

Glokomun Moleküler Genetiği

Molecular Genetics of Glaucoma

M. Sinan SARICAOĞLU,¹

ÖZ

Glokomun moleküler genetiği ile ilgili her gün yeni bilgilere ulaşılrken, bu konudaki çalışmalar da büyük bir hızla devam etmektedir. Araştırmalar yeni mutasyonların tesbiti, tanımlanan mutasyonların yapısal ve fonksiyonel analizleri, genler arası etkileşimler, genotip-fenotip korelasyonu gibi boyutlara taşınmakta, toplumlar arası genetik farklılık ya da benzerlikler açığa çıkarılmaktadır. Glokomun, genetik ve çevresel faktörlerin beraberce etkileştiği heterojen bir hastalık olması yanında, kalıtsal etiopatogenezin aydınlatılması ileride primer nedene yönelik tedavi umutlarımızı artıracak, gen tedavisini mümkün kılacaktır.

Bu makalede günümüze kadar gelişen bilgiler ışığında glokomun moleküler genetiğine güncel bir yaklaşım sağlamaya çalışacağız.

Anahtar Kelimeler: Glokom, moleküler genetik, mutasyon, CYP1B1, miyosilin.

ABSTRACT

A lot of studies are being done on the molecular genetics of glaucoma and new information is being gathered nowadays. The studies especially focus on the detection of new mutations, structural and functional analysis of the defined mutations, the interactions between genes and the correlations of genotypes and phenotypes. As a result genetically differences or similarities between the human populations are discovered. As well known glaucoma is a heterogeneous disease in which the interaction of genetically and environmental factors takes place. The elucidation of the hereditary etiopathogenesis will increase our expectations about the treatment of the primary cause of the disease and gene treatment will perhaps be possible.

In this paper a current approach will be introduced on the subject of the molecular genetics of glaucoma under the light of update literature.

Key Words: Glaucoma, molecular genetics, mutation, CYP1B1, myociline.

Glo-Kat 2006;1:231-237

Geliş Tarihi : 29/09/2006
Kabul Tarihi : 06/10/2006

Received : September 29, 2006
Accepted: October 06, 2006

1- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Göz Kliniği, Ankara, Uzm. Dr.

1- M.D., Ankara Numune Training and Research Hospital 3rd Eye Clinic
Sihye Ankara/TURKEY
SARICAOĞLU M.S., msinansarica@yahoo.com

Correspondence: M.D., M. Sinan SARICAOĞLU
Ankara Numune Training and Research Hospital 3rd Eye Clinic Sihye Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Glokom tedavi edilmediğinde körlükle sonuçlanan ilerleyici bir optik nöropatidir. Tıbbi ve cerrahi tedavilerdeki gelişmelerin yanı sıra, hastalığa neden olan genlerin saptanmasına yönelik çalışmalar da başdöndürücü bir hızla devam etmektedir. Glokomun ailesel özellik göstermesi çok uzun yıllar önce tesbit edilmiştir.¹ Klinik genetik ile ilgili bu saptamalar, teknolojinin gelişmesiyle birlikte moleküler genetik çalışmalara öncü olmuştur.

Glokomdaki moleküler genetik çalışmaların amacı, gözün gelişiminde rol oynayan yapısal ve işlevsel proteinler ile bunlara ait enzimatik reaksiyonlarda anormalliğe yol açan gen defektlerinin belirlenmesidir. Mutant bir gen, anormal bir protein fonksiyonu geliştirir ki, bu durum mutasyonun yeri ve tipine göre başlangıç zamanı ve klinik şiddeti değişen glokom tablosuna yol açar.

Moleküler genetik araştırmalarda hızlı mutasyon tarama tekniklerinden SSCP (Single strand conformation polymorphism), HA (Heteroduplex analysis), PCR (Polymerase chain reaction), RFLP (Restriction fragment length polymorphism) ve DNA sekans analizi yöntemleri kullanılmaktadır.

Günümüzde moleküler genetik çalışmalar bir yandan yeni mutasyonların belirlenmesine yönelik araştırmalarla devam ederken, diğer yandan da genler arası etkileşim, mutant proteinlerin fonksiyonel incelemeleri (Farmakogenetik) ve genotip-fenotip korelasyonu gibi daha özelliği bir boyuta taşınmıştır.^{2,3} Aşağıda farklı glokom tiplerinde günümüze kadar saptanan moleküler genetik veriler ayrı başlıklar altında irdelenecektir.

PRİMER KONJENİTAL GLOKOM

Gelişimsel glokomlar çocukluk çağı körlüklerinin önemli bir nedenidir ve trabeküler ağ ve ön kamara açısındaki gelişim anomalisinden kaynaklanmaktadır (Resim 1,2). Erken tanı konularak tedavi edilmediği takdirde gözde büyüme (buphtalmus), korneal ödem, Haab stria, korneal opaklaşma ve optik atrofiye neden olurlar (Resim 3,4).

