жители Японии). В работе установлены восемь GWAS-значимых полиморфных локусов, связанных с развитием ПОУГ ($p<7,65\cdot 10^{-8}$), пять из них локализовались в регионе гена *CDKN2B-ASI* (9p21.3): rs523096 (для аллеля A: ОШ 1,86; 95% ДИ 1,51—2,29; $p=3,8\cdot 10^{-9}$), rs518394 (для аллеля C: ОШ 1,85; 95% ДИ 1,50—2,28; $p=5,2\cdot 10^{-9}$), rs564398 (для аллеля A: ОШ 1,86; 95% ДИ 1,51—2,29; $p=4,6\cdot 10^{-9}$), rs7865618 (для аллеля A: ОШ 1,88; 95% ДИ 1,53—2,32; $p=2,0\cdot 10^{-9}$), rs8181047 (для аллеля G: ОШ 1,75; 95% ДИ 1,45—2,12; $p=6,5\cdot 10^{-9}$), rs6689160 (1q25.2 для аллеля A: ОШ 17,88; 95% ДИ 4,91—65,17; $p=5,8\cdot 10^{-9}$), rs41524744 (5p15.32 для аллеля T: ОШ 12,98; 95% ДИ 4,29—39,27; $p=4,7\cdot 10^{-9}$), rs1239904 (12q15 для аллеля A: ОШ 10,63; 95% ДИ 3,97—28,45; $p=3,0\cdot 10^{-8}$).

GWAS ПОУГ у жителей Японии на выборке из 1394 больных глаукомой и 6599 человек группы контроля было проведено W. Osman и соавт. в 2012 г. [8]. Установлена значимая ассоциация rs1063192 гена *CDKN2BA* (для аллеля T: ОШ 1,33; 95% ДИ 1,21—1,43; $p=5,2\cdot 10^{-11}$), rs10483742 гена *SIX6* (для аллеля T: ОШ 1,27; 95% ДИ 1,18—1,37; $p=9,49\cdot 10^{-8}$) и rs7588567 гена *RN7SKP93* (для аллеля G: ОШ 1,18; 95% ДИ 1,10—1,25, $p=4,2\cdot 10^{-7}$) с развитием заболевания.

M. Takamoto и соавт. [9] в 2012 г. провели полногеномное исследование ПОУГ у жителей Японии на выборке из 286 больных глаукомой и 557 человек, составивших группу контроля. В работе установлен полиморфный локус rs523096 гена *CDKN2BA* (для аллеля A: ОШ 2,13; 95% ДИ 1,69—2,68; $p=4,96\cdot 10^{-11}$), ассоциированный с развитием глаукомы. Следует отметить: полученные в этой работе данные о вовлеченности rs523096 гена *CDKN2BA* в формирование ПОУГ у населения Японии полностью согласуются с материалами ранее проведенного в 2012 г. в этой же популяции исследования M. Nakato и соавт. [7].

Коллективом ученых во главе с J.L. Wiggs [10] в 2012 г. представлены результаты GWAS ПОУГ у жителей США, имеющих европеоидное происхождение. Выборка состояла из 3146 больных ПОУГ и 3487 человек из контрольной группы. В работе авторами установлена ассоциация двух полиморфных локусов с развитием ПОУГ: rs2157719 гена *CDKN2A* (для аллеля G: ОШ 0,69; 95% ДИ 0,63—0,75; $p=1,86\cdot 10^{-18}$) и rs10483727 гена *SIX1/SIX6* (для аллеля A: ОШ 1,32; 95% ДИ 1,21—1,43; $p=3,87\cdot 10^{-11}$). Авторы отмечают, что оба этих гена влияют на трансформацию сигнала бета-трансформирующего фактора роста

(TGF- β), что ведет к дегенерации зрительного нерва при ПОУГ.

В полногеномном исследовании, проведенном в 2012 г. E.H. Vithana и соавт. [11] на выборке из 1854 больных ПОУГ и 9608 человек контрольной группы из стран Азии (Сингапур, Гонконг, Вьетнам), выявлены три полиморфизма, ассоциированных с формированием заболевания: rs11024102 гена *PLEKHA7* (для аллеля G: ОШ 1,22; 95% ДИ 1,22—1,27; $p=5,33 \cdot 10^{-12}$), rs3753841 гена *COL11A1* (для аллеля G: ОШ 1,20; 95% ДИ 1,20—1,22; $p=9,22 \cdot 10^{-10}$) и rs1015213 гена *PCMTD1* (для аллеля A: ОШ 1,50; 95% ДИ 1,50—1,56; $p=3,29 \cdot 10^{-9}$).

