



Oftalmolojide Genetik II-Ön Segment Hastalıkları

Genetics in Ophthalmology II–Anterior Segment Diseases

Canan Aslı Utine, Gülen Eda Utine*

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik Genetik Ünitesi, Ankara, Türkiye

Özet

Genetik hastalıklar insan genomunun yapısal / işlevsel bozukluklarından kaynaklanan konjenital veya sonradan ortaya çıkan kalıtsal hastalıklardır. Günümüzde genetik bilimindeki hızlı ilerlemelerle birçok hastalığın kökeninde rolü olan genetik etkenler aydınlatılmaktadır. Her disiplinden doktorların genetiğin temel prensipleri, kalıtım şekilleri vb konularında bilgi sahibi olmaları, gelişmeleri izleyebilmeleri için giderek önem kazanmaktadır. Genetik göz hastalıklarında da tanıya ve tedaviye yönelik uygun klinik yaklaşımın sunulabilmesi ve uygun genetik danışmanlığın verilebilmesi için, oftalmologlar bu hastalıkların temel klinik ve günümüzde büyük bir hızla gelişen genetik özelliklerini iyi bilmelidirler. Bu yazıda ön segmenti ilgilendiren genetik kökenli göz hastalıkları gözden geçirilmiş, sırasıyla aniridi, ön segment disgenезisi, glokom, kornea distrofileri, katarakt, ektopia lentis, miyopi ve diğer kırma kusurları ele alınmıştır. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 378-85*)

Anahtar Kelimeler: Genetik, genetik danışmanlık, genetik göz hastalıkları, ön segment hastalıkları

Summary

Genetic diseases are congenital or acquired hereditary diseases that result from structural/functional disorders of the human genome. Today, the genetic factors that play a role in many diseases are being highlighted with the rapid progress in the field of genetics science. It becomes increasingly important that physicians from all disciplines have knowledge about the basic principles of genetics, patterns of inheritance, etc., so that they can follow the new developments. In genetic eye diseases, ophthalmologists should know the basic clinical and recently rapidly developing genetic characteristics of these diseases in order to properly approach the diagnosis and treatment and to provide genetic counseling. In this paper, anterior segment eye diseases of genetic origin are reviewed, and aniridia, anterior segment dysgenesis, glaucoma, corneal dystrophies, cataract, ectopia lentis, myopia, and other refractive errors are covered. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 378-85*)

Key Words: Genetics, genetic counseling, genetic eye diseases, anterior segment diseases

Giriş

Konjenital göz malformasyonları 10.000 doğumda 3,68 sıklığında görülürler.¹ Bunlar arasında, konjenital katarakt (6,31/100.000), kolobom (4,89/100.000), kornea opasitesi (3,11/100.000) ve konjenital glokom (2,85/100.000), anoftalmi /

mikroftalmiden sonra (21,34/100.000) en sık görülenlerdir.¹ Göz malformasyonları sıklıkla sendromların parçası olarak görülürler, sadece %21'inin izole olduğu bildirilmiştir.¹ Kromozom hastalıkları sendromik göz malformasyonlarının %60'undan sorumludur, otozomal resesif kalıtım gösteren sendromlar (%15), çevresel ajanlara bağlı oluşan sendromlar (%10) ve otozomal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Canan Aslı Utine, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 211 40 00-6523 Gsm: +90 533 558 76 35 E-posta: cananutine@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 11.11.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.03.2012

dominant kalıtım gösteren sendromlar (%5,83) da söz konusu olabilir.¹ Göz malformasyonlarına eşlik eden anomaliler en sık olarak ekstremiteleri (%59,3), kulakları ve yüzü (%47,1), santral sinir sistemini (%42,5) ve ekstremiteler dışındaki kas-iskelet sistemini (%42,2) ilgilendirir.¹

Genetik göz hastalıklarında tanıya ve tedaviye yönelik uygun klinik yaklaşımın sunulabilmesi ve uygun genetik danışmanlığın verilebilmesi için, oftalmologların bu hastalıkların temel klinik ve günümüzde büyük bir hızla gelişen genetik özelliklerini iyi bilmelidirler. Bu yazıda ön segmenti ilgilendiren genetik kökenli göz hastalıkları gözden geçirilmiş, sırasıyla aniridi, ön segment disgenezisi, glokom, kornea distrofileri, katarakt, ektopia lentis, miyopi ve diğer kırma kusurları ele alınmıştır.

