

УДК: 617.713-007.64

Кератоконус как проявление соединительнотканых дисплазий



М. М. Бикбов



В. К. Суркова



К. Х. Оганисян

Государственное бюджетное учреждение «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 4–7

Частое сочетание кератоконуса и системных дисплазий соединительной ткани указывает на возможную этиопатогенетическую общность этих заболеваний. Системные дисплазии соединительной ткани характеризуются снижением содержания отдельных типов коллагена, нарушением их соотношения, изменениями темпов синтеза и сборки коллагена, синтезом незрелого коллагена, нарушением структуры коллагеновых волокон, дефектом синтеза коллагена III типа, дефицитом пептидаз и нарушением соотношения коллагена и проколлагена в сторону увеличения последнего. Последнее объясняет нарастание доли незрелого коллагена в тканях и органах и, как следствие, системную врожденную неполноценность соединительной ткани. Все это ведет к изменению биомеханических свойств органов и тканей, основу которых составляют коллагеновые волокна. Строма роговицы представлена в основном коллагеновыми волокнами, погруженными в гликопротеиновый матрикс, поэтому количественные и качественные изменения, происходящие при дисплазиях соединительной ткани, изменяют биомеханические свойства роговицы. Изменение ориентации коллагеновых фибрилл, которое ведет к их реорганизации, также влияет на форму и прозрачность роговицы. При кератоконусе обнаружено уменьшение общего количества коллагена, коллагена I и III типа, повышение уровня XV и снижение уровня IV типа коллагена с изменением соотношения между ними в строме роговицы, а также аллельные различия в генах COL4A3 и COL4A4, кодирующих синтез двух из шести α -цепей молекулы коллагена IV типа. Кроме того, обнаружены нуклеотидные полиморфизмы в строении генов LOX, программирующих синтез лизилоксидазы и лизилоксидазоподобных ферментов, отвечающих за поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена, что усиливает механическую прочность фибрилл. Дефицит активности генов LOX также выявляется у пациентов с определенными формами дисплазий соединительной ткани, обуславливая системные нарушения ее биомеханических свойств. Дальнейшие исследования в области этиологии этих заболеваний дадут возможность своевременно выявлять и проводить патогенетически ориентированную терапию генетических нарушений, связанных с аномалией тканевых структур.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: кератоконус, дисплазия соединительной ткани.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Keratoconus as a manifestation of connective tissue dysplasia

M. M. Bikbov, V. K. Surkova, K. Kh. Oganisyan

Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, 90, Pushkina Str. Ufa, Russia, 450008

SUMMARY

Common association of keratoconus and connective tissue dysplasia indicates that these disorders possibly share etiology and pathogenesis. Connective tissue dysplasia is characterized by the decrease in certain types of collagen, abnormalities of their proportion, alteration of collagen synthesis and assembly, immature collagen synthesis, abnormalities of collagen fiber structure, defects of type III collagen synthesis, peptidase deficiency, and increase in pro-collagen as compared with collagen. The latter accounts for immature collagen level increase in tissues and organs and systemic

congenital laxity of connective tissue. This results in the abnormalities of biomechanical properties of organs and tissues which are composed of collagen fibers. Corneal stroma consists of collagen fibers and glycoprotein matrix. Hence, quantitative and qualitative changes in connective tissue dysplasia affect corneal biomechanics. Abnormalities of collagen fibril orientation result in their reorganization thus influencing corneal shape and transparency. In keratoconus, decreased total collagen and type I, type III, and type IV collagen, increased type XV collagen, and abnormalities of their proportion in corneal stroma as well as allele differences in COL4A3 and COL4A4 genes encoding 2 of 6 α -chains of type IV collagen were demonstrated. Nucleotide polymorphisms in LOX genes encoding lysyl oxidase and lysyl oxidase-like enzymes which are responsible for cross-linking of collagen polypeptide chains (and, therefore, mechanical strength of fibrils) were revealed as well. LOX gene deficiency that accounts for systemic biomechanical abnormalities was also recognized in certain connective tissue dysplasia. Further studies will provide early diagnosis and pathogenetically target therapy of genetic disorders associated with tissue abnormalities.