В 2014 г. исследовательским коллективом M. Nakato и соавт. [12] были опубликованы результаты очередного GWAS ПОУГ у жителей Японии. Выборка включала 201 пациента с ПОУГ и 697 человек контрольной группы. В работе установлено 34 GWAS-значимых полиморфных локусов, расположенных в регионе генов *LOXLI*, *TBC1D21* и *PML* в 15q24.1.

GWAS ПОУГ на выборке из 1655 пациентов с ПОУГ и 1999 лиц контрольной группы было проведено в 2014 г. в Австралии P. Charakhani и соавт. [13]. В исследовании установлены три полиморфных локуса, вовлеченных в развитие заболевания: rs2472493 гена *ABCA1* (для аллеля G: ОШ 1,31; 95% ДИ 1,28—1,44; $p=2,0 \cdot 10^{-19}$), rs4619890 гена *AFAP1* (для аллеля G: ОШ 1,20; 95% ДИ 1,07—1,26; $p=7 \cdot 10^{-10}$), rs11969985 гена *GMDS* (для аллеля G: ОШ 1,31; 95% ДИ 1,28—1,53; $p=1 \cdot 10^{-10}$). Также авторами показана экспрессия этих генов в сетчатке глаза, зрительном нерве и трабекулярной сети у человека.

В 2014 г. Y. Chen и соавт. [14] провели GWAS на 1007 больных глаукомой и 1009 представителей группы контроля, являющихся жителями Южного Китая. Обнаружена значимая ассоциация с формированием заболевания полиморфизма rs2487032 гена *ABCA1* (для аллеля G: ОШ 1,35; 95% ДИ 1,25—1,47; $p=1,66 \cdot 10^{-8}$), которая была подтверждена в репликативном исследовании жителей Сингапура (525 больных глаукомой и 912 человек из контрольной группы) и Китая (1374 больных глаукомой и 4053 человека, вошедших в группу контроля), на уровне статистической значимости $p=2,79 \cdot 10^{-19}$. Следует отметить, что при репликативном исследовании выявлена вовлеченность в развитие ПОУГ еще одного полиморфизма rs3785176 гена *PMM2* ($p=5,77 \cdot 10^{-10}$). При этом статистическая значимость ассоциации этого локуса с заболеванием при GWAS не достигала необходимого уровня $p < 5,0 \cdot 10^{-8}$, а составила лишь $p=3,18 \cdot 10^{-6}$. Авторами показана экспрессия генов *PMM2* и *ABCA1* в трабекулярной сети и зрительном нерве глаза и других тканях глаза.

Следующее GWAS ПОУГ проведено T. Aung и соавторами в 2015 г. [15]. В исследовании участвовало 1484 больных ПОУГ и 1188 представителей контрольной группы из японской популяции, с последующим

репликативным исследованием на выборке из 6901 больного и 20 727 индивидуумов контрольной группы из 17 стран 6 континентов. Установлен новый локус rs4926244 гена *SACNA1A*, определяющий подверженность развитию ПОУГ (для аллеля G: ОШ 1,16; 95% ДИ 1,33—1,84; $p=3,3 \cdot 10^{-11}$). Выявлена разнонаправленная ассоциация одного из ключевых локусов гена *LOXLI* (rs4886776), связанного с развитием ПОУГ, в различных этнических группах: аллель A полиморфизма rs4886776 гена *LOXLI* повышает риск развития заболевания в японской популяции (ОШ 9,87; 95% ДИ 7,1—15,3; $p=2,35 \cdot 10^{-217}$) и является протективным фактором для ПОУГ в других популяциях (ОШ 0,49; $p=2,35 \cdot 10^{-317}$).