PKG'un görülme sıklığı batı toplumlarında 1/10.000 iken, Slovak Roman'larında 1/1250, Suudi Arabistan'da 1/2500, Hindistan'da 1/3300'dür. PKG, %10-40 oranında aileseldir.⁴ Otozomal resesif olarak kalıtılıyor olsa

da, bazı toplumlarda daha sık görülmesinin nedeni, izole toplumsal yaşam ve akraba evlilikleri nedeniyle belirginleşen gen havuzudur. Etnik farklılıklar nedeniyle değişen gen penetransı önemli bir faktördür. Hastalığıdaki gen penetransı %40-100 oranında değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde de özellikle bazı bölgelerde ön plana çıkan akraba evliliklerinin sıklığı, hasta birey doğma olasılığını artırmaktadır.⁵

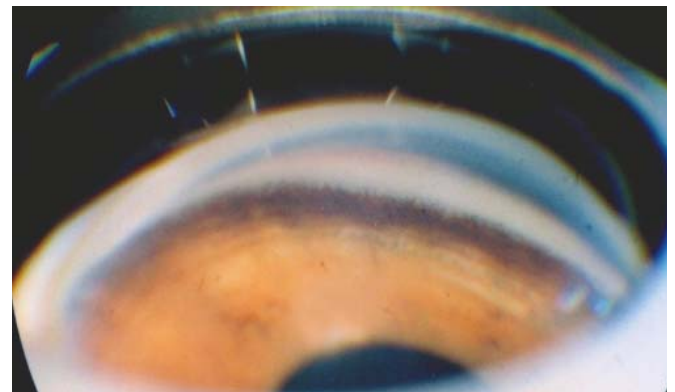
PKG'da hastalıktan etkilenen birey sayısının beklenenden az olması ve %30-35 oranında tek taraflı tutulumun görülmesi genetik heterojeniteye işaret etmektedir.⁶

Yakın zamana kadar hastalıktan sorumlu 2 lokus tanımlanmışken, 3. bir lokusun varlığından söz edilmiştir. Daha önce tanımlanan bölgeler GLC3A (2p21) ve GLC3B (1p36)'dir.^{7,8} Hastalıktan sorumlu olabileceği öne sürülen 3. bölge ise GLC3C (14q24.3)'dir (Stoilov IR, et al. IOVS 2002;43:ARVO abstract). Ancak günümüze kadar bu alanlarda tanımlanabilen tek gen, GLC3A lokusundaki CYP1B1 (sitokrom p450 1 b1) genidir. Bu gen sitokrom p450 ailesindedir, genin tamamı 12 kb olup, 3 ekzondan oluşmaktadır. Mutasyonlar sıklıkla 2 ve 3. ekzonlarda saptanmıştır.⁹ Günümüze kadar bu gende delesyon, insersiyon, transisyon, duplikasyon, nokta mutasyonu, frameshift mutasyonlar ve misence ve nonsense mutasyonlar olmak üzere yaklaşık 45 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlara ilerleyen zamanla yenileri eklenmektedir.

CYP1B1 fenotipten sorumlu olduğu düşünülen başlıca gen olsa da, bu gene ait mutasyon taramalarında etnik farklılıklar olduğu dikkat çekmektedir. Örneğin Suudi Arabistan ve Slovakya Roman'larında fenotipin %85-100'ünden sorumluyken,¹⁰⁻¹¹ Kuveyt'te bu oran %70 (Suudi Arabistan ile benzer etnik köken),¹² Brezilya'da %50,¹³ Fransa'da %48,¹⁴ Hindistan'da %37.5,¹⁵ Japonya'da ise %20'dir.¹⁶ Hacetepe Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim dalları ile yaptığımız ortak çalışmada ise, %41 olarak bulunmuştur.¹⁷ Bu gende saptanan mutasyonların sıklığı açısından da toplumlar arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. Slovak Roman'larında CYP1B1 geninde en sık rastlanan mutasyon E387K iken, Suudi Arabistan 'da G61E (%72), D374N (%7) ve R469W (%12) dir. Hindistan toplumunda ise en sık görülen mutasyon R368H (%17)'dir.⁴



Resim 1: Gonyoskopik muayenede yüksek iris insersiyonu ve açıda pigmenter değişiklikler.



Resim 2: Yüksek iris insersiyonu, irisden açığa uzanan fibriler yapılar ve midperiferde stromal hipoplazi.



Resim 3: Megalokornea ve kornea santralinde ödeme sekonder opaklaşma.



Resim 4: İki taraflı buftalmus ve korneal ödem.

Çalışmamız PKG profilinde en sık rastlanan mutasyon G61E (%23) olarak saptanmıştır.¹⁷ Dolayısıyla CYP1B1 geni açısından düşünüldüğünde toplumlar arasında etnik farklılıklar söz konusudur. Ancak günümüze kadar bu gende yapılan mutasyon taramaları değerlendirilirken, bazı noktaları da gözardı etmemek gerekir. Çalışmalarda yeralan hasta sayıları, hastaların karakteristikleri (ailesel-sporadik, tek taraflı-çift taraflı tutulum gibi) ve kullanılan laboratuvar tekniklerinin farklılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır.

PKG'un genetik etiopatogenezinde toplumlar arasında CYP1B1 genindeki mutasyon oranlarının farklılık göstermesi, hastalıktan sorumlu başka genlerin olabileceğini düşündürmektedir. Ekvator'dan Curry ve arkadaşları 17 aileye ait moleküler genetik araştırmada sadece 2 mutasyona (yeni tanımlanmış delesyon ve nokta mutasyonu) rastladıklarını bildirmişler, PKG'da yeni genlere işaret etmişlerdir.¹⁸ Dolayısıyla tanımlanmış lokuslarda hastalıktan sorumlu gen araştırmaları devam ederken, yeni lokuslar üzerindeki taramalar da devam edecektir.