Genetik Geçişli Oftalmik Hastalıklar

A) Ön Segmentin Genetik Anomalileri

Aniridi irisin tam/kısmi yokluğuyla veya iris hipoplazisiyle seyreden ağır konjenital bir göz anomalisidir. Hemen daima 11p13 bölgesinde yer alan bir homeobox transkripsiyon faktörü olan *PAX6* mutasyonlarıyla ilişkilidir, yüksek penetrans ve değişken ekspresyon gösteren otozomal dominant kalıtım paterni gösterir.² En sık (%85)³ görülen otozomal dominant kalıtım şeklinin yanı sıra, dominant karakterli de novo genomik değişikliklerin (örn., *WAGR* sendromu)⁴ bir parçası olarak sporadik görülebilir (%13) veya farklı sendromların (örn., Gillespie sendromu)⁵ bir parçası olarak otozomal resesif kalıtım (%2) sergileyebilir.

Aniridi ile ilişkili olan *PAX6* geni türler arasında korunmuş, yüzde bilateral ve simetrik olarak eksprese edilen, birçok molekül, hormon ve yapısal proteinin dokuya özgü ekspresyonunu düzenleyen bir gelişimsel transkripsiyon faktörünü kodlar.² Mutasyonları başlıca aniridi⁶ ve fovea hipoplazisi olmak üzere ön ve arka segmentleri ilgilendiren çeşitli kalıtsal oküler anomalilere yol açabilir.² Ayrıca glokom, optik sinir hipoplazisi, ektopia lentis de aniridiye eşlik edebilir.² 11p13 bölgesindeki *PAX6* gen dozajındaki ve diğer genlerin ekspresyonunun düzenlenmesindeki bozukluklarla haployetmezlik, Peters anomalisi,⁷ otozomal dominant keratit,⁸ ve konjenital katarakt gibi diğer oküler anomalilere de yol açabilir. Deneysel *PAX6* fazlalığında ise mikroftalmi ve retina hasarı olabildiği gösterilmiştir.⁹

PAX6 geninin 11p13 bölgesinde yer alan bir tümör baskılayıcı gen olan *WT1* geninin komşuluğunda bulunması nedeniyle, bu bölgenin mikrodelesyonları sıklıkla *PAX6* ve *WT1* genlerini birlikte etkiler.⁴ Sporadik aniridi hastalarının yarısında Wilms tümörü (nefroblastom) gelişebilir.¹⁰ *WAGR* sendromu olarak bilinen bu hastalık genitoüriner sistem anomalileri ve mental retardasyonla birlikte seyrederek, uzun dönemde geç başlangıçlı nefropati görülebilir. Kız bebeklerde genitoüriner sistem anomalilerinden kuşkulananlar erkek bebeklere göre daha zor olabileceğinden aniridisi olan tüm bebeklerde 11p13

mikrodelesyonu araştırılmalı ve genitoüriner sistem görüntülemesi mutlaka yapılmalıdır. 11p13 mikrodelesyonu bulunan tüm hastalarda anomaliler eşlik ediyor olsun veya olmasın, Wilms tümörü ve geç başlangıçlı nefropati yönünden aralıklı izlem planlanmalıdır. Wilms tümörünün sadece sporadik aniridide görülürken ailevi aniridi formlarında görülmemesi,¹¹ sporadik mutasyonların genellikle büyük delesyonlar şeklinde olması, buna karşılık ailesel otozomal dominant kalıtım gösteren *PAX6* mutasyonların sıklıkla nokta mutasyonu veya küçük delesyon şeklinde olmasıyla açıklanabilir.¹⁰ İzole aniridide mutasyon analizi, *WAGR* sendromunda florese in situ hibridizasyon (FISH) veya rutin karyotip analizi yapılabilir. Amniyon hücrelerinde mutasyon veya delesyon gösterilerek prenatal tanı mümkündür.³

Anterior segment disgenezisi (ASD) ön kamara açısının ve irisin gelişimsel anomalilerine bağlı bir oküler malformasyon spektrumudur; iris hipoplazisi / agenezisi ve diğer iris anomalileri, iridogonyodisgenesis, kornea opasitesi ve Axenfeld ve Rieger anomalileri vb bulguları kapsayan bir yelpazedir.¹¹ Genellikle bilateral ve simetrik tutulum gösteren ASD bebeklikten itibaren infantil glokom, fotofobi ve korneal bulanıklıkla tanınabilir, bazen adolesan döneme kadar bulgu vermeyebilir. Başlıca komplikasyon göz içi basıncı artışıdır.