С.С. Khor и соавт. [16] в 2016 г. провели GWAS ПОУГ на выборке из 10 503 больных и 29 567 человек контрольной группы из 24 стран (Китай, Япония, Корея, Индонезия, страны Европы, Южной и Северной Америки). В исследовании идентифицировано пять новых полиморфных локусов, ассоциированных с ПОУГ: rs3739821 гена *DPM2-FAM102A* (для аллеля G: ОШ 1,15; 95% ДИ 1,08—1,26; $p=8,32 \cdot 10^{-12}$), rs3816415 гена *EPDR1* (для аллеля G: ОШ 1,24; 95% ДИ 1,14—1,84; $p=5,94 \cdot 10^{-15}$), rs1258267 гена *CHAT* (для аллеля G: ОШ 1,22; 95% ДИ 1,13—1,84; $p=2,85 \cdot 10^{-16}$), rs736893 гена *GLIS3* (для аллеля G: ОШ 1,18; 95% ДИ 1,11—1,81; $p=1,43 \cdot 10^{-14}$), rs7494379 гена *FERMT2* (для аллеля G: ОШ 1,14; 95% ДИ 1,09—1,81; $p=3,43 \cdot 10^{-11}$). В работе, реплицированы значимые ассоциации с ПОУГ на полногеномном уровне ($p < 5,0 \cdot 10^{-8}$) для трех ранее выявленных GWAS-значимых локусов генов *PLEKHA7* (rs11024102: ОШ 1,22; $p=5,33 \cdot 10^{-12}$), *COL11A1* (rs3753841: ОШ 1,20; $p=9,22 \cdot 10^{-10}$) и *PCMTD1-ST18* (rs1015213: ОШ 1,50; $p=3,29 \cdot 10^{-9}$).

Метаанализ GWAS ПОУГ, проведенный J.N. Vaileу и соавторами в 2016 г. [17], выявил три новых локуса, ассоциированных с ПОУГ. В анализ были включены восемь исследований из США (3853 больных глаукомой и 33 480 человек контрольной группы), два австралийских (1252 больных и 2592 человека контрольной группы), три европейских (875 больных глаукомой и 4107 человек контрольной группы) и сингапуро-китайское исследование (1037 больных и 2543 человек контрольной группы). Обнаружены значимые ассоциации с ПОУГ rs35934224 гена *TXNRD2* (для аллеля T: 0,78; 95% 0,74—0,79; $p=4,05 \cdot 10^{-11}$), rs7137828 гена *ATXN2* (для аллеля T: 1,17; 95% 1,28—1,22; $p=8,73 \cdot 10^{-10}$) и rs2745571 гена *FOXC1* (для аллеля A: 1,17; 95% 1,18—1,25; $p=1,76 \cdot 10^{-10}$). Показана экспрессия генов *TXNRD2* и *ATXN2* в ганглиозных клетках сетчатки и головке зрительного нерва.

Группа авторов под руководством H. Springelkamp в 2017 г. [18] представила результаты своего GWAS четырех различных эндофенотипов, характеризующих состояние зрительного нерва: вертикального размера диска зрительного нерва (VCDR), площади экскава-

ции (CA), площади диска (DA) и внутриглазного давления (IOP). Работа выполнена на выборке из 29 578 человек европеоидного происхождения и 8373 индивидов азиатского происхождения. Авторами установлено 9 новых локусов, ассоциированных с изменениями вертикального размера диска зрительного нерва (VCDR; расположены в регионе генов: *PE65*, *PDZD2*, *DUSP1*, *REB1*, *DGKB*, *PLCE1*, *SSSCA1*, *ADAMT38*, *DCLK1*), один новый локус, связанный с внутриглазным давлением (IOP) — *Chr11p11.2*, шесть новых локусов, ассоциированных с площадью диска (DA; в регионе генов: *OPTN*, *TBK1*, *MYOC*, *PMM2*, *GMDS*, *AFAP1*) и пять SNPs, ассоциированных с изменениями площади экскавации (CA; в регионе генов *UGT8*, *CTNNA3*, *U6*, *GADD45A*, *DIRC3*, *VGLL4*). Выявлен ряд локусов, ассоциированных как с внутриглазным давлением, так и с отдельными показателями размера диска. В работе обнаружены новые ассоциации полиморфных локусов гена *CDKNB2A* с ПОУГ: rs2157719 (для аллеля С: ОШ 1,45; 95% ДИ 1,33—1,59; $p=5,0\cdot 10^{-13}$) и rs7916410 (для аллеля Т: ОШ 0,69; 95% ДИ 0,66—0,73; $p=1,9\cdot 10^{-42}$).