PKG'da moleküler genetik çalışmalar son zamanlarda genotip-fenotip ilişkilendirilmesiyle farklı bir boyut kazanmıştır. Mutasyonun yeri ve tipi ile glokomun klinik ciddeti, tedaviye yanıtı ve prognozu bir arada değerlendirilmektedir. Hindistan'dan Panicker ve ark. klinik olarak en kötü prognoza sahip mutasyonların frameshift mutasyonlar olduğunu vurgulamışlardır.³ Stoilov, Brezilya'lı hasta popülasyonu üzerindeki çalışmasında tek nükleotid delesyonunun da (4340 delG) kötü prognozlu olduğunu, erken başlangıçlı bu olguların şiddetli bir klinik seyir gösterdiğini ve bu olgularda birden fazla cerrahi girişime gereksinim duyulduğunu bildirmektedir.¹³ Panicker ve ark.'nın PKG'da genotip-fenotip ilişkisini inceleyen ve 138 pedigrinde 146 hastanın incelendiği bu konudaki en kapsamlı araştırmada ilginç verilere ulaşılmıştır. Kötü prognozlu PKG olgularına mutasyonların eşlik etme oranı frameshift mutasyonlarda %100, R390C mutasyonunda %83.3, E229K mutasyonunda %80, R368H mutasyonunda %72, çalışmamıza göre toplumumuzda da daha sık rastladığımız G61E mutasyonunda %66.7

ve P193L mutasyonunda %62.5 olarak tespit edilmiştir. Bir önceki çalışmalarında da belirttikleri gibi¹⁹ frameshift mutasyonlar en kötü prognoza sahip olup, körlükle sonuçlanmıştır.³ Farklı toplumlarda saptanan mutasyonlar ile fenotip arasındaki ilişkilerin açığa çıkarılması, hem tedavinin yönlendirilmesinde, hem de etkilenen ailelere genetik danışmanlık verilmesi açısından son derece önemlidir. Bir yandan genotip-fenotip arasındaki ilişkilerin incelendiği çalışmaların artması, diğer yandan da saptanan mutasyonların CYP1B1'da hangi yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olduğunun araştırılması (farmakogenetik) bu konuda daha net değerlendirmeler yapılabilmesini kolaylaştıracaktır.

PKG'da genetik faktörlerin etkisi vurgulanmakla birlikte prognozu belirleyen en önemli faktörlerden bir diğeri de, şüphesiz zamanında ve etkin tedavidir. Cerrahi tedavi seçenekleri değerlendirilirken, o hasta popülasyonu üzerinde daha etkili cerrahinin uygulanması önem kazanmaktadır. Ayrıca, cerrahi seçimde gözdeki anatomik yapı anomalileri de göz önünde bulundurulmalıdır.⁵ Örneğin batı toplumlarında trabekülotominin başarısı yüksek iken, Hindistan ve Suudi Arabistan'daki hasta popülasyonunda düşük kalmaktadır. Bu popülasyonlarda kombine trabekülotomi-trabekülektomi daha etkin bulunmuştur.^{20,21} Cerrahiye antimetabolit eklenmesi dirençli glokom olgularında başarıyı artırmaktadır.²²

CYP1B1 geninde bilimsel araştırmalara açık son ilginç saptama da, CYP1B1 polimorfizmlerinin bazılarının viseral organ kanserleriyle birliktelik göstermesi ve ilgili kanser türlerinde bu polimorfizmlerin risk faktörü olarak ileri sürülmesidir.^{23,24} CYP1B1 geni ksenobiyotikler, steroidler ve mutagenik kimyasallarla ilgili (detoksifikasyon) reaksiyonlarda görev almaktadır. Dolayısıyla mutasyonlara açık olup, zamanla toksik ürünlerin birikimi ve çevresel stres faktörlerine maruz kalmanın böyle bir predispozisyona yol açabileceği düşünülmektedir. Bu arada glokom açısından düşünüldüğünde CYP1B1 mutant gen taşıyıcılarının kanser predispozisyonu taşıyıp taşımayacakları da, konunun incelenmeye değer farklı bir alanıdır.

ÖN SEGMENT DISGENEZİSLERİ

Ön segment disgenезisleri, nöral krest kökenli dokuların embriyogenezis dönemindeki malformasyonundan kaynaklanmakta olup, olguların yaklaşık yarısında glokom birlikteliği söz konusudur. Dolayısıyla zamanında tedavi edilmediklerinde optik atrofi ile sonuçlanırlar. Genetik geçiş değişen derecelerde penetrans göstermekle birlikte, otozomal dominanttır. Fenotipik olarak bu hastalık grubunda ön kamara açısı anomalisi (iridogonyodisgenезis ve korneoiridogonyodisgenезis), posterior embriyotokson, iridokorneal adezyonlar, iris hipoplazisi, korektopi (ekzantrik pupilla), polikori (irisde holler), korneal opaklaşma görülebilir. Bu göz bulgularına bazen umbilikal herni, yüz ve diş malformasyonları, konjenital kardiak defektler ve iskelet anomalileri gibi sistemik sorunlar da eşlik eder.²⁵ Alward'ın da üzerinde durduğu gibi, farklı fenotipik görünüm sergilemeler de Axenfeld anomalisi, Rieger anomalisi, Rieger sendromu, iridogonyodisgenезis, iris hipoplazisi ve ailesel iridogonyodisplazi, varyant ekspresyon göstermelerine rağmen benzer genetik kaynaklıdır. Dolayısıyla subgruplandırılmaları gidilmeden tüm bu ön segment disgenезislerinin Axenfeld-Rieger sendromu (ARS) adı altında toplanması olasıdır.²⁶