Descement membranının en perifer kısmını oluşturan Schwalbe hattının belirgin ve öne yer değiştirmiş olmasıyla iris dokusundan liflerle yapışıklık göstermesi posterior embriyotokson olarak adlandırılır ve Axenfeld anomalisi olarak tanımlanır. Bu durum irisin stromal atrofisiyle birlikte olduğunda Rieger anomalisi olarak anılır, bu hastalarda korektopi ve polikori görülebilir. ASD ile birlikte fasiyal, dental, umbilikal ve iskelet anomalileri bulunan hastalarda Rieger sendromu bulunur, bu durum otozomal dominant kalıtım gösteren ayrı bir hastalıktır. Tipik bir kraniyofasiyal dismorfizm paterni, dişlerin normalden küçük veya daha az sayıda olmasına yol açan dental tutulum ve periumbilikal deri fazlalığına neden olan bir orta hat defekti vardır. Hipospadias, anal stenoz, pitüiter anomaliler gibi diğer orta hat defektleri de görülebilir.²⁰ Axenfeld-Rieger sendromu (ARS) ise, temel bulgusu ön segment disgenezisi olan ve fenotipik olarak birbirleriyle çakışan bu durumların tümünü birden kapsayan bir şemsiye terim olarak kullanılmaktadır. Bu grup hastalıklarda belirgin fenotipik varyasyon da izlenir, örneğin genel toplumun yaklaşık %15'inde bulunabilen posterior embriyotokson bu hastaların çoğunda bulunur, ancak tanı için koşul değildir.¹⁸

Nöral krest hücrelerinin migrasyon bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan ARS spektrumundan *homeobox* transkripsiyon faktör genlerindeki mutasyonlar sorumludur.¹² ARS'den sorumlu olduğu kesin olarak bilinen birkaç gen vardır. Bunların başlıca ikisi embriyonik gelişimde zaman ve bölge sınırlı olarak eksprese edilen iki transkripsiyon faktörünü kodlayan *PITX2* (*RIEG1*) (4q25) ve *FOXC1* (6p25) genlerinin mutasyonlarıdır.¹³ Her iki gende de intragenik mutasyonlar, delesyonlar, duplikasyonlar ve kromozomal

yeniden düzenlenmeler bildirilmiştir.²⁰ Ekstraoküler bulguların eşlik ettiği ARS'de *PITX2* mutasyonları bulunması daha sık görülür, buna karşılık *FOXC1* mutasyonlarına daha çok izole ön segment disgenезisinde rastlanır.²⁰ ARS *PITX2* homeobox transkripsiyon faktör geni mutasyonlarının yanı sıra²¹⁻²³ 11p13 bölgesinde yer alan *PAX6* genindeki mutasyonları ile de bildirilmiştir.²⁴ Günümüzde ARS hastalarının %60'ında altta yatan genetik defekt bilinmemektedir.²⁵

PITX2 ve *FOXC1* homeobox gen fonksiyonları arasındaki denge, ASD'de görülen fenotipik değişkenlik ve genetik heterojeniteyi bir ölçüde açıklar.¹³ Bunlardan *PITX2* geninin (4q25) %70'den az veya %150'den fazla aktivitesinin ASD ile sonuçlandığı ve arda kalan gen aktivitesinin ASD fenotipini etkilediği, *FOXC1* (6p25) geninin de %80'den az veya %150'den fazla aktivitesinin ASD ile sonuçlandığı ancak farklı olarak, arda kalan gen aktivitesinin ASD fenotipini etkilemediği bildirilmiştir.¹² Hem *PITX2*, hem *FOXC1* geninin mutasyonlarında adolesans ve genç erişkinlik dönemlerinde glokom gelişimi için benzer yatkınlık vardır.¹⁴ *FOXC1* duplikasyonu, *PITX2* delesyonu veya *PITX2* mutasyonu varlığında ortaya çıkan glokomun tedavisinin zor olduğu bilinmektedir.¹⁴ *PITX2* ve *FOXC1* genlerinin yanı sıra, *PAX6*, *FOXE3* ve *CYP1B1* genlerinin de ön segment disgenезisi ile ilişkili oldukları bildirilmiştir.¹⁵

ASD'de görülen otozomal dominant kalıtım, aile bireyleri arasında yüksek penetrans fakat değişken ekspresivite gösterir, %25 oranında sporadik olarak da görülebilir.¹⁶ Genetik heterojenitenin, yani ayrı genlerdeki mutasyonların benzer fenotipe neden olabilesinin¹⁷ yanı sıra, bir gendeki farklı mutasyonların farklı fenotiplere yol açabildiği (klinik heterojenite) de görülür.

ARS'de olduğu gibi intrauterin dönemde nöral krest hücrelerinin migrasyon anomalisiyle ortaya çıkan primer konjenital glokom, iris hipoplazisi/iridogonyodisgenезis anomalisi / sendromu, Peters anomalisi, konjenital herediter endotel distrofisi gibi durumlar ayırıcı tanısında düşünülmelidir.¹⁹ Megalokornea, sklerokornea ve kornea opasitesi gibi diğer korneal anomalilerin yokluğu, ARS'yi diğer ön segment hastalıklarından ayırmaya yardımcı olur.

