

## GLAUCOMA

### 1. Embriología, anatomía y fisiología

#### 1.1

## Embriología y genética en relación con el glaucoma

Elena Millá Griñó<sup>1</sup>, Néstor Ventura Abreu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Consultor Glaucoma. Hospital Clínic de Barcelona e Innova Ocular-ICO Barcelona.  
Profesor Asociado Universidad de Barcelona.

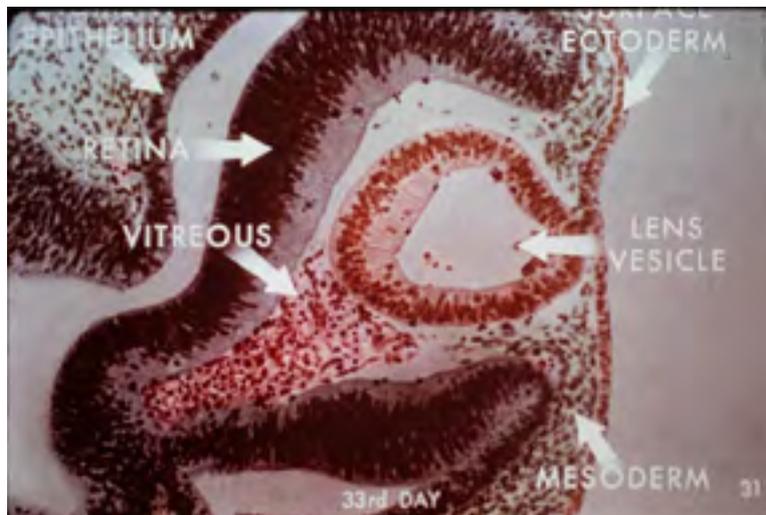
<sup>2</sup> Especialista Glaucoma. Hospital Clínic de Barcelona.



## INTRODUCCIÓN A LA EMBRIOLOGÍA

Entender cómo es el desarrollo ocular a lo largo de la vida fetal permite comprender las anomalías que llevan finalmente a padecer glaucoma. La embriología consiste en una serie de pasos regulados por un orden específico. Los fallos en la activación de estas cascadas genéticas llevarían, por tanto, a algún grado de anomalía. En los embriones animales, el desarrollo parte de la formación de las tres capas germinales: el ectodermo o capa superficial, el mesodermo (intermedia) y el endodermo (interna). En los seres humanos y otros vertebrados se genera además la cresta neural, a partir del ectodermo neural. Las múltiples estructuras del globo ocular y sus anejos van a estar formadas principalmente por el ectodermo, el mesodermo y la cresta neural.

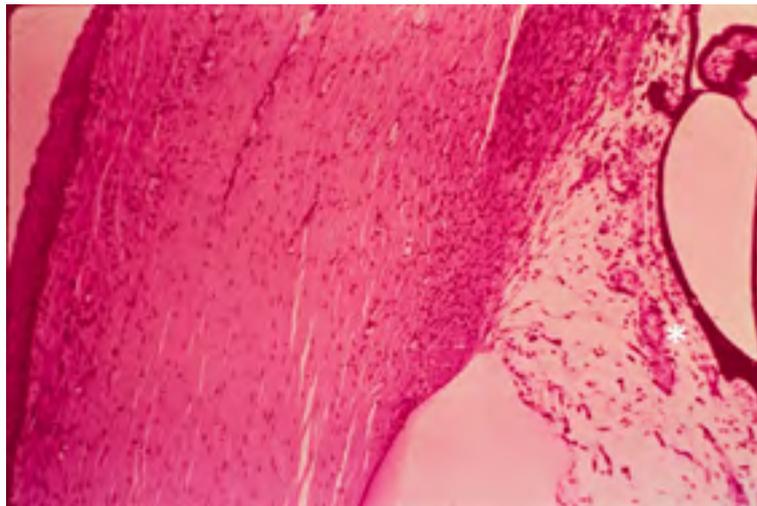
El primer estadio del desarrollo ocular parte de la evaginación de las placodas ópticas desde las paredes laterales del prosencéfalo. Estas proyecciones crecen y se prolongan hacia delante para formar las vesículas ópticas. En su parte más anterior, contactan con el ectodermo superficial, y la interacción entre ambos lleva a la formación de un engrosamiento en el ectodermo superficial para formar la placoda cristalina. Esta unión lleva a que, hacia el segundo mes, se produzca la invaginación de las vesículas ópticas, también se «arrastre» la placoda, formando la fosa cristalina. La invaginación lleva a la formación del cáliz óptico, que crece de manera desde dorsal a ventral, dejando una fisura que permite la entrada de células mesodérmicas y de la cresta neural. Aún sin estas células, la invaginación genera esta estructura de cáliz, ya formada por dos capas, la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario de la retina. (1) (fig. 1).