ARS'unda moleküler genetik araştırmalarda tespit edilen ilk bölge, 4q25 lokalizasyonu ve burada tanımlanmış RIEG1 lokusudur. Bu lokustaki sorumlu gen PITX2'dir. Iridogonyodisgenезis, iris hipoplazisi ve Peters anomalili olgularda da bu gen bölgesinde mutasyona rastlandığı bildirilmiştir. İkinci lokus, 6p25 lokalizasyonundaki RID1 lokusudur. Bu bölgede tanımlanan gen olan FOXC1 (daha önceki adıyla FKHL7), glokom ile birliktelik gösteren veya göstermeyen ARS'lu olgularda, kongenital glokomda ve iridogonyodisgenезisde gösterilmiştir. ARS'nda saptanan 3. lokus ise RIEG2 olup, 13q14 lokalizasyonunda yer almaktadır. Ancak bu bölgedeki sorumlu gen halen bilinmemektedir.^{25,26} Ön segment disgenезislerindeki moleküler genetik çalışmalarda, 4 ayrı gen mutasyonu daha bildirilmiştir. Bu genler, 10q25 lokalizasyonundaki PITX3 geni, 20p11-q11 lokalizasyonundaki VSX1 geni, 1p32 lokalizasyonundaki FOXE3 geni ve 6p11-13 pozisyonundaki PAX6 genidir.

Tablo 1: Gelişimsel glokom ve ön segment disgenезislerinde genotip-fenotip ilişkisi ve tanımlanan genler.

Lokalizasyon	Gen	Fenotip
1q23-q25 2p21	MYOC (TIGR) CYP1B1	Juvenil glokom Konjenital glokom, Peters anomalisi
4q25	PITX2	Axenfeld-Rieger, iridogonyodisgenезis Peters anomalisi, iris hipoplazisi
10q25	PITX3	Ön segment disgenезisi
20p11-q11	VSX1	Ön segment disgenезisi
1p32	FOXE3	Ön segment disgenезisi
6p25	FOXC1	Axenfeld-Rieger, Peters anomalisi, konjenital glokom
11p13	PAX6	Aniridi, konjenital glokom, Peters anomalisi

PAX6 genindeki küçük delesyonlar aniridiye, geniş delesyonlar ise aniridi ile birlikte Willms tümörü, genitoüriner anomaliler ve mental retardasyona (WAGR kompleksi) neden olmaktadır. PAX6 genindeki mutasyonlar, aniridi dışında Peters anomalisi, konjenital glokom ve bunlardan çok farklı olarak yüzeysel keratit ve makular hipoplazi ile de birliktelik gösterebilmektedir.²⁷

Vincent ve ark. korneoiridotrabekülo-disgenезisin söz konusu olduğu Peters anomalili 15 olguda %20 oranında CYP1B1 gen mutasyonuna rastladıklarını bildirmişlerdir.²⁸ Aynı yazarların daha önce de rapor etmiş oldukları bu bulgu,²⁹ CYP1B1 geninin ön segment gelişiminde ne denli önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Araştırmacılar son zamanlarda 16q23.2 bölgesindeki MAF transkripsiyon faktörüne dikkat çekmektedirler. Bu bölgedeki mutasyonlar katarakt, korneal opasite ve mikrokorneaya neden olurken, aynı zamanda iris kolobomu ve ön segment disgenезisine de yol açabilmektedir. Dolayısıyla başka bir aday gen konusunda 16q, moleküler genetik çalışmalara açık bir bölge olarak görünmektedir.²⁵ Ön segment gelişim anomalilerinde genotip-fenotip ilişkileri ve ilgili genler Tablo.1'de verilmiştir.

JUVENİL GLOKOM

Juvenil glokom (JG), 3-40 yaşlar arası görülen ve ortaya çıkış yaşına göre JG veya juvenil açık açılı glokom olarak tanımlanan özellikli bir glokom tipidir. Ailesel özellik gösteren JG, otozomal dominant geçiş paterni göstermektedir.^{30,31}

JG pedigrilerindeki moleküler genetik çalışmalarda ilk kez Sheffield ve ark. geniş bir ailede 1q21-q31 bölgesinde GLC1A lokusunu göstermişlerdir.³² Bu bulgu daha sonra farklı araştırmacılar tarafından da desteklenirken,^{30,33} Stone ve ark. bu lokustaki hastalıktan sorumlu genin miyosilin (MYOC) geni olduğunu bildirmişlerdir.³⁴ Bu genin kodladığı proteinin salınımı glukokortikoid uyarısıyla artmaktadır. Bu nedenle günümüz terminolojisinde pek kullanılmayan TIGR (trabekular meshwork glucocorticoid response) gen olarak da adlandırılmıştır.³⁵ MYOC proteini 55kD olup, 504 aminoasitten oluşmaktadır. Bu gendeki mutasyon sonucu üretilen mutant MYOC proteininin extraselüler matrisdeki değişim ve etkileşimlerle trabeküler ağda dışı akım direncini artırdığı ve glokoma zemin hazırladığı düşünülmektedir.^{36,37} Ayrıca mutant proteinin hücre endoplazmik retikulumunda biriktiği ve trabeküler hücrelerde sitotoksisteye yol açtığı gösterilmiştir.³⁸