Financial disclosure: Authors have no financial or property interests related to this article.

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: keratoconus, connective tissue dysplasia.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 4–7

Кератоконус — невоспалительное заболевание роговицы, сопровождающееся ее прогрессирующим истончением и возникновением неправильного астигматизма. Распространенность кератоконуса, по данным разных авторов, составляет от 1 на 500 до 1 на 2000 в общей популяции [1]. Заболевание встречается во всех этнических группах и одинаково распространено среди мужчин и женщин. Манифестируя в пубертатном периоде, заболевание прогрессирует до третьей-четвертой декады жизни, после чего, как правило, наблюдается стабилизация процесса. Кератоконус является основной причиной пересадки роговицы в развитых странах. Этиология заболевания остается неизвестной, однако большое значение придается генетическим факторам, причастность которых доказывают семейные случаи заболевания, высокая конкордантность у монозиготных близнецов и частое сочетание с наследственными заболеваниями [1-6].

Кератоконус часто встречается у пациентов с синдромами Марфана и Элерса-Данлоса, незавершенным остеогенезом [1, 2, 7]. Эти заболевания характеризуются определенным типом наследования и имеют четкую клиническую картину. Они часто обусловлены мутациями генов, контролирующих синтез определенных типов коллагена [7, 8]. Наряду с ними выделяют многочисленную группу недифференцированных дисплазий соединительной ткани. Они представляют собой генетически гетерогенные патологии, обусловленные изменениями в геноме вследствие мультифакторных воздействий на плод внутриутробно, в том числе заболеваниями матери, профессиональными вредностями, неблагоприятной экологической обстановкой и проживанием в особых эндемических зонах [5, 9].

Снижение содержания отдельных типов коллагена, а также нарушение их соотношения, которое имеет место при дисплазии соединительной ткани, ведет к изменению биомеханических свойств органов и тка-

ней, основу которых составляют коллагеновые волокна [10]. Строма роговицы представлена в основном коллагеновыми волокнами, погруженными в гликопротеиновый матрикс. Следовательно, количественные и качественные изменения, происходящие при дисплазиях соединительной ткани, должны оказывать влияние и на ее биомеханические свойства. В роговице пациентов с кератоконусом уменьшено общее количество коллагена, коллагена I и III типов [11]. Изменение ориентации коллагеновых фибрилл, которое ведет к их реорганизации, также изменяет форму и прозрачность роговицы [12,13]. Вполне логичным представляется вопрос: не является ли кератоконус лишь локальным проявлением дисплазии соединительной ткани? Чтобы ответить на него, остановимся на исследованиях, посвященных этиологии этих заболеваний.

На модели роговицы мышей было показано, что повреждение гена, кодирующего $\alpha 1$ (COL8A1) и $\alpha 2$ цепи (COL8A2) VIII типа коллагена, ведет к структурным изменениям, схожим с клиническими проявлениями кератоконуса [14]. Кератоконус не ассоциирован с мутацией гена, кодирующего VIII тип коллагена [15], однако имеются сообщения о взаимосвязи между мутацией COL8A2 и дистрофиями роговицы [16-18]. Результаты иммуногистохимического исследования Maatta и соавт. [18] показали, что различная экспрессия нескольких других типов коллагена играет важную роль в развитии заболевания. Это XII, XIII, XVIII, XV типы коллагена, но на сегодняшний день не доказана взаимосвязь между мутацией кодирующих их структуру генов и кератоконусом [18, 19]. Повышение уровня XV и снижение уровня IV типа коллагена в роговице пациентов с кератэктазией, продемонстрированные Bochert и соавт. и Stachs соавт., доказывают их роль в патогенезе заболевания [20, 21]. В базальных клетках роговицы происходит экспрессия XIII, XV и XVIII типов коллагена, которая может играть роль