**Figura 1:** Desarrollo ocular al término el primer mes de gestación. Formación del cáliz óptico, con la diferenciación entre el epitelio pigmentario y la retina primitiva. Se aprecia además la separación de la vesícula óptica del ectodermo superficial, y la primera oleada de células mesodérmicas. *Imágenes por cortesía del Prof. Manuel Quintana/Digitalización: Francesc Avia, H Clínic.*

## Desarrollo del segmento anterior y del ángulo iridocorneal

Poco después de desarrollarse la vesícula del cristalino, las células mesenquimales derivadas de la cresta neural migran hasta el espacio comprendido entre el epitelio anterior de la vesícula del cristalino y el ectodermo superficial. En los embriones humanos, esta migración ocurre en la sexta semana del desarrollo. Mientras la primera oleada de células se diferencia hacia las distintas capas de la retina, una segunda ola se emplaza en los bordes anteriores de la copa óptica. Hacia la decimoquinta semana, una nueva ola de células mesenquimales ocupa este ángulo iridocorneal primitivo, y en este momento las células comienzan a elongarse, aplanarse y formar capas, separadas parcialmente por fibras extracelulares. (2) Al mismo tiempo, derivado del mesodermo, se produce la vascularización de la esclerótica a este nivel que, en los seres humanos, se unen y forman el canal de Schlemm. (3) (fig. 2). Sin embargo, la formación de las estructuras del ángulo iridocorneal se prolonga hasta el momento del nacimiento, cuando algunas células mesenquimales localizadas entre el tejido trabecular y el endotelio del canal de Schlemm forman la capa yuxtacanalicular (4) y comienza el remodelado de la matriz extracelular, que permite la correcta salida del humor acuoso.



**Figura 2:** Ángulo iridocorneal con desarrollo normal. Se observa la coalescencia de los vasos, previo a la formación del canal de Schlemm (asterisco). *Imágenes por cortesía del Prof. Manuel Quintana/Digitalización: Francesc Avia, H. Clínic.*

## Desarrollo del iris y cuerpo ciliar

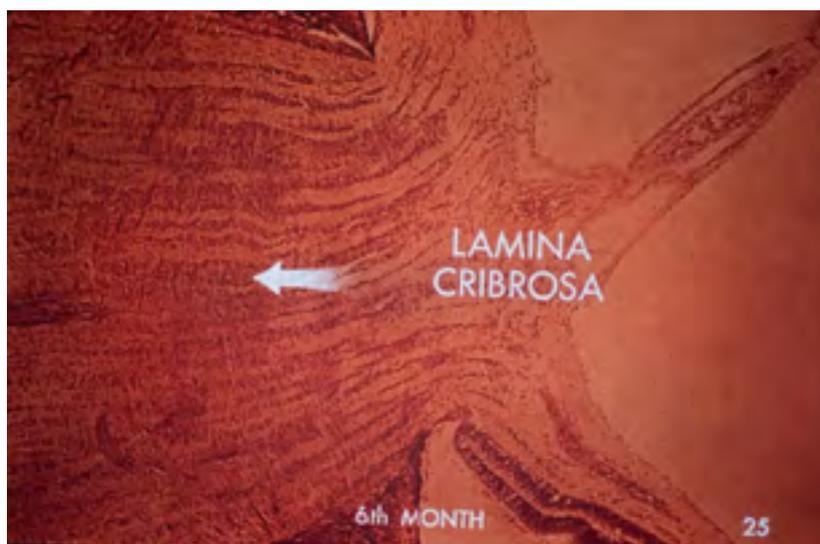
El iris y el cuerpo ciliar se forman a partir del reborde del cáliz óptico. La interacción entre las capas interna y externa a este nivel es lo que formará el iris en su extremo distal, y el cuerpo ciliar en su extremo más proximal. (1) A partir de la 5ª semana, las capas internas y externas se van diferenciando hacia el epitelio no pigmentado y el epitelio pigmentado; pero es en la octava cuando se produce la diferenciación entre el epitelio

pseudoestratificado y pigmentado del cuerpo ciliar, y el epitelio monocapa que será el epitelio pigmentario de la retina. En la 9ª semana, comienzan a producirse pliegues en el epitelio pigmentario, que se completará hacia la decimocuarta semana, en la que se distinguen la *pars plicata* y la *pars plana* del cuerpo ciliar. También en la séptima semana, comienza el desarrollo de un tejido de aspecto trabecular entre la esclera primitiva y el epitelio pigmentario, que hacia la decimocuarta semana se ha diferenciado en dos zonas: una más externa correspondiente a las porciones longitudinal y radial del músculo ciliar, y otra más interna correspondiente a la porción circular. (5)