MYOC geni 3 ekzondan oluşmaktadır. Mutasyonlar sıklıkla 3. ekzonda görülmektedir. Günümüze kadar bu gende 70'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. MYOC geninde mutasyonlar hem primer açık açılı glokom (PAAG), hem de ailesel JG olgularında gösterilmiştir. PAAG'da mutasyon görülme oranı toplumlar arası farklılıklar göstermekle birlikte %2-5 arasında değişmektedir.³⁶ JG pedigrilerinde ise bu oranın %36'lara çıkabildiği bildirilmektedir.³⁹

MYOC geninde de CYP1B1 genine benzer olarak genotip-fenotip korelasyonu incelenmiştir. Bu gende en sık görülen mutasyon Gln368Stop mutasyonudur (özelR-

Tablo 2: Glokom tiplerinden sorumlu lokuslar ve tanımlanan genler.

Glokom tipi	Lokus	Lokalizasyon	Gen
PAAG	GLC1A	1q23-q25	MYOC
PAAG	GLC1B	2cen-q13	Bilinmiyor
PAAG	GLC1C	3q21-q24	Bilinmiyor
PAAG	GLC1D	8q23	Bilinmiyor
PAAG (normal tansiyon)	GLC1E	10p15-p14	OPTN
PAAG	GLC1F	7q35-36	Bilinmiyor
PAAG	GLC1G	5q22.1	WDR36
PAAG	GLC1I	15q11-q13	Bilinmiyor
PG	GPDS1	7q35-q36	Bilinmiyor
PG	GPDS2	18q11-21	Bilinmiyor
AKG	NNO1	11p	Bilinmiyor

PAAG: Primer açık açılı glokom

PG: Pigmenter glokom

AKG: Açı kapanması glokomu

likle Avrupa kökenli bireylerde). Bunu daha çok Asya kökenli olanlarda Arg46stop mutasyonu takip etmektedir. Gln368Stop mutasyonu, ileri yaşlarda ortaya çıkan, klinik olarak hafif seyirli ve ilaç tedavisine iyi cevap veren bir glokom tablosu sergilemektedir.³⁶ Thr377Met mutasyonunu 30-40'lı yaşlarda görülen ve GİB'nin daha yüksek seyrettiği bir glokom seyri geliştirdiği bildirilmiştir. Thr437His ve Pro370Leu mutasyonlarında ise, çok erken başlangıçlı (12-20 yaş arası), GİB'nin çok yüksek değerlere ulaştığı, tıbbi tedaviye çoğu kez yanıt vermeyen şiddetli bir glokom tablosu açığa çıkmaktadır.^{40,41}

Melki ve ark. Fransız hasta popülasyonundaki çalışmalarında erken başlangıçlı PAAG olguları için CYP1B1 gen mutasyonunun bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. MYOC mutasyonu olmayan olgularda da erken yaşlarda açığa çıkan PAAG'un varlığını göstermişlerdir.⁴² Bu bulgu daha önce Vincent ve ark. tarafından da vurgulanmıştır. Yazarlar CYP1B1 geniyle birlikte MYOC geni üzerindeki araştırmalarında, CYP1B1 genine ait mutasyonların erken yaşlarda ortaya çıkan PAAG'dan sorumlu olabileceğini ileri sürmüşler ve digenik mutasyona işaret etmişlerdir.⁴³

MYOC gen mutasyonunu taşıyan tüm bireylerde hastalığın ortaya çıkmadığı görülmektedir. Bu durum genetik olarak inkomplet penetrans olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, MYOC gen mutasyonları yaşa bağlı penetrans açısından değerlendirildiğinde 30 yaşında en yüksek penetrans %88 oranıyla Thr377Met mutasyonu göstermektedir. Bunu %40-45 oranlarıyla Cys433Arg ve Asn480Lys takip etmektedir. Gln368stop mutasyonu ise genç yaşlarda en düşük penetransa sahiptir.³⁶

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM

Tüm glokom olgularının %50'den fazlasını PAAG olguları oluşturmaktadır. Prevalansı beyazlarda %2-2.5 oranında iken, siyahlarda daha yüksektir (%2.8-8.8). Sıklıkla 50 yaş üzerinde görülürken, daha erken yaşlarda da ortaya çıkabilir (juvenil açık açılı glokom). İleri yaşlarda görülen PAAG, klinik olarak daha iyi seyirli olup, tıbbi tedaviye iyi cevap verir. PAAG'lu hastaların ailelerinde

glokomun normal popülasyona göre daha sık görülmesi (5-7 kat), başka bir deyişle aile hikayesinin bulunması, hastalıkta kalıtsal faktörlere dikkat çekmiştir.³⁶ PAAG pedigrilerinde hem otozomal dominant, hem de otozomal resesif kalıtım örneklerinin görülmesi ve gen penetransındaki farklılıklar, genetik heterojeniteye işaret etmektedir.

