

圆锥角膜的遗传学研究进展

徐丽妍, 杨凯丽, 任胜卫

引用: 徐丽妍, 杨凯丽, 任胜卫. 圆锥角膜的遗传学研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(5):796-800

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (No.81200664); 河南省自然科学基金项目 (No.182300410362)

作者单位: (450003) 中国河南省郑州市, 河南省人民医院 河南省立眼科医院 河南省眼科研究所 郑州大学人民医院

作者简介: 徐丽妍, 毕业于郑州大学, 硕士, 研究方向: 圆锥角膜。

通讯作者: 任胜卫, 毕业于青岛大学, 博士, 副主任医师, 主任, 研究方向: 角膜屈光及眼表疾病. shengweiren1984@163.com

收稿日期: 2019-08-23 修回日期: 2020-04-02

摘要

圆锥角膜是一种以角膜扩张、中央区角膜基质变薄、呈圆锥形突起及高度不规则近视散光为特征的角膜扩张性疾病。前期经家系研究、双生子研究等多种方法证实, 该病的发生有明显的遗传倾向。随着分子生物学技术的发展, 圆锥角膜的遗传学研究也逐渐增多, 主要包含核基因组、线粒体基因组及表观遗传学相关研究, 本文就圆锥角膜相关遗传学研究进展进行综述。

关键词: 圆锥角膜; 遗传学; 核基因组; 线粒体基因组; 表观遗传

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.11

Progress in genetic research on keratoconus

Li-Yan Xu, Kai-Li Yang, Sheng-Wei Ren

Foundation items: Youth Fund of the National Natural Science Foundation of China (No. 81200664); Henan Natural Science Foundation (No.182300410362)

Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Eye Institute, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Correspondence to: Sheng-Wei Ren. Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Eye Institute, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, Henan Province, China. shengweiren1984@163.com

Received: 2019-08-23 Accepted: 2020-04-02

Abstract

• Keratoconus is a corneal disease characterized by corneal ectasia, progressive corneal thinning, conical protrusion and irregular astigmatism. Several studies have indicated that keratoconus is a complex disease with genetic heterogeneity. Genetic studies on keratoconus involving nuclear genome, mitochondrial genome and epigenetics were increasing. This article reviews the

recent progress in genetic research on keratoconus.

• **KEYWORDS:** keratoconus; genetics; nuclear genome; mitochondrial genome; epigenetics

Citation: Xu LY, Yang KL, Ren SW. Progress in genetic research on keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(5):796-800

0 引言

圆锥角膜 (keratoconus, KC) 是一种以角膜扩张、中央区角膜基质变薄、呈圆锥状突起为特征的角膜病变^[1], 该病通常于青春期发病, 病变呈进行性发展, 晚期视力严重下降, 需行角膜移植手术进行治疗^[2]。目前的研究表明, 圆锥角膜的发生有明显的遗传倾向, 6%~10%的圆锥角膜患者有阳性家族史, 患者一级亲属的发病率显著高于一般人群发病率^[3]。此外, Tuft 等^[4]在 18 对双生子圆锥角膜遗传一致性的研究中发现, 同卵双胞胎较异卵双胞胎有更高的遗传一致性, Kriszt 等^[5]通过家系共分离分析表明圆锥角膜是一种复杂的非孟德尔遗传病, 上述研究均表明圆锥角膜的发生与遗传因素密切相关。

近年来, 随着分子生物学技术的发展, 越来越多的研究集中于疾病发生的分子遗传机制。目前, 圆锥角膜相关的分子遗传学研究逐渐成为了国内外研究的热点, 该病的遗传学研究主要集中于核基因组相关研究, 而线粒体基因组及表观遗传相关研究也相继被报道。本文就圆锥角膜相关的核基因组、线粒体基因组及表观遗传研究进行综述, 以期深入了解圆锥角膜的遗传学基础及发病机制, 为进一步制定有效的预防措施及治疗方案提供新的思路。