Hacia la 15ª semana, comienza la elongación del iris que permite la separación de las estructuras formadas y la creación de la cámara anterior. En este momento, una segunda oleada de células mesenquimales migra hacia la cámara anterior, y migran a lo largo de los epitelios pigmentados, para formar también el estroma del iris. (4) Sin embargo, los músculos esfínter y dilatador de la pupila parecen estar derivados también del neuroepitelio de la copa óptica, pero esto no ocurre hasta el sexto mes. (6) Por último, será casi al final de la gestación, cuando desaparecerá la membrana pupilar. El desarrollo de estas estructuras no es independiente, y se ha observado en varios modelos animales, así como en algunas patologías en humanos, que la ablación o la ausencia de diferenciación del cristalino, lleva a la formación incompleta de las estructuras del segmento anterior, entre ellos el iris y cuerpo ciliar. (7)

### Desarrollo de la vía visual: células ganglionares, lámina cribosa y disco óptico

La vía visual comienza a nivel de la retina, donde los axones de las células ganglionares van a formar el nervio óptico, y de ahí el resto de la vía óptica. La retina neurosensorial va a derivar de la capa más interna de la copa óptica. A partir de la 7ª semana, la retina primitiva está formada por dos capas de neuroblastos, una interna y otra externa. (8) A partir de la octava semana, las células ganglionares en la retina son las primeras en diferenciarse, a partir de clonas progenitoras pre-programadas. No solo se tienen que diferenciar, sino que, dada la estructura laminar de la retina, el soma migra hasta su correspondiente capa, que ocurre mucho después de que los axones hayan recorrido la retina, formando el nervio óptico. (9) A este nivel, otra estructura de importancia capital es la lámina cribosa, que comienza a formarse a partir de la octava semana. Inicialmente, los axones de las células ganglionares y los vasos hialoideos forman los que serán los poros de la lámina cribosa. Las células gliales invaden el tallo óptico para formar una estructura porosa, que se completa con la vascularización y el crecimiento de tejido conectivo escleral sobre la lámina glial preexistente. (10) (fig. 3) Aunque se considera que termina su desarrollo en el séptimo mes, a lo largo de la gestación se sigue produciendo un remodelado continuo, debido a la pérdida de hasta dos tercios de los axones de las células ganglionares, y hasta los dos años, debido al crecimiento del globo ocular, se puede observar un aumento del tamaño tanto del disco óptico como de la excavación papilar. (11)



**Figura 3:** Aspecto de la lámina cribrosa al sexto mes del desarrollo, desarrollo casi completo de la estructura porosa definitiva. *Imágenes por cortesía del Prof. Manuel Quintana / Digitalización: Francesc Avia, H. Clínic*

## INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA MOLECULAR DEL GLAUCOMA

Los estudios genéticos han experimentado un extraordinario avance en los últimos años con el advenimiento del proyecto Genoma Humano. Cada vez más, la genética molecular está siendo contemplada como una herramienta diagnóstica en la práctica clínica diaria. El glaucoma de aparición temprana (antes de los 40 años) es más probable que se herede según un patrón mendeliano clásico involucrando genes únicos, mientras que el glaucoma del adulto tiende a ser más complejo por su herencia multifactorial. El agrupamiento familiar ha sido un factor de riesgo conocido para el glaucoma durante décadas y ha ganado gradualmente más peso siendo hasta de un 75% en los últimos estudios. La historia familiar es clínicamente importante porque el riesgo entre los familiares de primer grado de un paciente con glaucoma es de 7 a 10 veces mayor que el de la población general, y la vigilancia dirigida a estos individuos está indicada para la detección y tratamiento tempranos de la enfermedad. (12) Además, se sabe que cuanto más «carga» hereditaria presente un glaucoma, mayor gravedad revestirá esta patología y necesidad de tratamientos más intensos. (13) El análisis genético-molecular es de gran utilidad a fin de detectar precozmente la enfermedad (familiares en etapa pre-sintomática), efectuar una correlación fenotipo-genotipo, personalizar el tratamiento, afinar el pronóstico de la enfermedad y ofrecer un consejo genético.