Peters anomalisi Descemet membranı ve iridokorneal adezyonlardaki defektlerle birlikte oluşan bir konjenital santral kornea anomalisidir. Kornea stroma ve endotelindeki nöral krest kökenli hücrelerin farklılaşma defektidir.²⁶ Ailesel Peters anomalisi otozomal dominant veya resesif olabilir. *PAX6* geni Peters anomalili hastaların çoğunda normaldir.²⁷ Birçok kromozomun anomalileriyle birlikte bildirilen bu anomaliyle ilişkili genler arasında *PITX2*, *FOXE3*, *CYP1B1*¹⁵ ve digenik kalıtımla hastalığa neden olan *HDAC9* (7p21.1) ve *TGFβ2* (1q41) vardır.²⁸ Sistemik bulguların eşlik ettiği Peters plus sendromunda zihinsel yetersizlik, yarı damak, kulak anomalileriyle kardiyovasküler ve genitouriner sistem anomalileri de bulunabilir.

B) Glokom

Glokom retinal ganglion hücrelerinin ilerleyici kaybı ve karakteristik görme alanı defekti ile birlikte seyreden bir optik nöropatidir; artmış intraoküler basınç bu duruma eşlik edebilir veya etmeyebilir. Bebeklik ve çocukluk çağındaki glokom sıklıkla izole bir durumdur, ancak multisistemik bir hastalığın bir parçası da olabilir. Birçok glokom tipi kalıtsal özellik taşımaktadır ve gen lokusları saptanmıştır.²⁹ Göz hastalıkları uzmanı tarafından özellikle ön segmentin diğer kısımlarını ilgilendiren anomalilerin eşlik edip etmediğinin belirlenmesinden sonra çocuk genetik hastalıkları uzmanı tarafından glokomun sistemik bir hastalığın parçası olup olmadığı araştırılmalıdır. Aile öyküsü alınmalı, göz doktoru tarafından annenin ve babanın göz muayeneleri yapılmalıdır. Hastada büyüme geriliği, orofasiyal yarıklara dair bulgular, diş anomalileri başta olmak üzere, tırnak ve patella anomalileri, ciltte nörofakomatozis bulguları gibi birçok bulgu araştırılır; gerekirse homosistüri gibi metabolik hastalıkların dışlanması için metabolik tetkikler planlanır.

Konjenital glokom üç yaş altında buftalmus ile kendini gösterir. Trabeküler akım yolunu tıkayan bir membran varlığıyla veya tüm dış akım yolunun gelişmemesiyle karakterizedir.³⁰ Sıklığı 3/100,000'dir¹ ve bebeklerde görülen en sık glokom türüdür. Hastaların %80'inde ilk yılda bulgu verir.³¹ Tipik bulgular epifora, fotofobi, kornea ödemi ve buftalmostur. Hastaların %60-80'inde bilateraldir ve %65'i erkektir.³¹ Genetik heterojenite izlenir; sporadik, eksik ve değişken penetranslı otozomal resesif (en sık) veya otozomal dominant olarak kalıtım gösterebilir.³¹ Turaçlı ve ark. %66,6'sını akraba evliliğinden doğan çocukların oluşturduğu serilerinde otozomal resesif kalıtımı göstermişlerdir.³²

Konjenital glokomla ilişkili bulunan üç lokus önem taşımaktadır: 2p21 bölgesindeki *GLC3A*, 1p36 bölgesindeki *GLC3B* ve 14q24.3 bölgesindeki *GLC3C*.³¹ Bunlardan *GLC3A* lokusundaki glokomla ilişkili gen klonlanmıştır; bu gen sitokrom p450 yolağının en büyük enzimini kodlayan *CYP1B1* genidir. İlaç metabolizması, steroid sentezi gibi temel işlevleri bulunan bu enzimin sinyal iletim yollarının reseptörlerine bağlanan oksijenlenmiş moleküllerin düzenlenmesinde görevi olduğu, dolayısıyla dokuların büyümeleri ve farklılaşmaları üzerinde etkisi olan bu reseptörler aracılığıyla oküler gelişme ve farklılaşmada görev yaptığı tahmin edilmektedir.³¹ *GLC3A* lokusundaki bu gendeki mutasyon ve 1p36 bölgesine haritalanan *GLC3B* lokusu ilk kez Türk ailelerde saptanmıştır.^{33, 34}

Konjenital glokomla ilişkili bir diğer gen 6p25'de yerleşmiş *FOXC1* genidir; ancak sınırlı bir rolü gösterilmiştir.³⁵ Bu genin daha sık olarak ön segment disgenезisinden sorumlu tutulması, yakın zamanda konjenital glokomun ön segment gelişimiyle ilgili başka genlerdeki mutasyonlarla da ilişkilendirilebileceğinin bir habercisi olabilir.