В 2018 г. Р. Charakhani и соавт. [19] провели GWAS ПОУГ на выборке из 3071 больного и 6750 человек группы контроля из Австралии и Новой Зеландии. Были идентифицированы пять GWAS-значимых полиморфных локусов: rs72281593 в регионе генов *MYOC* и *XPCCBP1* (для аллеля G: ОШ 0,31; 95%

ДИ 0,15—0,45; $p=6,0\cdot 10^{-10}$), rs56962872 *LINCO2052/CRYGS* (для аллеля G: ОШ 1,14; 95% ДИ 1,09—1,32; $p=2,81\cdot 10^{-8}$), rs 6478746 в регионе генов *LOC10537677/LMX1B* (для аллеля G: ОШ 1,14; 95% ДИ 1,11—1,19; $p=4,54\cdot 10^{-8}$), rs148639588 *COL11A1* (для аллеля Т: ОШ 1,14; 95% ДИ 1,11—1,19; $p=3,53\cdot 10^{-8}$). Следует отметить, что полиморфные локусы rs72281593 и rs56962872 были также ассоциированы с VCDR, а rs6478746 и rs148639588 — с изменениями CA.

В результате мультиэтнического исследования ПОУГ, проведенного Н. Choquet и соавторами в 2018 г. (исследование проводилось на жителях Латинской Америки, Восточной Азии, Африки, США и включало 4986 больных глаукомой и 58 426 человек группы контроля), выявлено 24 GWAS-значимых SNPs, ассоциированных с заболеванием, среди них 14 новых полиморфных локусов, расположенных в регионе 9 реплицированных генов *FMNL2*, *PDE7B*, *TMT2*, *IKZF2*, *CADM2*, *DGKG*, *ANKH*, *EXDC2*, *LMX1B*. Установлены следующие «новые» локусы, вовлеченные в формирование ПОУГ: rs56117902 гена *FMNL2* (для аллеля А: ОШ 0,88; 95% ДИ 0,84—0,92; $p=1,0\cdot 10^{-8}$) rs9494457 гена *PDE7B* (для аллеля Т: ОШ 1,16; 95% ДИ 1,11—1,22; $p=3,0\cdot 10^{-11}$), rs149154973 *ELN* (для аллеля Т: ОШ 0,70; 95% ДИ 0,62—0,79; $p=3,0\cdot 10^{-9}$), rs324794 гена *TMT2* (для аллеля G: ОШ 0,87; 95% ДИ 0,83—0,91; $p=6,0\cdot 10^{-10}$), rs2593221 гена *TCF12* (для аллеля А: ОШ 0,86; 95% ДИ 0,82—0,90; $p=8,5\cdot 10^{-10}$),

Таблица 1. Результаты GWAS ПОУГ

Table 1. Results of POAG GWAS

Авторы	Публикация	Исследуемые выборки: больные/контроль	Популяция	Количество GWAS-значимых полиморфных локусов ($p\leq 5\cdot 10^{-8}$)		
				всего	новые	реплицированные
G. Thorleifsson и соавт., 2007	[3]	75/14 474	Исландия	1	1	0
M. Nakato и соавт., 2009	[4]	418/300	Япония	0	0	0
G. Thorleifsson и соавт., 2010	[5]	1263/34 877	Исландия	1	1	0
K. Burden и соавт., 2011	[6]	590/3956	Австралия	2	2	0
M. Nakato и соавт., 2012	[7]	833/648	Япония	8	8	0
W. Osman и соавт., 2012	[8]	1394/6599	»	1	1	0
M. Takamoto и соавт., 2012	[9]	286/557	»	1	1	0
J. Wiggs и соавт., 2012	[10]	3146/3487	США	2	2	0
E. Vithana и соавт., 2012	[11]	1854/9608	Страны Азии	3	3	0
M. Nakato и соавт., 2014	[12]	201/697	Япония	34	34	0
P. Charakhani и соавт., 2014	[13]	1655/1999	Австралия	8	3	5
Y. Chen и соавт., 2014	[14]	1007/1009	Южный Китай	1	1	0
T. Aung и соавт., 2015	[15]	1484/1188	Япония	2	2	0
C. Khog и соавт., 2016	[16]	10 503/29 567	24 страны	8	7	1
J. Bailey и соавт., 2016	[17]	3853/33 480	США, Австралия, Европа, Сингапур, Китай	6	3	3
H. Springelkamp и соавт., 2017	[18]	2345/29 578	Европейская	9	6	3
P. Charakhani и соавт., 2018	[19]	3071/6750	Австралия, Новая Зеландия	5	5	0
H. Choquet и соавт., 2018	[20]	4986/58 426	Латинская Америка, Восточная Азия, США	24	14	10
Y. Shiga и соавт., 2018	[21]	7378/36 585	Япония	11	7	4
S. MacGregor и соавт., 2018	[22]	103 914/29 578	Британский биобанк, Международный генетический консорциум	101	85	16