### Bases genéticas del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)

El GPAA es una enfermedad multifactorial en la que se requiere un terreno abonado genéticamente sobre el cual van a interactuar ciertas noxas externas que provocarán la

eclosión de la enfermedad. Pero a pesar de los considerables esfuerzos de investigación, la etiología del GPAA sigue siendo en gran parte desconocida, probablemente debido a la heterogeneidad y complejidad clínica y molecular de la enfermedad ya que, en la mayoría de los casos, no muestra un claro patrón de herencia, presenta una penetrancia variable, una evolución insidiosa y usualmente tiene un inicio tardío. (14) Clásicamente se conocían cinco loci genómicos asociados al GPAA: el locus GLC1A (1q21-q24) que contiene el gen miocilina (MYOC); el locus GLC1E (10p14-p15) con el gen optineurina (OPTN); el locus GLC1G (5q22.1) con el gen WDR36; el locus GLC3A (2p21) con el gen CYP1B1 y el locus GLC1F (7q35-q36) con el gen ABS10. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que las mutaciones de dichos genes representan menos de un 5% de todos los casos, por lo que en más del 90% de casos la contribución genética es desconocida.

El gen MYOC codifica la proteína miocilina, cuya forma mutada se acumula en el retículo endoplasmático rugoso de las células de la malla trabecular causando toxicidad a este nivel y por tanto causando un aumento de PIO. También se sabe que está asociada con la vía mitocondrial y ciertas mutaciones (Pro370Leu) causan aumento en la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) endógenas conllevando la disfunción de las células trabeculares y la muerte celular. La mutación MYOC Gln368stop es la más prevalente siendo descrita en formas moderadas de glaucoma.

El gen OPTN se asocia al glaucoma normotensivo (GNT) y se describieron series de hasta un 16.7% de resultados positivos para estas variantes. Sin embargo, la única mutación fuertemente asociada con GNT, fue el cambio Glu50Lys cuya prevalencia se estima en 2% en pacientes con GNT y 1% en GPAA general. Se sabe que la optineurina protege a la célula del daño oxidativo al bloquear la liberación de citocromo c de las mitocondrias. Ante una mutación se produce un aumento del estrés oxidativo y se dispara la cadena apoptótica a nivel de las células nerviosas causando la degeneración del nervio óptico.

El gen WDR36 codifica una proteína involucrada en una gran variedad de procesos celulares y detectada en varios tejidos oculares (lente, iris, esclerótica, músculos ciliares, cuerpo ciliar, malla trabecular, retina y nervio óptico). Algunas variantes comunes de WDR36 han demostrado alterar el crecimiento axonal de la retina de ratón, pero los mecanismos patogénicos últimos están aún por dilucidar. (15)

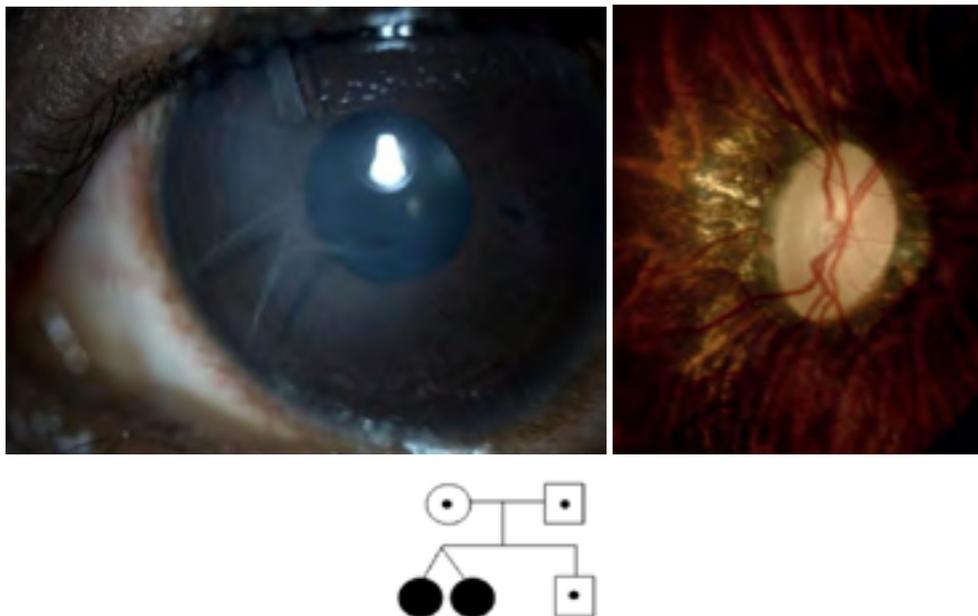
El gen CYP1B1 está asociado principalmente al glaucoma primario congénito. En una pequeña proporción de casos se halló asociado al GPAA y los mecanismos patogénicos están poco claros sin embargo algunas variantes de pérdida de función especialmente c.1064\_1076del, p. (Arg355Hisfs\*69) estarían asociadas a un mayor riesgo de GPAA. También se ha apuntado a ciertas mutaciones hipomórficas en heterocigosis que permiten la existencia de ciertos niveles proteicos por lo que no aparecería glaucoma en edades tempranas sino en la edad adulta. (16)

