

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ В СВЕТЕ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ ЕЁ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА

Ж.С.Бейсекеева¹, А.И.Самойленко², Д.Е.Кулумбетова, С.А. Кочергин³

¹Клиника Медпрайм, ул. Шаболовка, д.10, корп.1, Москва, РФ

²Клиника доктора Самойленко, ул. Трифановская, д.57А, Москва, РФ

³ ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства Здравоохранения РФ, кафедра офтальмологии
ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, Москва 125993, РФ;

ЖСБ: <https://orcid.org/0000-0002-2453-7035>; julbs2015@gmail.com, АИС: ophthalm@yandex.ru;

САК: prokochergin@rambler.ru

STRUCTURAL, FUNCTIONAL AND MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF PRIMARY GLAUCOMA IN TERMS OF GLYMPHATIC THEORY OF IT'S ETIOPATHOGENESIS

J. Beisekeeva¹, A.I. Samoylenko², Kulumbetova J., S.A. Kochergin³

¹ «Medpraim» Clinic, Shabolovka str., 10/1, Moscow, RF.

² Samoylenko Eye clinic, Moscow, 129272, Trifanovskaya str., 57 A, Moscow, RF

³ Russian Medical Academy of continuous Postdiploma education of Healthcare Ministry of Russian Federation,
Department of Ophthalmology, Barrikadnaya street, 2/1, Moscow 125993; RF;

Резюме: В статье выполнен обзор известных на сегодняшний день генетических локусов первичной глаукомы в свете глимфатической теории её этиопатогенеза. Известно, что полиморфизм генов, ответственных за синтез коллагена (COL11A1), генов матриксных металлопротеиназ (MMP9, MMP3, MMP1), эпигенетических регуляторных РНК-генов (CDKN2BAS1), а также генов псевдоэкзофоллиативного синдрома (LOXL1) оказывает влияние на предрасположенность к развитию заболевания. Но определены гены первичной глаукомы, которые экспрессируются в клетках пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторах, что свидетельствует о прямом участии этих слоёв сетчатки и их влиянии на этиопатогенез данного заболевания, например, такие как OPTN1, TP53, HSPBP1 (HSP7), MYOC, OPA-1 и др. Функции и экспрессия данных генов косвенно подтверждают мембранно-глимфатическую теорию этиопатогенеза первичной глаукомы.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, закрытоугольная, пигментный ретинальный эпителий, глимфатический ток, внутриглазное давление

DOI: .25792/HN.2022.10.2.S2.35-38

Для цитирования: Бейсекеева Ж.С., Самойленко А.И., Кулумбетова Д.Е., Кочергин С.А. Структурно-функциональные и молекулярно-генетические аспекты первичной глаукомы в свете глимфатической теории её этиопатогенеза. Head and neck. Russian Journal. 2022; 10 (2, Прил. 2): 35-38.

Abstract: All known nowadays genetic loci of primary glaucoma are observed in terms of glymphatic theory of it's etiopathogenesis in this paper. It's known that polymorphisms of genes responsible for collagen

synthesis (COL11A1), genes of matrix metalloproteinases (MMP9, MMP3, MMP1), epigenetic regulatory RNA-genes (CDKN2BAS1), and genes of pseudoexfoliative syndrome (LOXL1) are responsible for susceptibility to primary glaucoma. There are also genes which are expressed in the retinal pigment epithelium cells and photoreceptors that confirms the involvement of these layers in the etiopathogenesis of this disease. For example, OPTN1, TP53, HSPBP1 (HSP7), MYOC, OPA-1, etc. Function and expression of these genes may put a light on details of membrane-glymphatic theory of primary glaucoma.

Keywords: primary glaucoma, open-angle, angle-closure, retinal pigment epithelium, glymphatic flow, intraocular pressure

For citations: Beisekeeva J., Samoylenko A.I., Kulumbetova J., Kochergin S.A. Structural, functional and molecular genetic aspects of primary glaucoma in terms of glymphatic theory of it's etiopathogenesis. Head and neck. Russian Journal. 2022; 10 (2, Suppl. 2): 35-38 (In Russian).