PAAG'da şimdiye kadar hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen 8 lokus tespit edilmiştir.⁴⁴ Lokuslar ve ilgili genler Tablo.2'de gösterilmiştir. Bu lokuslara ek olarak hastalıktan sorumlu olabileceği ileri sürülen diğer bölgeler; 2p14, 14q11, 14.q21-q22, 17q25, 19q12-q14,⁴⁵ 2q33.3-q37.3 ve 10p12-p13,⁴⁶ 9q22 ve 20p12,⁴⁷ 3p21-p22⁴⁸ dir. Dolayısıyla hastalıktan sorumlu olabileceği düşünülen en az 15 lokus olduğu görülmektedir. Bu lokuslarda günümüze kadar 3 gen tanımlanabilmiştir. Bunlar GLC1A'daki daha önce de üzerinde durduğumuz MYOC geni, GLC1E'deki Optinörin (OPTN) geni ve yeni tanımlanmış olan WDR36 (WD repeat domain 36) genidir.⁴⁹

OPTN geni sıklıkla normal tansiyonlu olgulara eşlik etmektedir. Bu gen 577 aminoasitten oluşan bir proteini kodlamaktadır. Rezaie ve ark.'nın çalışmalarında normal tansiyonu olan açık açılı glokom olgularında %16.7, sporadik olgularda ise %12 oranında mutasyon gösterdiği bildirilmiştir.⁵⁰ Ancak Alward ve ark.⁵¹ ile Wiggs ve ark.'nın⁵² PAAG'lu büyük hasta popülasyonları üzerindeki moleküler genetik çalışmalarda OPTN genine ait mutasyona rastlanmamıştır. Tang ve ark. da 149 normal tansiyonlu, 165 PAAG olan Japon hasta popülasyonundaki mutasyon taramalarında bu gende hastalığa neden olabilecek mutasyon örneğine rastlamadıklarını rapor etmişlerdir.⁵³ Leung ve ark. ise Çin'li sporadik PAAG'lu olan hasta popülasyonundaki araştırmalarında yalnızca %1.6 oranında mutasyon saptadıklarını belirtmişlerdir.⁵⁴

Yeni tanımlanan WDR36 geni, 23 ekzondan oluşmaktadır ve 951 aminoasitten oluşan bir proteini kodlamaktadır. Pang ve ark. sporadik PAAG'lu olgularda %5'in üzerinde bu gende mutasyona rastladıklarını bildirmişler ve yeni bir lokus olarak 5q22.1-q23 bölgesine dikkat çekmişlerdir.⁴⁴

Lemmela ve ark. PAAG'da aday gösterilen genleri olası mutasyonlar açısından Fin'li açık açılı glokomu olan hasta popülasyonu üzerinde taramışlar, ancak bu genlerde herhangi bir mutasyona rastlamadıklarını bildirmişlerdir.⁵⁵ Görüldüğü gibi PAAG'da ilerleyen zamanla birlikte hastalıktan sorumlu olabileceği ileri sürülen bir çok yeni lokus sorgulanmakta ve toplumlara ait mutasyon oranları belirlenerek etiopatogenezin daha net aydınlatılması amaçlanmaktadır.

MYOC gen promotör varyantının (MYOC.mt1) MYOC mutasyonları ile karşılaştırıldığında, popülasyonlarda daha yüksek oranlarda bulunduğu bildirilmiştir. Bu promotör bölgenin genin ekspresyonunu kontrol ettiği ve PAAG gelişiminde ve klinik seyirinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. MYOC.mt1'de SNP (single nucleotid polymorphism) polimorfizmlerinin, PAAG'da daha yüksek GİB ve daha ileri görme alanı defekti gösteren hastalarla (özellikle kadınlar) birlikteliğine işaret edilmiş, bir risk faktörü olabileceği üzerinde durulmuştur.^{56,57} Ancak bu konuda aksi yönde görüş bildiren çalışmalar da vardır.⁵⁸

Son zamanlarda moleküler genetik çalışmaların başka bir boyutunu da, genler arası etkileşimler oluşturmaktadır (pleiotropik etki). MYOC.mt1 ve Apolipoprotein E (APOE) polimorfizminin birlikteliğinin, GİB'nda yükselme ve tıbbi tedaviye yanıtın azalmasına neden olduğu vurgulanmıştır.⁵⁹ Bir başka çalışmada ise, Funayama ve ark. OPTN gen varyantlarının tümör nekrozis faktör alfa (TNF α -308) polimorfizmiyle birlikteliğinin, klinik olarak daha şiddetli glokom olguları ile beraberlik gösterdiğini bildirmişlerdir.⁶⁰

PİGMENTER GLOKOM

Pigment dispersiyon sendromunda hem otozomal dominant, hem de otozomal resesif genetik geçişler bildirilmiştir. Pigment dispersiyon sendromlu olguların %20-50'sinde glokom gelişmektedir. Pigmenter glokom (PG), %4-25 oranında ailesel özellik göstermektedir. Günümüze kadar PG'da iki lokus tanımlanmıştır. Bunlardan ilki otozomal dominant kalıtım şekli gösteren, İrlandalı 4 ailede saptanmış 7q35-q36 lokalizasyonundaki GPDS1 lokusudur. Diğeri ise, 18q11-21 pozisyonunda tesbit edilmiş olan GPDS2 lokusudur. Bu lokuslarda glokomdan sorumlu genler halen bilinmemektedir.²⁷

AÇI KAPANMASI GLOKOMU

Erişkinlerde görülen açı kapanması glokomunun 1. derece akrabalarında %6 oranında açı kapanması glokomu ortaya çıktığı bilinmektedir. Kırk yaş üzerinde ise bu oran %10'a yükselmektedir. Açı kapanması olgularının akrabalarında %20-30 oranında dar ön kamara açısı tesbit edilmiştir.