1 核基因组相关研究

核基因组包含了基因组绝大多数的遗传信息, 其序列变异对疾病的发生有重要影响。研究表明圆锥角膜的发生有明显的遗传异质性, 多种基因对该病的发生均有重要作用。目前, 圆锥角膜核基因组相关的遗传研究方法主要有全基因组关联分析、连锁分析及候选基因分析三种, 筛查该病发生的遗传易感基因及位点可为探讨该病发生的遗传分子机制提供理论依据。

1.1 全基因组关联分析 全基因组关联研究 (genome wide association study, GWAS) 是指在全基因组层面上, 以基因组中数以百万计的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 为分子遗传标记, 寻找与疾病相关的遗传因素的研究方法。该方法在多种疾病的遗传研究中普遍应用, 目前有关圆锥角膜的 GWAS 研究已经确定了 RAB3-GTP 酶激动蛋白基因 (RAB3 GTPase activating protein catalytic subunit 1, *RAB3GAP1*)、肝细胞生长因子基因 (hepatocyte growth factor, *HGF*)、赖氨酸氧化酶基因 (lysyl oxidase, *LOX*) 与圆锥角膜的发生密切相关。

Li 等^[6]通过对高加索人群的研究发现 *RAB3GAP1* 基因 rs4954218 位点与圆锥角膜的发生密切相关, 提示 *RAB3GAP1* 基因参与了该病的发生过程。 *RAB3GAP1* 基因

表 1 连锁分析定位的圆锥角膜相关基因座

染色体定位	研究人群	基因
1p36.23,8q13.1~q21.11	澳大利亚人	
2p24	欧洲人、阿拉伯人、非洲人	
2q13~q14.3,20p13~p12.2	厄瓜多尔人	
3p14~q13	意大利人	
3p	西班牙人	
4q	欧美、西班牙、亚洲人等	
5q14.3~q21.1	高加索人	CAST
5q21.2	意大利人	
5q31	欧美、西班牙、亚洲人等	
5q31.1~q35.3	厄瓜多尔人	
5q32~33	意大利人	
5p	欧美、西班牙、亚洲人等	
9q21.13	意大利人	
9q22.2	意大利人	
9p	西班牙人	
9q34	欧美、西班牙、亚洲人等	
11p	欧美、西班牙、亚洲人等	
12p	欧美、西班牙、亚洲人等	
13q32	厄瓜多尔人	DOCK9
14q	欧美、西班牙、亚洲人等	
14q11.2	意大利人	
14q24.3	多种族人群	
15q15.1	意大利人	
15q22.32~24.2	北爱尔兰人	miR-184
16q22.3~q23.1	芬兰人	
16q23.1	意大利人	
17p13	巴基斯坦人	
17q	西班牙人	
18p11.31	意大利人	
20q12	澳大利亚人	

编码 RAB3-GTP 酶激活蛋白催化亚基, RAB3-GTP 酶是 Ca²⁺ 介导激素和神经递质胞外分泌的关键调节酶。随后, 许多研究者试图验证该位点与圆锥角膜发生之间的相关性, 发现在不同人群中其结果也不尽相同。在捷克人群中, RAB3GAP1 基因 rs4954218 位点与圆锥角膜的发生明显相关^[7], 而在中国汉族人群中无明显相关性^[8], 不同澳大利亚人群中的研究结果也不一致^[9-10]。

Burdon 等^[11]对澳大利亚及美国人群进行了多阶段的 GWAS 研究, 结合 tag SNPs 位点的基因分型分析及 Meta 分析发现, HGF 基因 rs3735520 ($P = 9.9 \times 10^{-7}$) 及 rs17501108 ($P = 9.9 \times 10^{-5}$) 位点与该人群中圆锥角膜发生的关联度最高。HGF 是由间叶细胞产生和分泌的一种抗纤维化因子, 在维持角膜上皮细胞正常功能过程中发挥着重要作用。Dudakova 等^[12]在捷克人群的研究中证实了 rs3735520 位点与圆锥角膜发生的相关性, 而在中国人群及澳大利亚另一人群的研究中并未发现其相关性^[8-9]。