Введение. В последнее время появились экспериментальные данные о существенном вкладе глимфатического оттока жидкости из полости глаза в параваскулярные и глимфатические пространства зрительного нерва в этиопатогенез первичной глаукомы [1-2]. Мы предположили, что дисфункция ретинального пигментного эпителия (РПЭ) приводит к ретенции внутриглазной жидкости (ВГЖ) и играет большую роль в этиопатогенезе глаукомы [3]. Бессосудистые структуры глаза такие как роговица, хрусталик, аваскулярная макулярная зона, трабекулярный аппарат и склера наиболее всего зависят от состава внутриглазной жидкости и заметно изменяют свою структуру и функции при первичной глаукоме. Известно, что бессосудистые структуры переднего и заднего отрезка глаза, преимущественно

соединительнотканного происхождения, при глаукоме претерпевают структурные дезорганизационные изменения, которые ведут ко вторичным изменениям сосудов. В данной статье мы произведём обзор данных о биохимических и генетических изменениях при глаукоме, свидетельствующих о вовлечённости РПЭ в патологический процесс.

Методы. Обзор литературы в базах OMIM

Результаты. Более половины случаев первичной глаукомы являются генетически детерминированными. На сегодняшний день картировано более 20 генетических локусов, сопряженных с наследственной первичной открыто- и закрытоугольной глаукомой, а также установлены свыше 150 GWAS-значимых полиморфных локусов, связанных с повышенным риском её развития.

Изменение функции гемато-офтальмического барьера (ГОБ) может быть вызвано различными структурно-функциональными нарушениями, действующими на уровне пигментного эпителия сетчатки и/или цилиарного тела, вызванными как местными факторами, так и через нейротрофические факторы головного мозга. Важно отметить, что синтез трансмембранных гликопротеинов – основных компонентов адгезии клеток к ЭЦМ, обеспечивающих их нормальную физиологию, осуществляется рибосомами комплекса Гольджи, и дальнейший их транспорт к мембране осуществляется лизосомами эндоплазматического ретикулума. Так, патология в гене оптиневрина (OPTN1, GLC1E), картированным на 10p13 и отвечающем за ядерные факторы регуляции посттранскрипционных процессов (сборка и везикулярный транспорт), приводит к развитию нормотензивной глаукомы.

Интегрины – это клеточные трансмембранные гетеродимерные гликопротеины, объединяющие вне- и внутриклеточные структуры. Они состоят из двух различных нековалентно связанных субъединиц α и β , каждая из которых состоит из цитоплазматического, трансмембранного и внеклеточного доменов. Цитоплазматический домен взаимодействует с микрофиламентами цитоскелета. Крупный внеклеточный домен связывается с компонентами внеклеточного матрикса: фибронектином, витронектином, ламинином, коллагеном. Интегрины участвуют в качестве рецепторов в реакциях адгезии клетка-клетка и клетка-внеклеточный матрикс, а также в передаче сигналов, регулирующих экспрессию генов и пролиферацию, взаимодействуя с белками группы каскада Rho-киназы, тирозинкиназы и ионными каналами [4-6]. Интегрин $\alpha 5\beta 1$ – это рецептор фибронектина, при растягивании фибрил которого взаимодействие между ними нарушается, что

приводит к нарушению передачи сигнала от интегрин. Фибронектин – это основной белок ЭЦМ, на который опираются волокна коллагена, ламинина и фибриллина при его формировании. При этом фибронектин и его рецепторы регулируют продукцию матриксных металлопротеиназ (ММП) и организацию клеточного цитоскелета в ответ на механическое растяжение тканей при повышении ВГД [7,8]. Сборка волокон фибронектина происходит через сигналы от интегринов $\alpha 5\beta 1$ и $\alpha v\beta 3$, находящихся в трабекулярной сети и клетках Шлеммова канала. Активация данных интегринов дексаметазоном и TGF- $\beta 2$ приводит к глаукоме в эксперименте [7]. Помимо интегринов в фокальных адгезионных клеточных контактах участвуют белки винкулин, α -актинин, талин и др.

Нарушение в строении любой из цепей белков интегринов также может привести к нарушению гомеостаза пигментного эпителия глаза и в переднем, и в заднем отрезках. Интегрины связывают ЭЦМ с цитоскелетом эпителиальных клеток, поэтому изменение клеточного метаболизма под действием нейротрофических факторов, поступающих из ЦНС, или их отсутствия, приведёт к уменьшению синтеза окклюдина, кадгерина или других белков межклеточной адгезии, что приводит к функциональному изменению межклеточных пространств и клеточной проницаемости базальных мембран. Ригидность склеры при первичной глаукоме имеет не только патологический эффект для аксонов в области ретикулярной пластинки, но и компенсаторно-приспособительный, так как приводит к повышению адгезии клеток к экстрацеллюлярному матриксу через интегриновую систему, что доказано экспериментально [5].