Таблица 2. Полиморфные локусы, ассоциированные с ПОУГ по данным GWAS (показаны ассоциации в двух и более GWAS)
Table 2. Polymorphism loci associated with POAG according to GWAS (associations are shown from 2 or more GWAS)

Chr	SNP (MAF)	Ген	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	Публикация
1	rs4656461 (G)	TMCO1	1,51	1,35—1,68	$4 \cdot 10^{-14}$	[4]
			1,38	1,30—1,46	$5 \cdot 10^{-13}$	[11]
1	rs3753841 (A)	COL11A1	1,2	1,20—1,22	$9 \cdot 10^{-10}$	[9]
			1,21	1,20—1,22	$3 \cdot 10^{-23**}$	[14]
6	rs9494457 (A)	PDE7B	0,7	0,62—0,79	$4 \cdot 10^{-9}$	[18]
			1,09	1,06—1,13	$6 \cdot 10^{-9}$	[20]
7	rs4236601 (A)	CAV1/CAV2	1,18	1,06—1,31	$5 \cdot 10^{-10}$	[3]
			1,2	1,12—1,28	$5 \cdot 10^{-7*}$	[11]
			0,13	0,15—0,25	$2 \cdot 10^{-14}$	[18]
8	rs1015213 (T)	PCMTD1	1,5	1,50—1,56	$9 \cdot 10^{-9}$	[9]
			1,5	1,50—1,56	$9 \cdot 10^{-9**}$	[14]
9	rs 4977756 A)	CDKN2B-AS1	1,39	1,28—1,51	$1 \cdot 10^{-14}$	[4]
			1,48	1,42—1,54	$4 \cdot 10^{-30}$	[11]
			1,31	1,26—1,44	$2 \cdot 10^{-13}$	[11]
			0,15	0,11—0,21	$4 \cdot 10^{-30}$	[20]
			1,17	1,12—1,22	$1,2 \cdot 10^{-13}$	[18]
9	rs6478746 (G)	Loc 10537677/ LMX1B	1,14	1,11—1,19	$4 \cdot 10^{-8*}$	[17]
			1,15	1,11—1,19	$4 \cdot 10^{-30}$	[20]
11	rs11024102(C)	PLEKNA7	1,22	1,22—1,27	$5 \cdot 10^{-12}$	[9]
			1,22	1,23—1,27	$5 \cdot 10^{-12**}$	[14]
14	rs10483727(C)	SALRNA1	1,27	1,18—1,37	$9 \cdot 10^{-8}$	[6]
			1,32	1,21—1,43	$4 \cdot 10^{-11}$	[8]
			—	—	$2 \cdot 10^{-9}$	[15]
			0,17	0,13—0,21	$1 \cdot 10^{-18}$	[16]
17	rs9913911 (A)	GAS7	1,17	1,11—1,23	$2 \cdot 10^{-21}$	[20]
			1,22	1,17—1,28	$1 \cdot 10^{-11}$	[18]

Примечание. * — потенциально GWAS-значимые ($5 \cdot 10^{-8} < p < 9 \cdot 10^{-8}$); ** — в работе рассматривалась закрытоугольная глаукома.

rs7524755 гена *TMCO1* (для аллеля Т: ОШ 1,35; 95% ДИ 1,27—1,44; $p=1,6 \cdot 10^{-21}$), rs5952181 гена *AFAP1* (для аллеля Т: ОШ 0,86; 95% ДИ 0,82—0,90; $p=1,2 \cdot 10^{-11}$), rs6913530 гена *CDKN1A* (для аллеля G: ОШ 0,86; 95% ДИ 0,82—0,90; $p=2,3 \cdot 10^{-9}$), rs10811645 гена *CDKN2B-AS1* (для аллеля G: ОШ 0,77; 95% ДИ 0,74—0,80; $p=2,8 \cdot 10^{-32}$), rs2472493 гена *ABCA1* (для аллеля G: ОШ 1,17; 95% ДИ 1,12—1,22; $p=1,2 \cdot 10^{-13}$), rs35155027 гена *SIX1/SIX6* (для аллеля G: ОШ 1,17; 95% ДИ 1,12—1,23; $p=1,1 \cdot 10^{-12}$), rs9913911 гена *GAS7* (для аллеля G: ОШ 1,22; 95% ДИ 1,17—1,28; $p=1,5 \cdot 10^{-18}$), rs2814471 гена *TMCO1* (для аллеля С: ОШ 1,39; 95% ДИ 1,32—