Anatomik ve histolojik bulgularıyla konjenital glokoma benzeyen fakat 3-10 yaşları arasında başlayan **infantil glokom** ve 10-25 yaşları arasında başlayan **juvenil açık açılı glokom** ayrı

linik antiteler değil, ön segmentin gelişimsel immatüritesini yansıtan bir spektrumun parçalarıdır.³¹ Mutasyonları gösterilen ilk ortak gen miyosilini kodlayan MYOC genidir.³¹ 1993'te 1q23q24 bölgesindeki GLC1A lokusuna haritalanan ve 1997'de kodlanan bu gendeki mutasyonlar hastaların %6-8'inde bulunabilir.³¹ Gözde ve diğer birçok dokuda eksprese edilen miyosilinin işlevi tam olarak bilinmemektedir. Bir grup stres proteinini kapsayan miyosilin tüm oküler dokularda gösterilmiştir.³⁶ Fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinin birleşiminde görev alan bu protein ekstraselüler matriksi ile etkileşim de gösterir. Trabeküler hücrelerde stres artışı sonucu ekspresyonu artar ve hücre içi proteinlere bağlanarak denatürasyondan korunmada rol oynar.³⁷ Normal gözlerde de bulunan bu protein, glokomlu gözlerde artar. Kortikosteroid tedavisi miyosilin miktarında artışa neden olur.³⁸ Miyosilin mutasyonunun etkisini açıklayan iki hipotezden birincisine göre, trabeküler ağ hücrelerinden sekresyon artışı ve anormal ekstraselüler fonksiyon sonucu drenaj bloku oluşur. İkinci hipoteze göre, sitoskeletal yapıya etki ederek hücre şeklinde değişime ve trabeküler por boyutlarında küçülmeye yol açar. Trabeküler ağ hücrelerinde stres veya apoptotik yolların aktivasyonu da patogeneze çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimini ortaya koyar.³⁹

Primer açık açılı glokom ile normotansif glokomun geç yaşta (35 yaş üstü) başlangıç göstermeleri, soyağacından bir kalıtım kalıbı tahmin edilmesini güçleştirir. Ayrıca gerçekte tek bir hastalık olmayıp, bir hastalıklar grubu olması olasılığı da bir mendelian kalıtım paterni varsayılmasını güçleştirir. Glokomun en sık görülen şekli olan bu hastalık ile ilişkili birçok lokus da tanımlanmış olması, kalıtım özelliğinin birçok genin ve çevresel faktörlerin etkili olduğu çok faktörlü bir paterne uyduğunu düşündürmektedir.^{31,40}

Çok faktörlü hastalıklarda olduğu gibi, hastalık coğrafik ve ırksal varyasyon gösterir. Beyaz ırkta %1,29-2,1, siyah ırkta %3,3-12,8 insidanda görülür. Siyah ırkta hastalık daha erken başlangıç göstermektedir. Ailede hastalık hikayesi olanlarda prevalans 5-20 kat daha fazladır.⁴⁰ Genetik faktörler, ganglion hücrelerin hasara yatkınlığından çok, anormal göziçi basıncı yaratmada etkilidir.⁴¹ GLC1A lokusu %3.4-5 oranında hastalıkla ilişkili bulunmuştur.⁴² Hastalıktan sorumlu tutulan diğer lokuslar olan GLC1B (2cen-q13), GLC1C (3q21q24), GLC1D (8q23), GLC1E (10p15p14), GLC1F (7q35q36) arasında, normal tansiyonlu glokom ile ilişkilendirilen GLC1B ve GLC1E özel önem taşımaktadır.^{43,44} Çeşitli HLA gen ilişkileri de öne sürülmüştür.⁴⁵

Primer açık açılı glokomdan sorumlu olduğu düşünülen önemli bir gen de 10p14 lokusundaki OPTN genidir.⁴⁶ Bu gen optineurin ("optic neuropathy inducing") proteinini kodlar. Trabeküler ağ, pigmentsiz silyer epitel, retina ve beyinde eksprese edilen bu proteinin normalde TNF- α yolu ile nöroprotektif rolü vardır. Bu gende bir mutasyon olması durumunda TNF- α yolundaki denge apoptozise doğru itilir. Ayrıca Fas ligand yolları, Rab vezikül trafiği ve transkripsiyon aktivasyonu gibi diğer yollarla birlikte optik nöropati tablosu oluşur. İşlevi tam olarak

bilinmese de, gözde trabeküler strese cevaben üretildiği ve glokomdan koruyucu bir rolü olabileceği tahmin edilmektedir.⁴⁷ Bu gendeki mutasyonlar ve polimorfizmler açık açılı glokomun bazı nadir ailesel formları ile ilişkilendirilmiş olup, genel olarak hastaların sadece %1'inden daha azında OPTN geni mutasyonları bulunabilir.