Повышенная температура, которая определяется термографически в заднем отделе глаза в проекции РПЭ, особенно в присутствии света, не только обеспечивает конвекционное движение жидкости в глазу, но с возрастом может вызывать гликирование белков ЭЦМ, что нарушает их функции и проницаемость для воды. Известно, что мутация и/или полиморфизм в гене HSP7, картированным на 19q13.42, приводит к развитию первичной закрытоугольной глаукомы. Данный ген кодирует белок-шаперон теплового шока, который регулирует функции других протеинов за счёт фосфорилизации их гидроксильных групп. Вероятно, гидролиз структурных белков базальных мембран усугубляет процесс и ещё больше нарушает проницаемость ГОБ.

Нарушение функции митохондрий палочек, например, при повреждении фермента OPA-1 (GLC1), вероятно, приводит к уменьшению процессов окислительного фосфорилирования и усилению пути аэробного гликолиза, что приводит к избыточному накоплению лактата в

экстрацеллюлярном матрике фоторецепторов, изменению градиентов ионов калия, нарушению функции и/или расположения Na^+/K^+ АТФазы и изменению проницаемости РПЭ по межклеточным контактам. У больных первичной глаукомой отмечается повышение уровня лактата и лактатдегидрогеназы во влаге передней камеры в сравнении с контролем [9]. Вовлечённость механизмов синтеза АТФ в патологический процесс на уровне РПЭ доказывается положительным эффектом Витамина В3 (НАДФ) на течение глаукоматозного процесса в экспериментальной глаукоме [10].

Полиморфизм в гене клеточного цикла и апоптоза TP53 (17p13.1) является фактором риска развития ПОУГ [11]. При этом данный ген активно экспрессируется в РПЭ [12]. РПЭ – это уникальный слой клеток, которые выполняют функцию эпителиальную, фагоцитарную и глиальную. Водно-метаболический транспорт РПЭ осуществляется через взаимодействие с рецепторами к допамину, серотонину, адреналину, АТФ, пуриnergическим соединениям благодаря наличию взаимодействующих транспортных систем: Cl^- и Ca^{2+} ионных каналов, G-белок сопряженные рецепторы (GPCR), аквапорины 3,5,7,8, Na^+/K^+ АТФаза, H^+ - лактатный буфер и др. Трансмембранная Na^+/K^+ АТФаза в норме находится на апикальной поверхности РПЭ, регулирует транспорт веществ и воды через плотные межклеточные контакты и может менять своё положение на мембране [13]. Гены, экспрессирующиеся в РПЭ, подтверждают его участие в процессах окислительного фосфорилирования, локального метаболизма гликозаминогликанов, синтеза АТФ и рибосом, мембранного транспорта, фосфатидилинозитоловом сигнале [12,14]. Также он экспрессирует гены системы комплемента, интерлейкинов 6 и 8, MMP, и гены большого комплекса гистосовместимости с высокой индивидуальной вариабельностью [12,14].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Wang X, Lou N, Eberhardt A, Yang Y, Kusk P, Xu Q, Förster A, Peng S, Shi M, Lardon-de-Guevara A, Delle C, Sirdurdsson B, Xavier A.L.R., Ertürk A, Libby RT, Chen L, Thrane AS, Nedergaard. An ocular glymphatic clearance system removes β -amyloid from the rodent eye. *Sci. Transl. Med.* 2020; 1: eaaw3210.
2. Mogensen F, Delle C, Nedergaard M. The glymphatic system (en)during inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22: 7491.
3. Beisekeeva J, Kulumbetova J, Beisekeev S, Kochergin SA. Hydrostatic pressure gradients and a new membrane-glymphatic theory of primary glaucoma. *Int Journal of Ophthalmol and Vis Sci.* 2022, 7(1): 14-25.
4. Pouw AE, Greiner MA, Coussa RG, Jiao C, Han IC, Skeie JM, Fingert JH, Mullins RE, Sohn EH. Cell-Matrix