En la última década, se han realizado muchos esfuerzos para dilucidar las causas genéticas del GPAA. La aplicación de tecnología genética avanzada, como los estudios de asociación genómica amplia (GWAS), los estudios de expresión génica a gran escala y la proteómica, ha proporcionado una gran cantidad de información. Ha aumentado la lista de genes candidatos, que podría ser de 76 genes (de los cuales 38 altamente probables

y 27 menos probables) y 66 loci, y cada vez hay más información sobre los mecanismos moleculares que subyacen al GPAA. (17) Posteriormente han aparecido estudios sobre la posible relación causal de diferentes tipos de genes, como los implicados en el estrés oxidativo, mecanismos reparadores del ADN, genes del ADN mitocondrial, hormonas sexuales etc. También se ha propuesto el estudio de loci asociados a rasgos endofenotípicos cuantitativos que actuarían como factores de riesgo de la enfermedad (paquimetría, longitud axial, profundidad de cámara anterior, diámetro de la vasculatura o excavación papilar) que, al irse sumando, incrementarían el riesgo de desarrollar GPAA.

### Bases genéticas del glaucoma primario congénito (GPC)

El GPC está causado principalmente por mutaciones en el gen CYP1B1 (citocromo P450 familia 1 subfamilia B miembro 1) y en menor medida se han involucrado otros genes como el LTBP2 o el TEK. Se transmite mediante herencia autosómica recesiva por lo que se requiere presentar la mutación en homocigosis o dos mutaciones diferentes en heterocigosis compuesta. La frecuencia de dichas mutaciones varía según las tasas de consanguineidad de las poblaciones desde prácticamente cero en Japón hasta casi el 100% de resultado mutacional (+) en Arabia Saudí, poblaciones de gitanos eslovenos o Turquía, con muy elevadas tasas de consanguineidad. El gen CYP1B1 metaboliza una molécula de señalización involucrada en el desarrollo del ojo, posiblemente un esteroide por lo que sus mutaciones causarían una malformación del ángulo camerular dando lugar al GPC (fig. 4).



**Figura 4:** GPC en dos pacientes gemelas afectas de una delección >c.1064\_1076 del gen CYP1B1 en homocigosis. Los padres y hermano son portadores de dicha mutación en heterocigosis por lo que deberán ser evaluados periódicamente para descartar inicio de glaucoma en etapas más tardías (alelos hipomorfos).

## Bases genéticas del glaucoma juvenil

Está causado principalmente por mutaciones en el gen MYOC, el cual se ha descrito asociado hasta un 36% de los casos. Se transmite mediante herencia autosómica dominante y se caracteriza por presentar especial gravedad con respecto al del adulto. Existe una correlación fenotipo-genotipo por lo que ciertas mutaciones, en especial Pro370Leu se asocia a formas especialmente agresivas de glaucoma, de inicio muy temprano y que en casi un 100% van a requerir tratamiento quirúrgico para su control.

## Bases genéticas de los glaucomas síndrómicos

Este apartado incluye formas congénitas, hereditarias y por lo general severas de glaucoma secundario a disgenesias del segmento anterior del ojo asociadas en mayor o menor medida a alteraciones en otras estructuras del organismo. Los resultados fenotípicos y la nomenclatura son complicados debido a una serie de factores que incluyen el complejo desarrollo embrionario del ojo. La interrupción del desarrollo de los tejidos previamente mencionados puede llevar a una variedad de resultados fenotípicos, muchos de los cuales son causados por mutaciones en varios genes diferentes.

En términos generales, las anomalías del segmento anterior se pueden clasificar como facomatosis, glaucomas del desarrollo con anomalías sistémicas y síndromes de dislocación lenticular. El 50% de pacientes afectados de estas anomalías desarrollan glaucoma debido a una alteración en las estructuras de drenaje del humor acuoso.