1,45; $p=8,0 \cdot 10^{-44}$), rs9330348 гена *AFAP1* (для аллеля С: ОШ 1,16; 95% ДИ 1,12—1,20; $p=2,0 \cdot 10^{-18}$) [20].

В 2018 г. были опубликованы результаты очередного GWAS ПОУГ у жителей Японии, проведенного Y. Shiga и соавторами в 2018 г. на выборке 7378 больных ПОУГ и 36 585 человек контрольной группы. Выявлено одиннадцать ПОУГ-значимых локусов, из которых четыре известных, расположенных в регионе генов *CDKN2B-AS*, *ABCA1*, *SIX6* и *AFAP1*, и семь новых (*FNDC3B*, *ANKRD55-MAP3K1*, *LMX1B*, *LHPP*, *HMG2*, *MEIS2* и *LOXLI*). Новыми полиморфизмами, ассоциированными с ПОУГ, являются: rs7636836 гена

FNDC3B (для аллеля Т: ОШ 1,16; 95% ДИ 1,09–1,23; $p=1,33 \cdot 10^{-10}$), rs61275591 гена *ANKRD55-MAP3K1* (для аллеля А: ОШ 1,17; 95% ДИ 1,11–1,24; $p=1,36 \cdot 10^{-11}$), rs10819187 гена *LMX1B* (для аллеля G: ОШ 1,20; 95% ДИ 1,12–1,29; $p=1,21 \cdot 10^{-12}$), rs12262706 гена *LHPP* (для аллеля G: ОШ 1,13; 95% ДИ 1,08–1,19; $p=6,41 \cdot 10^{-8}$), rs343093 гена *HMG2* (для аллеля G: ОШ 1,13; 95% ДИ 1,07–1,19; $p=2,95 \cdot 10^{-8}$), rs28480457 гена *MEIS2* (для аллеля С: ОШ 1,19; 95% ДИ 1,11–1,28; $p=4,47 \cdot 10^{-8}$), rs1048661 гена *LOXL1* (для аллеля Т: ОШ 1,16; 95% ДИ 1,11–1,21; $p=1,13 \cdot 10^{-12}$) [21].

В 2018 г. при GWAS внутриглазного давления S. MacGregor и соавт. [22] на выборке из Британского биобанка ($n=103\,914$) и Международного генетического консорциума по глаукоме ($n=29\,578$) идентифицировали 101 статистически значимый полиморфный локус, ассоциированный с внутриглазным давлением, среди которых 85 были новыми. При исследовании на 11 018 больных глаукомой и 126 069 представителях контрольной группы 53 полиморфизма из 101 локуса показали значимые ассоциации.

Таким образом, следует отметить, что генетические основы ПОУГ на основе GWAS активно изучаются различными научными коллективами. За период с 2007 г. по настоящее время (2018) выполнено 20 GWAS ПОУГ (табл. 1) в результате которых установлено более 150 GWAS-значимых полиморфных локусов, ассоциированных с риском развития ПОУГ. Наибольшее количество GWAS ПОУГ проведено на жителях Японии (7 GWAS). Результаты проведенных GWAS свидетельствуют о наиболее важной роли в развитии ПОУГ полиморфизма генов *CDKN2-AS1*, *SALRNA1*, *CAVI/CAV2*, *TMC01*, *COL11A1*, *PDE7B*, *PCMTD1*, *LOC10537677/LMX1B*, *PLEKNA7*, *GAS7*. Полиморфные локусы этих генов показали значимые ассоциации с развитием ПОУГ на полногеномном уровне в двух и более исследованиях (табл. 2). Наибольшее количество GWAS-значимых ассоциаций с формированием ПОУГ продемонстрировали полиморфные локусы rs4977756 гена *CDKN2-AS1* и rs10484727 гена *SALRNA1* (каждый в пяти GWAS-исследованиях). Следует отметить разнонаправленный характер ассоциаций полиморфных локусов ряда генов (например, *LOXL1*, *SALRNA1* и др.) с разви-