Bir nanoftalmus pedigrisindeki moleküler genetik çalışmalarda 11p lokalizasyonunda NNO1 lokusu saptanmıştır. Yine açı kapanması ile giden kornea plana pedigrisinde 12q21 lokalizasyonuna dikkat çekilmiştir. Ayrıca Nail patella sendromu ve glokom birlikteliğinde 9q34 lokalizasyonunda LMX1B geninin varlığı gösterilmiştir.²⁷

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Benedict TWG.: Abhandlungen zum dem Gebiete der Augenheilkunde. Breslau: L. Freunde, 1842.
- Jansson I, Stoilov I, Sarfarazi M, et al.: Effect of two mutations of human CYP1B1, G61E and R469W, on stability and endogenous steroid substrate metabolism. *Pharmacogenetics*. 2001;11:793-801.
- Panicker SG, Mandal AK, Reddy AB, et al.: Correlations of genotype with phenotype in Indian patients with primary congenital glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1149-1156.
- Reddy AB, Panicker SG, Mandal AK, et al.: Identification of R368H as a predominant CYP1B1 allele causing primary congenital glaucoma in Indian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4200-4203.
- Sarıcaoğlu MS, Karakurt A, Kalaycı D, ve ark.: Konjenital glokom olgularında cerrahi sonuçlarımız. *MN Oftalmoloji*. 2004;11:19-23.
- Suyugül Z.: Glokomun genetiği. *T Oft Gaz*. 1995;25:312-318.
- Sarfarazi M, Akarsu AN, Hossain A, et al.: Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics*. 1995;30:171-177.
- Akarsu A, Turaçlı ME, Aktan SG, et al.: A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region. *Hum Mol Genet*. 1996;5:1199-1203.
- Sarfarazi M, Stoilov I: Molecular genetics of primary congenital glaucoma. *Eye*. 2000;14:422-428.
- Bejjani BA, Lewis RA, Tomey KF, et al.: Mutations in CYP1B1, the gene for cytochrome P4501B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. *Am J Hum Genet*. 1998;62:325-333.
- Plasilova M, Stoilov I, Sarfarazi M, et al.: Identification of single ancestral CYP1B1 mutation in Slovak gypsies (Roms) affected with primary congenital glaucoma. *J Med Genet*. 1999;36:290-294.
- Alfadhli S, Behbehani A, Elshafey A, et al.: molecular and clinical evaluation of primary congenital glaucoma in Kuwait. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:512-516.
- Stoilov IR, Costa VP, Vasconcellos JP, et al.: Molecular genetics of primary congenital glaucoma in Brazil. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1820-1827.
- Colomb E, Kaplan J, Garchon HJ.: Novel cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) mutations in patients with primary congenital glaucoma in France. *Hum Mutat*. 2003;22:496.
- Reddy ABM, Kaur K, Mandak AK, et al.: Mutation spectrum of the CYP1B1 gene in Indian primary congenital glaucoma patients. *Mol Vis*. 2004;10:696-702.
- Kakiuchi-Matsumoto T, Isashiki Y, Ohba N, et al.: Cytochrome p450 1B1 gen mutations in Japanese patients with primary congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:345-350.
- Ogus A, Bagiyeva S, Sarıcaoğlu S, et al.: Pattern of CYP1B1 sequence variants in Turkish primary congenital glaucoma patients. *Am J Ophthalmol (Suppl)*. 2005;139:48.
- Curry SM, Daou AG, Hermanns P, et al.: Cytochrome p450 1B1 mutations cause only part of primary congenital glaucoma in Ecuador. *Ophthalmic Genet*. 2004;25:3-9.
- Panicker SG, Reddy ABM, Mandak AK, et al.: Identification of novel mutations causing familial primary congenital glaucoma in Indian pedigrees. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1358-1366.
- Mandal AK, Naduvilath TJ, Jayagandan A: Surgical results of combined trabeculotomy-trabeculectomy for developmental glaucoma. *Ophthalmology*. 1998;105:974-982.
- Al-Hazmi A, Awad A, Zwaan J, et al.: Correlation between surgical results rate and severity of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:449-453.
- Sarıcaoğlu MS, Karakurt A, Şengün A: Dirençli gelişimsel glokom olgularında mitomisin-C ile trabekülektomi. *MN Oftalmol*. 2004;11:140-144.
- Tang YM, Gren BL, Chen GF, et al.: Human CYP1B1 Leu432Val gene polymorphism: ethnic distribution in African-Americans, Caucasians and Chinese; oestradiol hydrolyase activity, and distribution in prostate cancer cases and controls. *Pharmacogenetics* 2000;10:761-766.
- Ko Y, Abel J, Harth V, et al.: Association of CYP1B1 codon 432 mutant allele in head and neck squamous cell cancer is reflected by somatic mutations of p53 in tumor tissue. *Cancer Res*. 2001;61:4398-4404.
- Lines MA, Kozlowski K, Walter MA: Molecular genetics of Axenfeld-Rieger malformations. *Hum Mol Genet*. 2002;11:1177-1184.
- Alward WLM: Axenfeld-Rieger syndrome in the age of molecular genetics. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:107-115.
- Vincent A, Heon E, Trope G: Genetic testing and a molecular perspective on glaucoma. In: Boyd BF, Luntz M, Boyd S, eds. *Innovations in the glaucomas-etiology, diagnosis and management*. Bogota: Colombia. 2002:221-224.
- Vincent AL, Billingsley G, Priston M, et al.: Further support of the role of CYP1B1 in patient with Peters anomaly. *Mol Vis*. 2006;12:506-510.
- Vincent AL, Billingsley G, Priston M, et al.: Phenotypic heterogeneity of CYP1B1: mutations in a patient with Peters anomaly. *J Med Genet*. 2001;38:324-326.
- Richards JE, Lichter PR, Boehnke M, et al.: Mapping of a gene for autosomal dominant juvenile onset glaucoma to chromosome 1q. *Am J Hum Genet*. 1994;54:62-70.