El grupo de las facomatosis tiene como exponentes principales la enfermedad de Von Recklinghausen o neurofibromatosis y el síndrome de Sturge-Weber (SSW). La primera se transmite de manera autosómica dominante y está causada por mutaciones en el gen NF1, regulador de la formación de la proteína neurofibrina. El SSW es una condición que no se hereda, pues la mutación que lo causa es somática, lo que significa que ocurre después de la concepción y se cree que ocurre en una célula durante el desarrollo temprano antes del nacimiento. A medida que esa célula continúa dividiéndose, las células derivadas de ella, específicamente ciertas células en el cerebro, los ojos y la piel que están involucradas en la formación de vasos sanguíneos, también tienen la mutación, mientras que otras células del cuerpo no lo hacen. Esta situación se llama mosaicismo y explica por qué el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos ocurre en algunas partes del cuerpo, pero no en otras. (18)

Los glaucomas del desarrollo más conocidas son el síndrome de Axenfeld-Rieger (SAR) con todas sus variantes, la aniridia y el síndrome de Nail-Patella. Están causados por genes que controlan el desarrollo del segmento anterior del ojo principalmente PITX2, FOXC1, PAX6 y LMX1B las mutaciones de los cuales causan enfermedades de herencia autosómica dominante con alta penetrancia, pero gran heterogeneidad fenotípica intra e interfamiliar. El SAR está causado por variantes de secuencia deletéreas en los genes FOXC1 (6p25.3, MIM 601090) y PITX2 (4q25, MIM 601542), así como dos loci

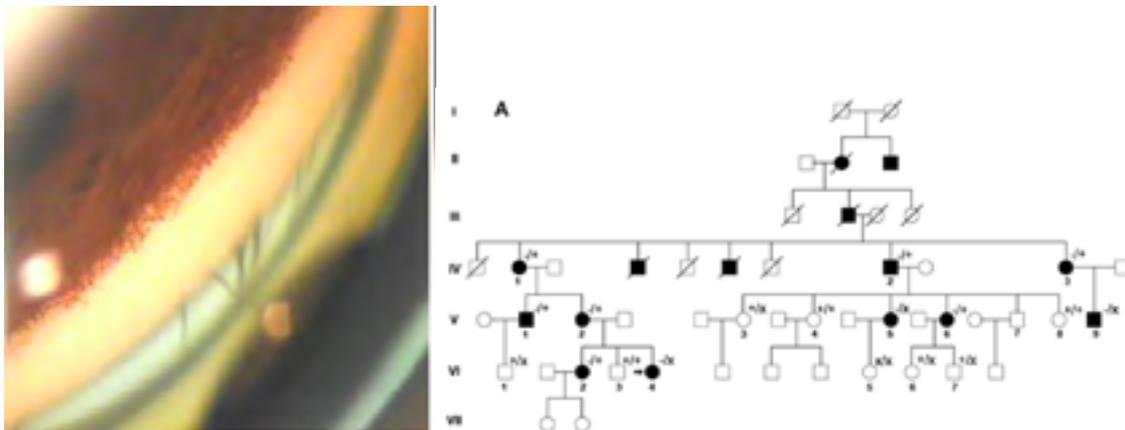
## 1.1. Embriología y genética en relación con el glaucoma

Elena Millá Griñó, Néstor Ventura Abreu

adicionales (RIEG2 en 13q14 y 16q24), y se hallan en aproximadamente el 40% de casos con expresividad variable inter e intrafamiliar. Las variantes en PITX2 se asocian más a menudo con anomalías dentales y/o umbilicales, mientras que las FOXC1 a menudo tienen el fenotipo ocular solo, o asociado a anomalías cardíacas, defectos de audición, retraso en el desarrollo y aparece a edades más tempranas. Además, recientemente se ha identificado a FOXC1 como un locus de susceptibilidad al GPAA y un regulador esencial de la linfangiogénesis. (19)

La aniridia presenta una incidencia de 1/40,000-100,000 individuos. En 2/3 de los casos se constata agrupación familiar con penetrancia casi completa, el tercio restante es esporádico resultado de mutaciones de novo. El gen causal es el PAX6 que codifica un factor transcripcional del desarrollo embrionario y la organogénesis, incluida la neuro y oculo-génesis. La forma sindrómica más conocida es el síndrome de WAGR (OMIM 194072), un síndrome de delección de genes contiguos de la región 11p13 (que abarca los genes PAX6 y WT1). Se caracteriza por tumor de Wilms (forma más común de cáncer de riñón en los niños), aniridia, anomalías genitourinarias y discapacidad intelectual. (20)