тием ПОУГ в популяциях различного этнического состава. Так, если в японской популяции полиморфизм гена *LOXL1* (rs4886776 и др.) повышает риск развития ПОУГ, то в европеоидных популяциях он имеет протективное значение для формирования ПОУГ. Аналогично полиморфизм rs10483727 гена *SALRNA1* является фактором риска развития ПОУГ в японской, американской, австралийско-новозеландской популяциях и служит протективным фактором формирования заболевания среди европейского населения (см. табл. 2). Также обращает на себя внимание тот факт, что среди более 150 GWAS-значимых полиморфных локусов для ПОУГ лишь небольшая часть из них реплицирована в других популяциях на полногеномном уровне (см. табл. 1). В Российской Федерации GWAS-значимые полиморфизмы ПОУГ до настоящего времени не реплицированы.

Наряду с GWAS ПОУГ активно изучаются ассоциации с развитием заболевания полиморфизма различных групп генов-кандидатов. В базе данных PubMed к настоящему времени насчитывается более 500 таких работ. При этом полученные данные нередко противоречивы и неоднозначны. Следует отметить, что при оценке результатов ассоциативных исследований необходимо учитывать этно-территориальный изученный состав популяций и функциональное значение рассматриваемых полиморфных локусов (регуляторный потенциал, связь с экспрессией генов и др.) [23, 24]. Исследования, посвященные изучению ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов с развитием ПОУГ, проводятся и в Российской Федерации [25–28]. Наряду с этим требуется проведение репликативных исследований GWAS-значимых полиморфных локусов для ПОУГ в популяциях России [29], что позволит получить новые данные о генетических факторах, вовлеченных в формирование ПОУГ у населения России.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ Российской Федерации (проект НШ-2609.2020.7).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Егоров Е.А. *Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей*. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
Egorov EA. *National Guide to Glaucoma: For Practitioner*. Eds Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. 3rd ed. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).
- Kreft D, Doblhammer G, Guthoff RF, Frech S. Prevalence, incidence and risk factors of primary open-angle glaucoma — a cohort study based on longitudinal data from a German public health in surname. *BMC Public Health*. 2019;19:851.
<https://doi.org/10.1186/s12889-019-6935-6>
- Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the *LOXL1* gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317(5843):1397-1400.
<https://doi.org/10.1126/science.1146554>
- Nakato M, Ikeda Y, Taniguchi T, et al. 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(31):128-142.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0906397106>
- Thorleifsson G, Walters GB, Hewit AW, et al. Common variants near *CAVI* and *CAV2* are associated with primary open-angle glaucoma. *Nat Genet*. 2010;42(10):906-909.
<https://doi.org/10.1038/ng.661>