Bykhovskaya 等^[13]通过对高加索人群 GWAS 研究发现, LOX 基因第四内含子区的 rs10519694 及 rs2956540 位点与圆锥角膜的发生有较强的相关性, 进一步对该基因外显子区域检测发现 rs1800449 及 rs2288393 位点与圆锥角膜的发生具有相关性。LOX 是一种铜依赖的胺氧化

酶, 参与介导角膜基质中的胶原纤维和弹性纤维形成共价键, 对维持角膜生物力学特性有重要作用。随后的研究发现, rs2956540 位点是欧洲人群及中国汉族人群圆锥角膜发生的遗传风险位点^[12,14], rs1800449 位点 A 等位基因是伊朗人群圆锥角膜发生的风险等位基因^[15]。

1.2 连锁分析 连锁分析是利用连锁不平衡的原理探讨致病基因与某些遗传标记关系的一种研究方法, 该方法通常在单基因疾病的遗传研究中广泛应用, 复杂疾病的研究中也有部分应用。目前, 圆锥角膜的遗传方式并不明确, 尽管大多数圆锥角膜表现为散发, 也有报道家族性遗传在圆锥角膜发病过程中有一定作用。家族性的圆锥角膜多数表现为常染色体显性遗传, 少部分属于常染色体隐性遗传。连锁分析在圆锥角膜发病机制的研究中也有应用, 并且已经定位了许多与该病发生相关的基因及位点(表 1^[16-17])。

Tang 等^[18]通过全基因组连锁分析把 1 个圆锥角膜家系的致病基因位点定位于 5q14.3~q21.1。Li 等^[19]通过连锁分析发现定位于该区域的钙蛋白酶抑制蛋白基因 (calpastatin, CAST) rs4434401 位点与圆锥角膜的发生密切相关。CAST 是一种内源性的钙蛋白酶抑制剂, 其与钙蛋白酶、钙蛋白酶激活蛋白构成的钙蛋白酶系统在维持人体

多个组织正常功能过程中有重要作用,研究表明钙蛋白酶系统对维持角膜上皮细胞更新及创伤愈合过程具有重要作用^[20]。圆锥角膜患者的角膜上皮发生了改变,CAST可能通过修复损伤的角膜上皮从而参与圆锥角膜的发生发展过程。

Gajecka等^[21]通过对18个厄瓜多尔家系多位点的连锁分析及单倍型分析将圆锥角膜发生的致病基因位点定位于13q32,深入探究发现定位于该区域DOCK9(dedicator of cytokinesis 9)基因的c.2262 A>C突变可能是其中一家系圆锥角膜发生的突变基因位点^[22]。DOCK9蛋白可特异性激活细胞周期分裂蛋白42,参与细胞内信号转导过程。体外实验研究发现DOCK9基因c.2262 A>C突变会引起该蛋白剪接异常,导致蛋白翻译提前终止,使得DOCK9蛋白的功能域受损,从而改变了其生物学特性,影响圆锥角膜的发生过程^[23]。

Hughes等^[24]通过全基因组连锁分析对1个患有严重圆锥角膜和早发性前极性白内障家系进行了调查研究,结果发现该家系的致病位点定位于15q22~q25,进一步探究发现miR-184基因c.57 C>U突变是该家系的致病突变位点。Bykhovskaya等^[25]在对1个患有先天性白内障和早发型重度圆锥角膜的家系调查研究中发现miR-184基因c.57 C>U突变在此家系中同样存在。miRNA-184是一个长为22nt的内源性非编码RNA,在角膜及晶状体中呈特异性高表达。研究表明miR-184种子区c.57 C>U突变与家族性圆锥角膜的发生密切相关,而该突变在散发性圆锥角膜患者中未见报道,这提示该突变与合并其他眼部异常的圆锥角膜病例更为相关。