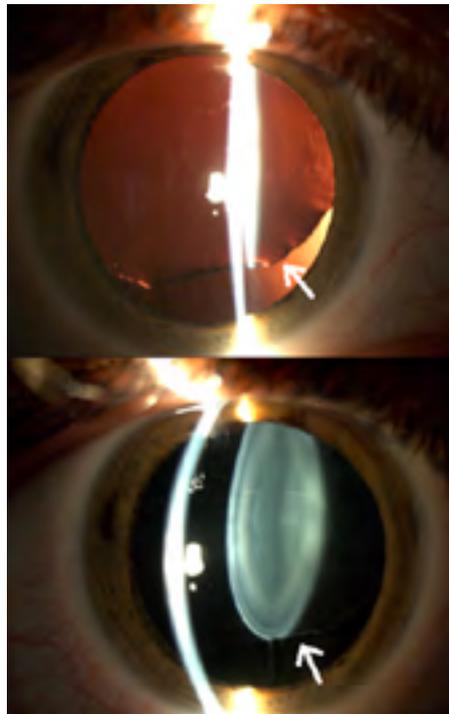
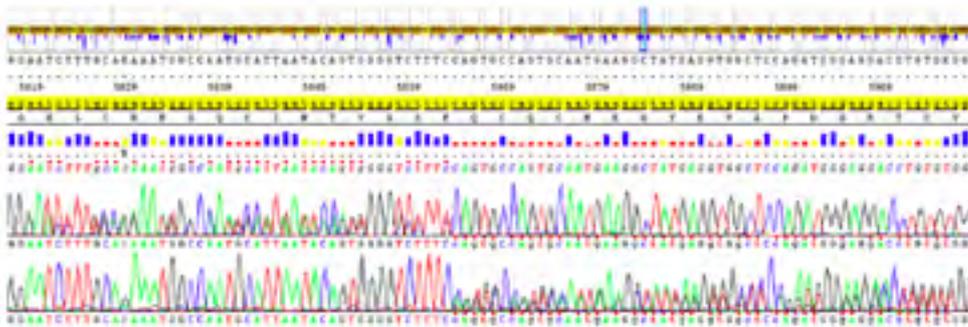
Las mutaciones en el factor de transcripción 1-beta del homeobox de LIM (LMX1B) son una causa del síndrome de Nail-Patella, una rara afección caracterizada por cambios esqueléticos, glaucoma y glomeruloesclerosis focal segmentaria (fig. 5). Este factor es esencial para el desarrollo normal de las estructuras de la extremidad dorsal, la membrana basal glomerular, el segmento anterior del ojo y las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas y el mecanismo lesivo causal del síndrome es por haploinsuficiencia. (21)



**Figura 5:** Familia afectada de síndrome de Nail-Patella causado por una delección (289delG) en el gen LMX1B

Por último, el grupo de síndromes de dislocación lenticular se encuadran en las llamadas fibrilopatías (alteraciones hereditarias del tejido conectivo) y abarcan principalmente el síndrome de Marfan (SM) y el síndrome de Weil-Marchesani. Están causadas por mutaciones en el gen fibrilina-1 (FBN1) que codifica una macromolécula de la matriz extracelular que se puede ensamblar en microfibrillas. El SM tiene una prevalencia de 1/5,000 nacimientos y se rige por los criterios de Ghent de los cuales son

signos prínceps el aneurisma aórtico y la ectopia lentis (fig. 6). En presencia de luxación bilateral de la lente, es obligatoria una evaluación sistémica y genética exhaustiva para descartar las potenciales manifestaciones letales de este síndrome. Las mutaciones del gen *FBN1* suelen hallarse en heterocigosis ya que las formas homocigóticas y heterocigóticas compuestas dan lugar a fenotipos extremadamente graves y raros. Las mutaciones *missense* pueden causar enfermedad a través de un efecto dominante negativo y las que afectan a los sitios de unión al calcio y la sustitución de cisteína son las más graves. Las mutaciones *nonsense* cursan con fenotipos más benignos ya que las transcripciones truncadas generalmente son eliminadas mediante degradación de ARNm (Nonsense Mediated Decay). (22)



**Figura 6:** Ectopia lentis en una paciente afecta de síndrome de Marfan causado por una mutación *nonsense* en el codón de terminación prematuro c.5863delC, del gen Fibrilina 1.