в адгезии эпителиальных клеток друг к другу и подлежащей базальной мембране [18, 21]. IV тип коллагена в роговице представлен в базальной мембране и является ее основным структурным компонентом. Mariyama и соавт. картировали COL4A3 и COL4A4 гены, расположенные на участке хромосомы 2q35-q37 [22]. Первый из них охватывает 250 kb и состоит из 51 экзона; COL4A4 ген короче (113 kb) и состоит из 48 экзонов [19, 20]. COL4A3 и COL4A4 кодируют две из шести α -цепей, формирующих трехмерную молекулу коллагена IV типа [22-26]. Они экспрессируются в роговице и причастны к развитию синдромов системного капиллярита (синдрома Гудпасчера) и наследственного нефрита (синдрома Альпорта). Эти заболевания нередко сочетаются с глазной патологией, однако корреляционной связи с сопутствующей офтальмологической патологией в настоящее время не выявлено [24-30]. Перечисленные выше гены играют ключевую роль в патогенезе полиморфной дистрофии роговицы и имеют различную экспрессию при кератоконусе [28, 31]. По данным Stachs и соавт., ген, кодирующий синтез коллагена IV типа, является главным геном-кандидатом развития кератоконуса [21]. Согласно последним исследованиям, проведенным Vukhovskaia и соавт., ряд одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена LOX ассоциированы с риском развития кератоконуса [31]. Подобные результаты были получены и в когорте из 112 пациентов со спорадическими случаями кератэктазии [32]. Stabuc-Silih и соавт. выявили восемь полиморфизмов гена COL4A3 и шесть полиморфизмов гена COL4A4. Аллельные различия D326Y в гене COL4A3 и M1237V, F1644F в гене COL4A4 достоверно отличались у пациентов с кератоконусом и в контрольной группе [33].

Среди основных этиопатогенетических факторов дисплазий соединительной ткани выделяют изменения темпов синтеза и сборки коллагена и эластина, синтез незрелого коллагена, нарушение структу-

ры коллагеновых и эластиновых волокон вследствие их недостаточной поперечной сшивки [10, 34]. Молекулярно-генетические исследования дисплазий соединительной ткани активно ведутся уже более двух десятилетий. В последнее время генетически охарактеризованы отдельные подтипы синдрома Элерса-Данлоса, найдены гены, ответственные за развитие синдрома Марфана и несовершенного остеогенеза, отмечена тенденция наследования по материнской линии, продолжается поиск биохимических маркеров недифференцированных дисплазий соединительной ткани [35-37]. Установлено, что в основе развития некоторых вариантов заболевания лежит системная врожденная неполноценность соединительной ткани ввиду генетически обусловленного дефекта синтеза коллагена III типа. При этом дефицит пептидаз нарушает соотношение коллагена и проколлагена в сторону увеличения последнего и приводит к нарастанию доли незрелого коллагена в тканях и органах [38]. Полипептидные цепи коллагена самособираются в коллагеновые фибриллы, которые впоследствии объединяются в коллагеновые волокна. Лизилоксидаза (ген LOX) и лизилоксидазоподобные ферменты (гены LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4) осуществляют поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена, усиливая механическую прочность фибрилл. Дефицит активности генов LOX обнаруживался у пациентов с некоторыми формами дисплазий соединительной ткани, в частности, с синдромом Элерса-Данлоса [39].