1.3 候选基因分析 候选基因分析是指根据对某种疾病或性状已有的了解,直接从已知或潜在的基因中挑选出可能对该疾病或性状有影响的候选基因,进而对其进行分析的一种研究策略,通常采用病例-对照设计的研究方法进行。目前,圆锥角膜的发病机制尚不明确,候选基因分析为其病因学研究提供了新的思路。圆锥角膜的候选基因主要包含视觉系统同源框1基因(visual system homeobox 1,VSX1)、锌指蛋白469基因(zinc finger protein 469,ZNF469)、胶原相关基因、氧化应激相关基因及炎症相关基因等。

VSX1基因是一个调节细胞正常分化及发育的主控基因,在视网膜视锥双极细胞的分化及正常功能的维持中具有重要作用,研究发现该基因存在多种突变与圆锥角膜的发生密切相关^[26]。De Silva等^[27]在巴西人群中发现VSX1基因上L68H、R131S、D105E三个非同义突变位点,Guan等^[28]对中国散发圆锥角膜患者的研究发现了VSX1基因R131P杂合性突变,Bardak等^[29]在土耳其人群中发现了VSX1基因上D144N、D295Y两个错义突变位点,Saeed-Rad等^[30]通过对伊朗人群的研究发现VSX1基因R166W及H244R突变可能是该人群的致病突变位点,De Bonis等^[31]在意大利人群中的突变筛查发现VSX1基因G239R突变与该人群圆锥角膜的发生具有相关性,Paliwal等^[32]在印度人群中发现VSX1基因上Q175H突变位点影响了圆锥角膜的发生,Mok等^[33]对韩国人群的研究发现了VSX1基因N151S、G160V两个突变位点。此外,一些研究也表明VSX1基因突变与圆锥角膜的发生无相关性^[8,34],这可能是由于突变在不同种族人群中的分布不同所造成的,需要进一步探讨。

ZNF469基因编码一种锌指蛋白,该蛋白与体内某些胶原有低度同源性,在胶原纤维形成过程中发挥作用。Vincent等^[35]在新西兰人群中的研究发现ZNF469基因突变可能参与该人群圆锥角膜发生的病理形成过程。Yildiz等^[36]通过对土耳其人群的突变筛查研究发现,ZNF469基因编码区的P873T、Q2188H突变可能与该病的发生密切相关。Yu等^[37]在中国汉族人群散发圆锥角膜患者中发现了ZNF469基因上的7个突变位点,表明该基因参与了中国汉族人群圆锥角膜的发生过程。Zhang等^[38]研究发现ZNF469基因的突变筛查可能对预防交联术后并发症有一定的指导意义。

圆锥角膜的一个主要病理改变是角膜基质变薄,其可能的原因是胶原数量减少或胶原纤维的结构异常造成角膜机械抵抗力降低,从而导致角膜前凸变薄,因此,胶原相关基因被认为可能与圆锥角膜的发生具有相关性。Saravani等^[39]在伊朗人群中探讨了COL4A3基因多态性与圆锥角膜发生的关系,结果发现rs55703767位点与该人群圆锥角膜的发病密切相关。Sargazi等^[40]通过对伊朗人群COL4A4基因多态性的研究发现,rs2228557位点是该人群圆锥角膜发生的遗传风险位点。而在其他人群的研究中并未发现COL4A3、COL4A4基因与圆锥角膜发生的相关性^[41-42]。研究表明,COL5A1基因改变与中央角膜厚度密切相关,Li等^[43]研究表明COL5A1基因rs1536482、rs7044529位点可能通过影响圆锥角膜患者的中央角膜厚度,从而参与了该病的发生过程。目前的研究尚未发现COL4A1、COL4A2、COL8A1及COL8A2基因与圆锥角膜发生相关^[44-45]。

研究表明,圆锥角膜患者中存在较高水平的氧化应激损伤,超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1,SOD1)是一种抗氧化酶,可参与角膜组织的氧化应激损伤修复过程。Udar等^[46]研究表明SOD1基因是圆锥角膜发生的一个候选基因,测序分析发现圆锥角膜患者中存在SOD1基因第二内含子区7bp的缺失,进一步探究发现该缺失可降低患者体内SOD1的表达水平及活性,使得抵御氧化应激的能力减弱,从而导致圆锥角膜的发生。然而,有关SOD1基因与圆锥角膜发生关系的其它研究中并未发现与该病相关的突变或位点^[30-31,47]。