## Bases genéticas del glaucoma por cierre angular primario (GCAP)

Se ha reconocido que el GCAP es una enfermedad multifactorial, y las diferencias raciales obvias y la agregación familiar se han confirmado en su prevalencia, lo que sugiere que los factores genéticos pueden jugar un papel importante en su patogenia. Hasta ahora, se han realizado dos estudios de asociación de genoma completo (GWAS) en los que 8 loci genéticos mostraron fuertes asociaciones con la enfermedad. En otro GWAS sobre la profundidad de la cámara anterior (ACD), el locus rs1401999 en el gen ABCC5 también se encontró asociado con el GCAP. Sin embargo, estos genes solo explican en parte la predisposición genética al GCAP. Además, el gen de la proteína frizzled de la membrana se relacionó con el nanofthalmos, mientras que el gen del factor de crecimiento de hepatocitos se relacionó con la hipermetropía, ambos, factores de riesgo importantes para el GCAP. (23)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Napier HRL, Kidson SH. Molecular events in early development of the ciliary body: a question of folding. *Exp Eye Res.* 2007;84(4):615-625.
2. Abu-Hassan DW, Acott TS, Kelley MJ. The Trabecular Meshwork: A Basic Review of Form and Function. *J Ocul Biol.* 2014;2(1):1-22.
3. Rausch RL, Libby RT, Kiernan AE. Trabecular meshwork morphogenesis: A comparative analysis of wildtype and anterior segment dysgenesis mouse models. *Exp Eye Res.* 2018;170(5):81-91.
4. Cvekl A, Tamm ER. Anterior eye development and ocular mesenchyme: new insights from mouse models and human diseases. *Bioessays.* 2004;26(4):374-386.
5. Peces-Peña MD, de la Cuadra-Blanco C, Vicente A, Mérida-Velasco JR. Development of the ciliary body: morphological changes in the distal portion of the optic cup in the human. *Cells Tissues Organs.* 2013;198(2):149-159.
6. O'Rahilly R. The prenatal development of the human eye. *Exp Eye Res.* 1975;21(2):93-112.
7. Davis-Silberman N, Ashery-Padan R. Iris development in vertebrates; genetic and molecular considerations. *Brain Res.* 2008; 1192:17-28.
8. Mehra D, Moshirfar M. *Neuroanatomy, Optic Tract.* Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2020.
9. Reese BE. Development of the retina and optic pathway. *Vision Res.* 2011;51(7):613-632.
10. Jonas JB, Holbach L. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(4):1275-1279.
11. Patel A, Purohit R, Lee H, et al. Optic Nerve Head Development in Healthy Infants and Children Using Handheld Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2016;123(10):2147-2157.
12. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley H a, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1994;112(1):69-73.
13. Milla E, Gamundi MJ, Duch S, Rios J, Carballo M, Study Group E. Phenotypic Description of the Spanish Multicentre Genetic Glaucoma Group Cohort. *J Ophthalmol.* 2017; 2017:1907454.
14. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science.* 1994;265(5181):2037-2048.
15. Kumar S, Malik MA, Goswami S, Sihota R, Kaur J. Candidate genes involved in the susceptibility of primary open angle glaucoma. *Gene.* 2016;577(2):119-131.
16. López-Garrido M-P, Blanco-Marchite C, Sánchez-Sánchez F, et al. Functional analysis of CYP1B1 mutations and association of heterozygous hypomorphic alleles with primary open-angle glaucoma. *Clin Genet.* 2010;77(1):70-78.

## 1.1. Embriología y genética en relación con el glaucoma

Elena Millá Griñó, Néstor Ventura Abreu

17. Janssen SF, Gorgels TGMF, Ramdas WD, et al. The vast complexity of primary open angle glaucoma: disease genes, risks, molecular mechanisms and pathobiology. *Prog Retin Eye Res.* 2013;37(September):31-67.
18. Thavikulwat AT, Edward DP, AIDarrab A, Vajaranant TS. Pathophysiology and management of glaucoma associated with phakomatoses. *J Neurosci Res.* 2019;97(1):57-69.
19. Souzeau E, Siggs OM, Zhou T, et al. Glaucoma spectrum and age-related prevalence of individuals with FOXC1 and PITX2 variants. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(11):1290.
20. Fischbach B V., Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005;116(4):984-988.
21. Millá E, Hernan I, Gamundi MJ, Martínez-Gimeno M, Carballo M. Novel LMX1B mutation in familial nail-patella syndrome with variable expression of open angle glaucoma. *Mol Vis.* 2007;13(January):639-648.
22. Latasiewicz M, Fontecilla C, Millá E, Sánchez A. Marfan syndrome: ocular findings and novel mutations-in pursuit of genotype-phenotype associations. *Can J Ophthalmol.* 2016;51(2):113-118.
23. Wang S, Zhuang W, Ma J, et al. Association of Genes implicated in primary angle-closure Glaucoma and the ocular biometric parameters of anterior chamber depth and axial length in a northern Chinese population. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):271.