Таким образом, определяется общность этиопатогенеза кератоконуса и дисплазий соединительной ткани. Перспектива диагностики и лечения этих заболеваний заключается в своевременном выявлении и проведении патогенетически ориентированной терапии генетических нарушений, связанных с аномалией тканевых структур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Surv. Ophthalmol.* 1998; 4: 297-319.
- Romero-Jimenez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S. Keratoconus: a review. *Cont. Lens Anterior Eye.* 2010; 4: 157-166.
- Grigorjan A.V., Toropygin S.G., Chashina E.S. [The etiology and pathogenesis of cornea ectasia. A review]. *Etiologija i patogenez razlichnyh form jektazij rogovicy [Cataract & Refractive Surgery]. Kataraktalnaja i refrakcionaja khirurgija.* 2012; 12: 11-14. (in Russ.).
- Kasparova E.A. [Current conception of etiology and pathogenesis of keratoconus]. *Sovremennye predstavlenija ob etiologii i patogenezе keratokonusa [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftalmologii.* 2002; 3: 50-53. (in Russ.).
- Kadurina T.N. [Cardiovascular disorders in children with various hereditary connective tissue diseases]. *Porazheniya serdechno-sosudistoy sistemy u detej s razlichnymi variantami nasledstvennykh boleznij soedinitel'noy tkani. [Annals of Aritmology]. Vestnik aritmologii.* 2000; 18: 87. (in Russ.).
- Dementev D.D. [Cornea pathology. Diagnosis and treatment. Theory and clinical practice.] *Patologija rogovicy. Diagnostika i lechenie. Teoria i praktika.* Moscow: Premium Vizhn; 2013. (in Russ.).
- Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med.J. Aust.* 1975; 1: 571-573.
- Zemcovskij E.V. [Cardiac connective tissue dysplasia]. *Soedinitelnotkannaja displazia serdca.* St. Petersburg: TOO «Politeks-Nord-Vest»; 2000. (in Russ.).
- Kadurina T.N. [Hereditary diseases of collagen. Clinic, diagnostics, treatment, prophylactic medical examination]. *Nasledstvennyye kollagenopatii. Klinika, diagnostika, lechenie, dispanserizacija.* St. Petersburg: Nevskiy dialect; 2000. (in Russ.).
- Shilyaev R.R., Shal'nova S. N. [Connective tissue dysplasia and its relation with internal organ pathology in children and adults]. *Displasia soedinitel'noj tkani i ejo svjaz s patologiej vnutrennikh organov u detej i vzroslykh [Current Pediatrics]. Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2003; 5: 61-67. (in Russ.).
- Blochberger T. C., Vergnes J.P., Hempel J., Hassell J.R. cDNA to chick lumican (corneal keratan sulfate proteoglycan) reveals homology to the small interstitial proteoglycan gene family and expression in muscle and intestine. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 347-352.
- Abalain J.H., Dossou H., Colin J., Floch H.H. Levels of collagen degradation products (telopeptides) in the tear film of patients with keratoconus. *Cornea.* 2000; 19: 474-476.
- Kenney M.C., Nesburn A.B., Burgeson R.E. Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. *Cornea.* 1997; 16: 345-351.
- Hopfer U., Fukai N., Hopfer H., Wolf G., Joyce N., Li E., Olsen B.R. Targeted disruption of Col8a1 and Col8a2 genes in mice leads to anterior segment abnormalities in the eye. *FASEB J.* 2005; 19: 1232-1244.