目前的研究表明,炎症可能参与了圆锥角膜的病理形成过程^[48]。Kim等^[49]通过病例对照研究发现,白细胞介素1 β 基因(interleukin 1 beta,IL1B)启动子区rs1143627、rs16944位点与韩国人圆锥角膜的发生密切相关,Milami等^[50]发现rs1143627、rs16944位点与日本人圆锥角膜发生具有相关性。Wang等^[51]在中国汉族人群中的研究发现白细胞介素1 α 基因(interleukin 1 alpha,IL1A)rs2071376位点、IL1B基因rs1143627、rs16944位点与该人群圆锥角膜的发生密切相关。Arbab等^[52]通过对巴基斯坦人群的研究发现,TNF- α 基因启动子区rs1800629位点A等位基因增加了该人群圆锥角膜的发病风险。

2 线粒体基因组相关研究

线粒体是存在于真核生物细胞内的一种半自主细胞器,处于新陈代谢和生物能量转换的中心地位。线粒体DNA属母系遗传,其序列突变率极高,研究发现线粒体DNA突变对圆锥角膜的发生也有影响^[53]。Pathak等^[54]通过对印度人群线粒体复合体I相关基因的突变筛查发现,圆锥角膜患者中存在较多的基因序列变异,增多的序

列变异与活性氧(reactive oxygen species,ROS)的增加密切相关,ROS的增加引起了较多的氧化应激损伤,从而导致圆锥角膜的发生。Abu-Amero等^[55]在对沙特阿拉伯人线粒体基因组的测序分析中发现了10个线粒体突变位点,其中m.4218 T>A、m.11393 C>T、m.12504 G>A、m.14000 T>A突变位于线粒体复合体I相关基因上,m.4381 A>G、m.5567 T>C、m.5664 A>G、m.12178 C>T、m.12308 A>G、m.12310 insA突变位于tRNA相关基因上,同时,该研究小组发现线粒体单倍群H及R增加了沙特阿拉伯人圆锥角膜的发病风险^[56]。Hao等^[57]研究发现线粒体单倍群与中国汉族人群圆锥角膜的发生没有相关性,而线粒体DNA的拷贝数与中国汉族人群圆锥角膜的发生密切相关。

3 表观遗传相关研究

表观遗传学是指在基因组DNA序列不发生改变的情况下,基因的表达发生了可遗传的改变。其主要通过DNA甲基化、非编码RNA调控、组蛋白修饰及染色质重塑等形式调控基因的表达,从而影响疾病的发生发展过程。为了探讨DNA甲基化在圆锥角膜发生中的作用,Kabza等^[58]通过重亚硫酸氢盐测序的方法对角膜组织样本进行了检测,结果发现许多圆锥角膜连锁的位点均发生了甲基化水平的改变,进一步探究发现Wnt信号通路相关基因甲基化程度的改变可能影响了基因的表达,从而影响了圆锥角膜的发生发展进程。Wang等^[59]采用miRNA芯片对27例圆锥角膜上皮组织及26例对照进行了测序分析,结果发现miR-151a-3p、miR-138-5p、miR-146b-5p、miR-194-5p、miR-28-5p、miR-181a-2-3p在圆锥角膜上皮组织中表达下调。Khaled等^[60]通过对10例圆锥角膜组织及8例对照的RNA测序分析发现,lnc-WNT4-2:1、lnc-SCP2-2:1、lnc-ALDH3A2-2:1在圆锥角膜组织中表达上调,lnc-BLID-5:1、MEG3在圆锥角膜组织中表达下调。然而,这些差异表达的非编码RNA影响该病发生的具体机制尚不清楚,仍需深入探究。