Обсуждение. Полиморфизм генов, ответственных за синтез коллагена (COL1A1), генов матриксных металлопротеиназ (MMP9, MMP3, MMP1), эпигенетических регуляторных РНК-генов (CDKN2BAS1), а также генов псевдоэксфолиативного синдрома (LOXL1) оказывает влияние на предрасположенность к развитию заболевания. Но определены гены первичной глаукомы, которые экспрессируются и в клетках РПЭ, и в фоторецепторах, что свидетельствует о прямом участии этих слоёв сетчатки и их влиянии на этиопатогенез данного заболевания, например, такие как OPTN1, TP53, HSPBP1 (HSP7), MYOC, OPA-1 и др. При первичной глаукоме нарушается как состав [15], так и скорость оттока внутриглазной/внутриканальной жидкости через конвенциональные и лимфатические пути оттока [1,16]. Важно отметить, что лимфатическая циркуляция в головном мозгу в норме зависит от циркадных ритмов и происходит во время медленной фазы сна [17], и прогрессия глаукомных изменений зрительного нерва происходит более выражено на стороне, на которой пациент спит [18], и коррелирует с ночной артериальной гипотензией и нарушением циркадных ритмов. Эти данные доказывают прямую зависимость оттока ВГЖ из глаза от силы тяготения и гидродинамических градиентов.

Заключение. Таким образом, циркуляция водянистой влаги и внутриглазной тканевой жидкости изменяет структуру и состав тканей переднего и заднего отрезка глаза с возрастом и при патологии. Приведённые данные косвенно подтверждают основные положения мембранно-лимфатической теории глаукомы. Необходимы клинико-лабораторные подтверждения данной теории и разработка новых этиопатогенетических методов лечения первичной глаукомы.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

interactions in the eye: from cornea to choroid. *Cells* 2021;(10): 687.

5. Cloquet D, Felsenfeld DP, Sheetz MP. Extracellular matrix rigidity causes strengthening of integrin-cytoskeleton linkages. *Cell*, 1997; 89: 39-48.
6. Matthews BD, Overby DR, Mannix R, Ingber DE. Cellular adaptation to mechanical stress: role of integrins, Rho, cytoskeletal tension and mechanosensitive ion channels. *J Cell Sci.* 2006;119:508-18.
7. Faralli JA, Filla MS, Peters DM. Role of fibronectin in primary open angle glaucoma. *Cells* 2019;(8):1518-1538.
8. Bradley JM, Kelley MJ, Zhu X, Anderssohn AM, Alexander JP, Acott TS. Effects of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(7):1505-13.

9. Jovanovic P, Stefanovic ZL, Dzunic B et al. Lactate dehydrogenase and oxidative stress activity in primary open-angle glaucoma aqueous humour. *Bosnian Journal of basic Medical science*, 2010;10(1):83-88. doi:10.17305.bjbms.2010.2743.
10. Williams PA, Harder JM, Foxworth NE, et al. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science*. 2017;335(6326):756-760. doi: 10.1126/science.aal0092
11. Micheal S, Saksens N, Khan M.I., Hogewind B. Identification of TP53BP2 as a novel candidate gene for primary open angle glaucoma by whole exome sequencing in a large multiplex family. *Molecular Neurobiology*, 2018, 55(2).
12. Booji JC, ten Brink JB, Swagemakers SMA, Verkerk AJMH, Essing AHW, van der Spek P, Bergen AAB. A new strategy to identify and annotate human RPE-specific gene expression. *PlosOne* 2010, 5(3) e9341
13. Rajasekaran SA, Hu J, Gopal J. Na,K-ATPase inhibition alters tight junction structure and permeability in human retinal pigment epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;284:c1497-c1507.
14. Booji JC, van Soest S, Swagemakers SMA, Essing AHW, Verkerk AJMH, van der Spek P, Gorgels TGMF, Bergen AAB. Functional annotation of the human retinal pigment epithelium transcriptome. *BMC Genomics* 2009, 10:164-182
15. Dos Santos Prata T, Navajas EV, Soares Melo Jr LA et al. Aqueous humor protein concentration in patients with primary open-angle glaucoma under clinical treatment. *Arq Bras Oftalmol*. 2007; 70(2)
16. Mathieu E, Gupta N, Paczka-Giorgi LA, et al. Reduced cerebrospinal fluid inflow to the optic nerve in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: 5876-5884.
17. Holth JK, Fritschi SK, Wang C, Pederson NP, Cirrito JR, Mahan TE, Finn MB, Manis M, Geerling JC, Fuller PM, Lucey BP, Holtzman DM. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science*, 2019; 363:880-884.
18. Lee T, Yoo C, Lin S, Kim Y. Effect of different head positions in lateral decubitus posture on intraocular pressure in treated patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2015 Nov;160 (5):929-936.