Primer açık açılı glokomla ilişkili bulunmuş bir diğer gen olan WDR36 5q22.1 bölgesindeki GLC1G lokusunda yer alır, ailelerin %5'i bu bölgeye bağlantı gösterir.^{48,49} Çalışmalar GLC1G lokusunda glokomdan sorumlu gerçek bir etken veya sadece modifiye edici bir gen olup olmadığı konusunda henüz yeterli sonuçlar vermemiştir.^{31,48,49}

Sekonder açık açılı glokomun en sık nedeni olan **psödoeksofoliyatif glokom** daha çok kadınlarda görülen, insidansı yaşla artan, geç başlangıçlı sistemik ve karmaşık bir hastalıktır.⁵⁰ Oküler dokularda birikerek sıvının dolaşımını önleyen fibriler materyalin kollajen ve elastin polimerlerinin bağlanması rolü olan lizil oksidaz gen ailesinden LOXL1 genindeki mutasyonlarla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.³¹

Kortikosteroid glokomunda periferik vasküler ve oküler kortikosteroid reseptör duyarlılığı artmıştır. Bu hastalık miyosilin proteinini kodlayan GLCA1 lokusundaki MYOC geniyle ilişkilidir. Trabeküler ağda oluşan morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler nedeniyle patogenezin primer açık açılı glokoma benzediği düşünülür.⁵¹ Ayrıca, siklooksijenaz 2 (COX2) enzimini kodlayan prostaglandin-endoperoksit sentetaz 2 (PTGS2) geni de 1q25 lokusunda MYOC genine yakın komşuluktur.⁵² Silyer cismin pigmentsiz sekretuar epitelinde siklooksijenaz 2 ekspresyonunun seçici olarak kaybının, primer açık açılı glokom ve kortikosteroid glokomu oluşumu ile birlikteliği öne sürülmüştür.⁵³

Amerika'da National Eye Institute tarafından yürütülen NEIBank projesi gözüün moleküler ansiklopedisini oluşturmak için çalışmaktadır. Bu projede insan trabeküler ağ gen ekspresyon paternini ortaya koymak ve glokom için aday genleri saptamak için cDNA kitaplıkları oluşturulmaktadır.⁵⁴ Erken yakalandığında ve uygun girişim yapıldığında glokomların çoğu tedavi edilebilir olsa da, özellikle tedavi başarısının düşük olabileceği öngörülen veya sendromik bir hastalığın bir parçası olan glokom tiplerinde neden olan mutasyon biliniyorsa, prenatal tanı olanakları değerlendirilmelidir. Ancak mutasyon bilindiğinde dahi, özellikle MYOC gen mutasyonlarında izlendiği gibi, değişken ekspresivite ve penetrans eksikliği prenatal tanıdaki en büyük kısıtlılıktır.⁵⁵

C) Kornea Distrofileri

Heterojen bir grup olan kornea distrofileri sendromik veya izole olabilir ve korneanın hangi katmanlarının tutulduğuna göre sınıflanır. Hastaların değerlendirmesi sırasında genetik doktorları üç kuşağı ilgilendiren aile ağacı ve gebelikte maruz kalınan enfeksiyöz ve/veya teratojenik ajanların yanı sıra büyüme ve gelişme parametrelerini de sorgular, ayrıntılı sistemik ve

dismorfolojik muayene yapar. **Sendromik kornea bulanıklıkları** -ön segment disgenезisi dışında- çoğunu kalıtsal metabolik hastalıkların oluşturduğu birçok farklı sistemik hastalığın sonucu olarak görülebilir. Birçok metabolik hastalığın yanı sıra iskelet displazileri, Fryns sendromu, Winchester sendromu gibi hastalıklar söz konusu olabileceğinden, idrar ve serumda metabolit araştırmaları, periferik kanda ve kemik iliğinde vakuolizasyon varlığının aranması, enzim düzeyi incelemeleri, böbrek fonksiyonu tetkikleri, iskelet grafileri, abdominal görüntüleme yöntemleri, kromozom analizi ve intrauterin enfeksiyonlara yönelik tetkikler yapılmalıdır.

Sendromik olmayan kornea distrofileri ise en sık olarak erişkin yaş grubunda görülen, bilateral, genetik kökenli, genellikle yavaş ilerleyici ve sadece korneayı ilgilendiren hastalıklar olarak görülürler. Otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren genetik hastalıklardır. Kromozom 20 üzerinde farklı bölgelere lokalize **konjenital endotel distrofileri** şeklinde ya da 12q22 bölgesinde yer alan dekorin geninin mutasyonlarına bağlı oluşan **konjenital stromal distrofileri** şeklinde görülebilir.⁵⁶ Kornea distrofisi saptanan erişkin hastalarda bulgunun izole olduğuna karar vermeden önce, başvuru yaşları erişkin döneme denk gelebilmesi nedeniyle, Fabry hastalığı ve erişkin tip sistinozis hastalığı dışlanmalıdır.