4 小结

综上所述,圆锥角膜是一种复杂的遗传异质性疾病,探讨其发生的分子遗传学机制可为研究该病的发病机制、诊断、治疗及预后提供一定的帮助。目前,研究者通过全基因组关联分析、全基因组连锁分析、候选基因分析等方法已经定位了核基因组中的一些与圆锥角膜发生相关的易感基因及位点,而线粒体基因组及表观遗传也发生了改变,但这些位点及改变影响疾病发生的病理机制尚不明确。因此,筛查圆锥角膜发生的分子遗传学改变,深入探讨其致病性病理机制可为该病的诊断及治疗提供理论依据。

参考文献

- Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, et al. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(6): 770-783
- Karamichos D. Keratoconus: Challenges and Emerging Trends. *J Mol Genet Med* 2018; 12(3): 367
- Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea* 2019; 39(2): 263-270
- Tuft SJ, Hassan H, George S, et al. Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(6): e482-486
- Kriszt A, Losonczy G, Berta A, et al. Segregation analysis suggests that keratoconus is a complex non-mendelian disease. *Acta Ophthalmol*

2014; 92(7): e562-568

- Li X, Bykhovskaya Y, Haritunians T, et al. A genome-wide association study identifies a potential novel gene locus for keratoconus, one of the commonest causes for corneal transplantation in developed countries. *Hum Mol Genet* 2012; 21(2): 421-429
- Liskova P, Dudakova L, Krepelova A, et al. Replication of SNP associations with keratoconus in a Czech cohort. *PLoS One* 2017; 12(2): e0172365
- Hao XD, Chen P, Chen ZL, et al. Evaluating the Association between Keratoconus and Reported Genetic Loci in a Han Chinese Population. *Ophthalmic Genet* 2015; 36(2): 132-136
- Lucas SEM, Zhou T, Blackburn NB, et al. Rare, potentially pathogenic variants in 21 keratoconus candidate genes are not enriched in cases in a large Australian cohort of European descent. *PLoS One* 2018; 13(6): e0199178
- Bae HA, Mills RA, Lindsay RG, et al. Replication and meta-analysis of candidate loci identified variation at RAB3GAP1 associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(7): 5132-5135
- Burdon KP, Macgregor S, Bykhovskaya Y, et al. Association of polymorphisms in the hepatocyte growth factor gene promoter with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(11): 8514-8519
- Dudakova L, Palos M, Jirsova K, et al. Validation of rs2956540:G>C and rs3735520:G>A association with keratoconus in a population of European descent. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(11): 1581-1583
- Bykhovskaya Y, Li X, Epifantseva I, et al. Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(7): 4152-4157
- Zhang J, Zhang L, Hong J, et al. Association of Common Variants in LOX with Keratoconus: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(12): e0145815
- Hasanian-Langroudi F, Saravani R, Validad MH, et al. Association of Lysyl oxidase (LOX) Polymorphisms with the Risk of Keratoconus in an Iranian Population. *Ophthalmic Genet* 2015; 36(4): 309-314
- Valgaeren H, Koppen G, Van Camp G. A new perspective on the genetics of keratoconus: why have we not been more successful? *Ophthalmic Genet* 2018; 39(2): 158-174
- Bykhovskaya Y, Margines B, Rabinowitz YS. Genetics in Keratoconus: where are we? *Eye Vis (Lond)* 2016; 3: 16
- Tang YG, Rabinowitz YS, Taylor KD, et al. Genomewide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14.3-q21.1. *Genet Med* 2005; 7(6): 397-405
- Li X, Bykhovskaya Y, Tang YG, et al. An association between the calpastatin (CAST) gene and keratoconus. *Cornea* 2013; 32(5): 696-701
- Shearer TR, Azuma M, David LL, et al. Calpain and calpastatin in rabbit corneal epithelium. *Curr Eye Res* 1990; 9(1): 39-44
- Gajecka M, Radhakrishna U, Winters D, et al. Localization of a gene for keratoconus to a 5.6-Mb interval on 13q32. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(4): 1531-1539
- Czugala M, Karolak JA, Nowak DM, et al. Novel mutation and three other sequence variants segregating with phenotype at keratoconus 13q32 susceptibility locus. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(4): 389-397
- Karolak JA, Rydzanicz M, Ginter-Matuszewska B, et al. Variant c.2262A>C in DOCK9 Leads to Exon Skipping in Keratoconus Family. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(13): 7687-7690
- Hughes AE, Dash DP, Jackson AJ, et al. Familial keratoconus with cataract: linkage to the long arm of chromosome 15 and exclusion of candidate genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(12): 5063-5066
- Bykhovskaya Y, Caiado Canedo AL, Wright KW, et al. C.57 C>T