6. Burden KP, Macgregor S, Hewitt AW, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for open-angle glaucoma at TMCO1 and CDKN2B-AS1. *Nat Genet.* 2011;43(6):574-578. <https://doi.org/10.1038/ng.824>
7. Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, Fuwa M, Omi N, Ueno M, Imai K, Adachi H, Kageyama M, Mori K, et al. Common variants in cdkn2b-as1 associated with optic-nerve vulnerability of glaucoma identified by genome-wide association studies in Japanese. *PLoS ONE.* 2012;7:e33389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033389>
8. 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. <https://doi.org/10.1093/hmg/dd1103>
9. Takamoto M, Kaburari T, Mabuchi A, et al. Common variants on chromosome 9p21 are associated with normal tension glaucoma. *PLoS One.* 2012;7(7):e40107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040107>
10. Wiggs JL, Yaspan DL, 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002654>
11. Vithana E, Khor CC, Qiao C, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet.* 2012;44(10):1142-1146. <https://doi.org/10.1038/ng.290>
12. Nakato M, Ikeda Y, Tokuda Y, et al. Novel common variants susceptible haplotype for exfoliation glaucoma specific to Asian population. *Sci Rep.* 2014;4:5340. <https://doi.org/10.1038/scep05340>
13. Charahkhani P, Burdon RK, 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. <https://doi.org/10.1038/ng.3079>
14. Chen Y, Lin Y, Vithana EN, et al. Common variants near ABCA1 and in PMM2 are associated with primary open-angle glaucoma. *Nat Genet.* 2014;46(10):1115-1119. <https://doi.org/10.1038/ng.3078>
15. Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T, et al. A common variants mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. *Nat Genet.* 2015;47(4):387-392. <https://doi.org/10.1038/ng.3226>
16. Khor C, Do T, Jia H, et al. Genome-wide association analyses identifies five new susceptibility loci for with primary angle closure glaucoma. *Nat Genet.* 2016;48(5):556-562. <https://doi.org/10.1038/ng.3540>
17. Bailey JN, Loomis SJ, Kang JH, et al. Genome-wide association analyses identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet.* 2016;48(2):189-194. <https://doi.org/10.1038/ng.3882>
18. Springelkamp H, Iglesias AI, Mishra A, et al. New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. *Hum Mol Genet.* 2017;26(2):438-453. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw399>
19. Charahkhani P, Burton KP, Cooke Baily JN, et al. Analysis combining correlated glaucoma taints identifies five new risk loci for open-angle glaucoma. *Sci Rep.* 2018;8(1):124. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-435-9>
20. Choquet H, Paylakhi S, Kneeland SC, et al. A multiethnic genome-wide association study of open-angle glaucoma identifies novel risk loci. *Nat Commun.* 2018;9(1):2278. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04555-4>
21. Shiga Y, Akiyama M, Nishigbchi KM, et al. Genome-wide wide association study identifies seven novel susceptibility loci open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2018;27(8):1486-1496. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy053>
22. MacGregor S, Ong JS, An J, et al. Genome-wide wide association study of intraocular pressure uncovers new pathways to glaucoma. *Nat Genet.* 2018;50(8):1067-1071. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0176-y>
23. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. *Научный результат. Медицина и фармация.* 2018;4(2):40-54. Ponomarenko IV. Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies. *Nauchnyi rezul'tat. Meditsina i farmatsiya = Research result. Medicine and Pharmacy.* 2018;4(2):40-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5>
24. Сорокина И.Н., Рудых Н.А., Безменова И.Н. и др. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(4):20-30. Sorokina IN, Rudykh NA, Bezmenova IN, et al. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine.* 2018;4(4):20-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3>
25. Кирилленко М.Ю., Тикунова Е.В., Сиротина С.С., Полоников А.В., Бушуева О.Ю., Чурносос М.И. Изучение ассоциаций генетических полиморфизмов факторов роста с развитием первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2017;133(3):9-15. Kirilenko MYu, Tikunova EV, Sirotina SS, Polonikov AV, Bushueva OYu, Churnosov MI. Studying the association between genetic polymorphism of growth factors and the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik ofal'mologii.* 2017;133(3):9-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ofalma.201713339-15>
26. Тикунова Е.В., Чурносос М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии.* 2014;130(5):96-99. Tikunova EV, Churnosov MI. Genetic studies in primary open-angle glaucoma. *Vestnik ofal'mologii.* 2014;130(5):96-99. (In Russ.).
27. Tikunova E, Ovcharova V, Reshetnikov E, Dvornik V, Polonikov A, Bushueva O, Churnosov M. Genes of tumor necrosis and their receptors and the primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(10):1490-1494. <https://doi.org/10.18240/ijo2017.10.02.eCollection.2017>
28. Свинаярева Д.И. Вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в подверженность к первичной открытоугольной глаукоме у мужчин. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2020;6(1):63-77. Svinareva DI. The contribution of gene-gene interactions of polymorphic loci of matrix metalloproteinases to susceptibility to primary open-angle glaucoma in men. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine.* 2020;6(1):63-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6>
29. Елисеева Н.В. Репликативное исследование ассоциаций полиморфных локусов генов *LOXL1* и *CDKN2B-AS1c* развитием первичной открытоугольной глаукомы у мужчин Центрального Черноземья РФ. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2020;6(2):198-208. Eliseeva NV. A replicative study of the associations of polymorphic loci of the *LOXL1* and *CDKN2B-AS1* genes with the development of primary open-angle glaucoma in men of the Central Black Earth Region of the Russian Federation. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine.* 2020;6(2):198-208. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-4>

Поступила 16.03.2020

Received 16.03.2020

Принята к печати 17.05.2020

Accepted 17.05.2020