31. Sarıcaoğlu MS, Karakurt A, Şengün A.: Özellikli bir juvenil glokom ailesi. *MN Oftalmol.* 2004;11:221-225.
32. Sheffield VC, Stone EM, Alward WLM, et al.: Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nature Genet.* 1993;4:47-50.
33. Johnson AT, Richards JE, Boehnke M, et al.: Clinical phenotype of juvenil onset primary open angle glaucoma linked to chromosome 1q. *Ophthalmology.* 1996;103:808-814.
34. Stone EM, Fingert JH, Alward WLM, et al.: Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science.* 1997;275:668-670.
35. Polansky JR, Fauss DJ, Chen P, et al.: Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica.* 1997;211:126-139.
36. Gono G, Kosoko-Lasaki O, Haynatzki GR et al.: Genetic dissection of myocilin glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2004;13:91-102.
37. Kanagavalli J, Pandaranayaka E, Krishnadas Subbaiah R, et al.: A review of genetic and structural understanding of the role of myocilin in primary open angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2004;52:271-280.
38. Kim BS, Savinova OV, Reedy MV, et al.: Targeted disruption of the myocilin gene(MYOC) suggest that human glaucoma causing mutations are gain of function. *Mol Cell Biol.* 2001;21:7707-7713.
39. Shimizu S, Lichter PR, Johnson AT, et al.: Age dependent prevalence of mutations at the GLC1A locus in primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:165-177.
40. Fingert JH, Stone EM, Sheffield VC, et al.: Myocilline glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:547-561.
41. Mackey DA, Healey DL, Fingert JH, et al.: Glaucoma phenotype in pedigrees with the myocilline Thr377Met mutation. *Arch opthalmol.* 2003;121:1172-1178.
42. Melki R, Colomb E, Lefort N, et al.: CYP1B1 mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *J Med Genet.* 2004;41:647-651.
43. Vincent AL, Billingsley G, Buys Y, et al.: Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet.* 2002;70:448-460.
44. Pang CP, Fan BJ, Canlas o, et al.: A genom-wide scan maps a novel juvenile onset primary open angle glaucoma locus to chromosome 5q. *Mol Vis.* 2006;12:85-92.
45. Wiggs JL, Allingham RR, Hossain A, et al.: Genome-wide scan for adult onset primary open angle glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1109-1117.
46. Nemesure B, Jiao X, He Q, et al.: Barbados Family Study Group. A genome-wide scan for primary open-angle glaucoma (POAG): the Barbados Family Study of Open-Angle Glaucoma. *Hum Genet.* 2003;112:600-609.
47. Wiggs JL, Lynch S, Ynagi G, et al.: A genomewide scan identifies novel early-onset primary open-angle glaucoma loci on 9q22 and 20p12. *Am J Hum Genet.* 2004;74:1314-1320.
48. Baird PN, Foote SJ, Mackey DA, et al.: Evidence for a novel glaucoma locus at chromosome 3p21-22. *Hum Genet.* 2005;117:249-257.
49. Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, et al.: Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet.* 2005;14:725-733.
50. Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al.: Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science.* 2002;295:1077-1079.
51. Alward WL, Kwon YH, Kawase K, et al.: Evaluation of optineurin sequence variations in 1,048 patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:904-910.
52. Wiggs JL, Auguste J, Allingham RR, et al.: Lack of association of mutations in optineurin with disease in patients with adult-onset primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1181-1183.
53. Tang S, Toda Y, Kashiwagi K, et al.: The association between Japanese primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma patients and the optineurin gene. *Hum Genet.* 2003;113:276-279.
54. Leung YF, Fan BJ, Lam DS, et al.: Different optineurin mutation pattern in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:3880-3884.
55. Lemmela S, Ylisaukko-oja T, Forsman E, et al.: Exclusion of 14 candidate loci for primary open angle glaucoma in Finnish families. *Mol Vis.* 2004;10:260-264.
56. Colomb E, Nguyen TD, Bechetolle A, et al.: Association of a single nucleotide polymorphism in the TIGR/MYOCILIN gene promoter with the severity of primary open-angle glaucoma. *Clin Genet.* 2001;60:220-225.
57. Polansky JR, Juster RP, Spaeth GL.: Association of the myocilin mt.1 promoter variant with the worsening of glaucomatous disease over time. *Clin Genet.* 2003;64:18-27.
58. Ozgul RK, Bozkurt B, Orcan S, et al.: Myocilin mt1 promoter polymorphism in Turkish patients with primary open angle glaucoma. *Mol Vis.* 2005;11:916-921
59. Copin B, Brezin AP, Valtot F, et al.: Apolipoprotein E-promoter single-nucleotide polymorphisms affect the phenotype of primary open-angle glaucoma and demonstrate interaction with the myocilin gene. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1575-1581.
60. Funayama T, Ishikawa K, Ohtake Y, et al.: Variants in optineurin gene and their association with tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in Japanese patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:4359-4367.