- Mutation in MIR 184 is Responsible for Congenital Cataracts and Corneal Abnormalities in a Five-generation Family from Galicia, Spain. *Ophthalmic Genet* 2013; 36(3): 244-247
- 26 Wang YN, Liu XN, Wang XD, *et al.* Expression of visual system homeobox 1 in human keratoconus. *Int J Ophthalmol* 2019; 12(2): 201-206
- 27 De Silva DC, Gadelha BNB, Feitosa AFB, *et al.* Analysis of VSX1 Variations in Brazilian Subjects with Keratoconus. *J Ophthalmic Vis Res* 2018; 13(3): 266-273
- 28 Guan T, Wang X, Zheng LB, *et al.* Analysis of the VSX1 gene in sporadic keratoconus patients from China. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 173
- 29 Bardak H, Gunay M, Yildiz E, *et al.* Novel visual system homeobox 1 gene mutations in Turkish patients with keratoconus. *Genet Mol Res* 2016; 15(4)
- 30 Saeed-Rad S, Hashemi H, Miraftab M, *et al.* Mutation analysis of VSX1 and SOD1 in Iranian patients with keratoconus. *Mol Vis* 2011; 17: 3128-3136
- 31 De Bonis P, Laborante A, Pizzicoli C, *et al.* Mutational screening of VSX1, SPARC, SOD1, LOX, and TIMP3 in keratoconus. *Mol Vis* 2011; 17: 2482-2494
- 32 Paliwal P, Singh A, Tandon R, *et al.* A novel VSX1 mutation identified in an individual with keratoconus in India. *Mol Vis* 2009; 15: 2475-2479
- 33 Mok JW, Baek SJ, Joo CK. VSX1 gene variants are associated with keratoconus in unrelated Korean patients. *J Hum Genet* 2008; 53(9): 842-849
- 34 Stabuc-Silih M, Strazisar M, Hawlina M, *et al.* Absence of pathogenic mutations in VSX1 and SOD1 genes in patients with keratoconus. *Cornea* 2010; 29(2): 172-176
- 35 Vincent AL, Jordan CA, Cadzow MJ, *et al.* Mutations in the zinc finger protein gene, ZNF469, contribute to the pathogenesis of keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(9): 5629-5635
- 36 Yildiz E, Bardak H, Gunay M, *et al.* Novel Zinc Finger Protein Gene 469 (ZNF469) Variants in Advanced Keratoconus. *Curr Eye Res* 2017; 42(10): 1396-1400
- 37 Yu X, Chen B, Zhang X, *et al.* Identification of seven novel ZNF469 mutations in keratoconus patients in a Han Chinese population. *Mol Vis* 2017; 23: 296-305
- 38 Zhang W, Margines JB, Jacobs DS, *et al.* Corneal Perforation After Corneal Cross-Linking in Keratoconus Associated With Potentially Pathogenic ZNF469 Mutations. *Cornea* 2019; 38(8): 1033-1039
- 39 Saravani R, Yari D, Saravani S, *et al.* Correlation between the COL4A3, MMP-9, and TIMP-1 polymorphisms and risk of keratoconus. *Jpn J Ophthalmol* 2017; 61(3): 218-222
- 40 Sargazi S, Moudi M, Heidari Nia M, *et al.* Association of KIF26B and COL4A4 gene polymorphisms with the risk of keratoconus in a sample of Iranian population. *Int Ophthalmol* 2019; 39(11): 2621-2628
- 41 Stabuc-Silih M, Ravnik-Glavac M, Glavac D, *et al.* Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Mol Vis* 2009; 15: 2848-2860
- 42 Kokolakis NS, Maria G, Chatziralli IP, *et al.* Polymorphism analysis of COL4A3 and COL4A4 genes in Greek patients with keratoconus. *Ophthalmic Genet* 2015; 35(4): 226-228