5q31 lokusundaki keratoepitelin proteinini kodlayan TGFBI genindeki mutasyonlar **granüler distrofi tip 1, lattis distrofisi tip 1, Avellino distrofisi ve Reis-Bucklers distrofisi** gibi dominant kalıtım gösteren kornea distrofilerine neden olabilir.^{57,58} Gendeki iki arjinin kodlayan iki kodondan birindeki mutasyon lattis tip 1 ve Avellino distrofilerine, diğerindeki mutasyon ise granüler tip 1 ve Reis-Bucklers distrofilerine neden olur, bu gendeki baskın negatif bir mutasyon sonucu olarak da, toksik protein oluşumu nedeniyle anterior stromal korneal distrofi oluşur (allelik heterojenite). Kornea epitelinde eksprese olan ve polimerizasyon ile fibriller yapı oluşturan gen ürünü tip 1 kollajen, laminin, fibronektin ve korneaya özgü diğer faktörler ile sıkı etkileşim gösterir. Mutasyon ile gen ürününde konformasyon değişikliği, stromada farklı desenlerde agregasyon ve presipitasyon olur.

Fuchs korneal endotel distrofisi (FCED) ve **posterior polimorfik distrofi** de otozomal dominant geçişli kornea distrofilerindedir. Bazı kişilerde COL8A geninde mutasyonlar bildirilmiştir.⁵⁹

Meesman'ın kornea distrofisi ise kornea epitel ve Bowman tabakasında ince punktat opasiteler olarak gözlenen, PAS(+) dejeneratif madde içeren kist oluşumları ile karakterize bir distrofidir.⁶⁰ Korneaya özgü epitel intrinsik filamanlardan K3 ve K12 keratinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar, keratin moleküllerinin iyi korunmuş heliks sınır motiflerini bozarak sitoskeletal fonksiyon bozukluğu yaratır.⁶¹

D) Katarakt

Lensin opasifikasyonu ile ortaya çıkan kataraktın doğumda insidansı 6,31/10.000'dir ve ¼-1/3'ü kalıtsaldır.⁶² Katarakt izole

olabilir, diğer ön segment anomalilerine eşlik edebilir veya sendromlarla birlikte bulunabilir. Doğal yaşlanma sürecinin bir parçası olarak lensin opasifikasyonu sık görülür, prematür yaşlılık sendromlarında veya DNA tamir mekanizmalarının bozukluğuyla giden sendromlarda da katarakt görülür.

Konjenital kataraktlar geleneksel olarak opasitenin anatomik yeri, morfolojisi, tanımlayan göz doktorunun veya ilk tanımlandığı hasta ailesinin adı ile anılırlar. Genetik açıdan değerlendirilirken göz doktorlarının üzerine düşen önemli işlevlerden biri, eğer lens henüz tamamen opak bir hale gelmemişse, kataraktın yapısını ve lens içindeki lokalizasyonunun tarifidir. Bu tarif kalıtsal katarakt tipleri arasında ayırıcı tanıyı ve sınıflamayı mümkün kılar. Eşlik eden diğer göz içi anomalilerin tarif edilmesi de çok önemlidir. Göz doktoru erişkin hastalarda gerek görülürse diyabet, radyasyon veya ilaç toksisitesi ile ilgili incelemeleri de planlar. Özellikle konjenital kataraktlarda bundan sonraki basamak çocuk genetik hastalıkları uzmanı tarafından kataraktın izole veya sendromik olduğunun değerlendirilmesi, metabolik, enfeksiyöz vb diğer hastalıkların dışlanması, kalıtım şeklinin belirlenmesi ve imkan varsa genetik incelemelerin planlanmasıdır.

Sendromik kataraktlara birçok sistemik bulgular eşlik edebilir. Büyüme geriliği veya boy kısalığı olan çocuklarda metabolik hastalıklar, Cockayne sendromu, serebro-okuölo-fasiyo-skeletal sendrom (COFS), iskelet displazileri, progeroid sendromlar bulunabilir. Sendromik hastalarda dişler, saçlar, yüz özellikleri ve cilt ile ilgili spesifik bulgular tespit edilebilir. Özellikle galaktozemi, galaktokinaz eksikliği gibi metabolik hastalıkların teşhisi klinik seyri değiştirebilecek tedavi yaklaşımlarının bulunması nedeniyle çok önemlidir. Bu grup hastalıkların moleküler prenatal tanı yöntemleri ile intrauterin teşhisi özel önem taşır.

İzole konjenital kataraktlar otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtım özelliği ile kuşaklar boyu aileleri etkileyen ve erken cerrahi ile uzun dönem morbiditenin önlenebileceği durumların ortaya çıkmasına neden olur. Bu grup kataraktlar aracılığıyla son yıllarda bulunan ilişkili genler katarakt oluşumunun, dolayısıyla lens yapısının ve metabolizmasının moleküler yönden anlaşılmasına olanak sağlamıştır.