15. Aldave A.J., Bourla N., Yellore V.S., Rayner S.A., Khan M.A., Salem A.K., Sonmez B. Keratoconus is not associated with mutations in COL8A1 and COL8A2. *Cornea*. 2007; 26: 963-965.
16. Biswas S., Munier F.L., Yardley J. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 2415-2423.
17. Gottsch J.D., Sundin O.H., Liu S.H. Jun A.S., Broman K.W., Stark W.J., Vito E.C., Narang A.K., Thompson J.M., Magovern M. Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of Fuchs corneal dystrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 1934-1939.
18. Maatta M., Heljasvaara R., Sormunen R. Differential expression of collagen types XVIII/endostatin and XV in normal, keratoconus, and scarred human corneas. *Cornea*. 2006; 25: 341-349.
19. Maatta M., Vaisanen T., Vaisanen M.R., Pihlajaniemi T., Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea: Increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea*. 2006; 25: 448-453.
20. Bochert A., Berlau J., Koczan D. Gene expression in keratoconus. Initial results using DNA microarrays. *Ophthalmologie*. 2003; 100: 545-549.
21. Stachs O., Bochert A., Gerber T. The extracellular matrix structure in keratoconus. *Ophthalmologie*. 2004; 101: 384-389.
22. Mariyama M., Zheng K., Yang-Feng T.L. Colocalization of the genes for the alpha-3 (IV) and alpha-4 (IV) chains of type IV collagen to chromosome 2 bands q35-q37. *Genomics*. 1992; 13: 809-813.
23. Momota R., Sugimoto M., Oohashi T., Kigasawa K., Yoshioka H., Ninomiya Y. Two genes, COL4A3 and COL4A4 coding for the human alpha-3 (IV) and alpha-4 (IV) collagen chains are arranged head-to-head on chromosome 2q36. *FEBS Lett.* 1998; 424: 11-16.
24. Boye E., Mollet G., Forestier L. Determination of the genomic structure of the COL4A4 gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63: 1329-1331.
25. Turner N., Mason P.J., Brown R. Molecular cloning of the human Goodpasture antigen demonstrates it to be the alpha-3 chain of type IV collagen. *J. Clin. Invest.* 1992; 89: 592-601.
26. Hudson B.G., Reeders S.T., Tryggvason K. Type IV collagen: structure, gene organization, and role in human diseases. Molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes and diffuse leiomyomatosis. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 26033-26036.
27. Mochizuki T., Lemmink H.H., Mariyama M. Identification of mutations in the alpha-3 (IV) and alpha-4 (IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat. Genet.* 1994; 8: 77-81.
28. Jun A.S., Liu S.H., Koo E.H. Microarray analysis of gene expression in human donor corneas. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 1629-1634.
29. Krafchak C.M., Pawar H., Moroi S.E. Mutations in TCF8 cause posterior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of COL4A3 by corneal endothelial cells. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77: 694-708.
30. Heidet L., Arrondel C., Forestier L. Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 97-106.
31. Bykhovskaya Y., Li X., Epifantseva I. Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene in associated with keratoconus in family-based and case-control studies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53: 4152-4157.
32. Hasanian-Langroudi F., Saravani R., Validad M.H. Association of Lysyl oxidase (LOX) polymorphism with the risk of keratoconus in an Iranian population. *Ophthalmic. Genet.* 2014 (ahead of print): 1-6.
33. Stabuc-Silih M., Ravnik-Glavac M., Glavac D. Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Mol. Vis.* 2009; 15: 2848-2860.
34. Trisvetova E.L., Bova A.A., Feshchenko S.P. [Congenital dysplasia of connective tissue: clinical and molecular diagnostics.]. *Vrozhdennye displazii soedinitel'noj tkani: klinicheskaja i molekularnaja diagnostika [Medical News]. Medicinskie novosti.* 2000; 5: 23-29. (in Russ.).
35. Meek K.M., Tuft S.J., Huang Y. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 1948-1956.
36. Cheah K.S. Collagen genes and inherited connective tissue disease. *Biochem. J.* 1985; 229 (2): 2525-2532.
37. Disse S., Abergel E., Berrebi A., Houot A.M., Le Heuzey J.Y., Diebold B., Guize L., Carpentier A., Corvol P., Jeunemaitre X. Mapping of the first locus autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65 (5): 1242-1251.
38. Handler C.E., Child A., Light W.D. Mitral valve prolapse, aortic compliance, and skin collagen in joint hypermobility syndrome. *Br. Heart J.* 1985; 54 (5): 501-508.
39. Hamalainen E.R., Jones T.A., Sheer D. Molecular cloning of human lysyl oxidase and assignment of the gene to chromosome 5q23.3-31.2. *Ophthalmic Genet.* 2014; 11 (3): 508-516.