- 43 Li X, Bykhovskaya Y, Canedo AL, *et al.* Genetic association of COL5A1 variants in keratoconus patients suggests a complex connection between corneal thinning and keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(4): 2696-2704
- 44 Karolak JA, Kulinska K, Nowak DM, *et al.* Sequence variants in COL4A1 and COL4A2 genes in Ecuadorian families with keratoconus. *Mol Vis* 2011; 17: 827-843
- 45 Aldave AJ, Bourla N, Yellore VS, *et al.* Keratoconus is not associated with mutations in COL8A1 and COL8A2. *Cornea* 2007; 26(8): 963-965
- 46 Udari N, Atilano SR, Brown DJ, *et al.* SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(8): 3345-3351
- 47 Nejabat M, Naghash P, Dastsooz H, *et al.* VSX1 and SOD1 Mutation Screening in Patients with Keratoconus in the South of Iran. *J Ophthalmic Vis Res* 2017; 12(2): 135-140
- 48 苏渲迪, 汪阿美, 张文芳. 炎症因子在圆锥角膜发病机制中的研究进展. *国际眼科杂志* 2019; 19(2): 244-247
- 49 Kim SH, Mok JW, Kim HS, *et al.* Association of -31T>C and -511 C>T polymorphisms in the interleukin 1 beta (IL1B) promoter in Korean keratoconus patients. *Mol Vis* 2008; 14(14): 2109-2116
- 50 Mikami T, Meguro A, Teshigawara T, *et al.* Interleukin 1 beta promoter polymorphism is associated with keratoconus in a Japanese population. *Mol Vis* 2013; 19(2): 845-851
- 51 Wang Y, Jin T, Zhang X, *et al.* Common single nucleotide polymorphisms and keratoconus in the Han Chinese population. *Ophthalmic Genet* 2013; 34(3): 160-166
- 52 Arbab M, Tahir S, Niazi MK, *et al.* TNF-alpha Genetic Predisposition and Higher Expression of Inflammatory Pathway Components in Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(9): 3481-3487
- 53 Vallabh NA, Romano V, Willoughby CE. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in corneal disease. *Mitochondrion* 2017; 36: 103-113
- 54 Pathak D, Nayak B, Singh M, *et al.* Mitochondrial complex 1 gene analysis in keratoconus. *Mol Vis* 2011; 17: 1514-1525
- 55 Abu-Amero KK, Azad TA, Kalantan H, *et al.* Mitochondrial sequence changes in keratoconus patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(3): 1706-1710
- 56 Abu-Amero KK, Azad TA, Sultan T, *et al.* Association of mitochondrial haplogroups H and R with keratoconus in Saudi Arabian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(5): 2827-2831
- 57 Hao XD, Chen ZL, Qu ML, *et al.* Decreased Integrity, Content, and Increased Transcript Level of Mitochondrial DNA Are Associated with Keratoconus. *PLoS One* 2016; 11(10): e0165580
- 58 Kabza M, Karolak JA, Ryzanicz M, *et al.* Multiple Differentially Methylated Regions Specific to Keratoconus Explain Known Keratoconus Linkage Loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(5): 1501-1509
- 59 Wang YM, Ng TK, Choy KW, *et al.* Histological and microRNA Signatures of Corneal Epithelium in Keratoconus. *J Refract Surg* 2018; 34(3): 201-211
- 60 Khaled ML, Bykhovskaya Y, Yablonski SER, *et al.* Differential Expression of Coding and Long Noncoding RNAs in Keratoconus-Affected Corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(7): 2717-2728