Konjenital kataraktın en sık kalıtım şekli otozomal dominanttır. En sık (%50) etkilenen genler, lensin temel yapısal proteinlerinden olan kristalinleri kodlayan çok sayıdaki genlerdir.⁶³ α -, β -ve γ -kristalinler uzun ömürlü proteinlerdir ve çeşitli posttranskripsiyonel modifikasyonlar geçirirler. Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan çapraz bağlanma etkisi bu proteinlerin agregasyonuna yol açar.⁶⁴ α -kristalinler ısı şok proteinleri ailesindedir ve denatüre protein agregasyonunu önleyen önemli bir koruyucu aktiviteye de sahiptir.⁶⁵ Kristalinleri ve alt ünitelerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar protein katlanmasına, şaperon aktivitesinin kaybına, protein agregasyonuna ve inklüzyon cisimlerinin oluşmasına, anormal protein-protein etkileşimlerine, protein çözünürlüğünde ve proteinlerin stabilitesinde azalmaya neden olarak katarakt oluşumuna yol açarlar.^{64,65}

Lensin diğer yapısal ara filaman ("intermediate filament") proteinlerinden olan *vimentin* ve *phakinini* (*beaded filament* yapısal protein 2) kodlayan genlerdeki mutasyonlar da katarakta neden olurlar. Vimentin ve phakinin normal şartlarda lens epitel ve fiber hücrelerinde ekspres edilirler; ve α -, β -kristalinle etkileşerek lensin normal yapısının ve işlevlerinin sürdürülmesinde rol alırlar.⁶³ Saydamlığı ve dolayısıyla işlevi hücrelerinin hidrasyonu ve hacmiyle doğrudan ilgili olan lenste nutrisyon, hidrasyon ve atık ürünlerin uzaklaştırılması gibi görevleri olan majör intrinsik protein, konneksinler ve lens intrinsik membran protein 2'yi kodlayan genlerdeki (*MIP*, *GJA3*, *GJA8*, *LIM2*) mutasyonlar da bu işlevleri bozarak kataraktogenezde rol alırlar.⁶³ Lensin embriyolojik gelişiminde görev yapan birçok transkripsiyon faktörünü kodlayan genlerdeki (*PITX3*, *PAX6*, *FOXE3*, *EYA1*, *MAF*, *HSF4*) mutasyonlar da kataraktla ilişkilendirilmiştir.⁶³

Ailede durumun bilinmesiyle ve her yenidoğana göz taraması yapılmasıyla erken teşhisi ve tedavisi mümkün olan bu grup için prenatal moleküler tanı yapılması endikasyonu etik yönden tartışmalıdır. Bunun yanı sıra bazı genlerin mutasyonları değişik morfolojik tiplerde kataraktlara neden olabileceğinden moleküler incelemeyle mutasyon saptanması zahmetli ve pahalı da olabilir.

D) Ektopia Lentis

Ektopia lentise neden olan genetik hastalıklar arasında sık görülmesi nedeniyle Marfan sendromu ve tedavi verilebilmesi nedeniyle homosistinüri önemlidir.

Marfan Sendromu multisistemik tutulum gösteren bir bağ dokusu hastalığıdır. Bağ dokusunda ekspres edilen fibrilini kodlayan FBN1 ile TGF-beta reseptörlerini kodlayan TGFBR2 genlerinde otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren mutasyonlarla ortaya çıkar, ancak önemli bir kısmı de novo mutasyonlarla oluşur.⁶⁶ Fibrillinden zengin dokuların başında gelen proksimal aorta ve lens zonülü hastalıktan etkilenen en karakteristik yapılarıdır. Zonüllerdeki kollajen demetleri üzerine dizilen fibrillin moleküllerindeki defekt sonucu kollajen molekülleri birbiri üzerinde kayar ve zonüllerde uzama, tipik olarak kristalin lenste konjenital veya akkiz superior subluksasyon oluşur.⁶⁷ İlave olarak lens dislokasyonu, mikrosferofaki ve lens kolobomu da görülebilir. Korneanın düzleşmesi, göz küresinin aksiyal uzunluğunun artması (erişkinde >23,5 mm), irisin veya siliyer kasların hipoplazisi de görülebilir.⁶⁶ Ektopia lentis en sık okul öncesi yaşlarda başlar ve özellikle çocukluk döneminde yavaş ilerleyici bir seyir gösterir. Oküler tutulum olmayan kişiler için erişkin yaşlardaki risk çok düşüktür. Ektopia lentis olan hastalarda glokom riski, yüksek miyopi ve aksiyal glob uzunluğunda artış olan hastalarda retina dekolmanı riski vardır.^{68,69} Çocuklukta ve ergenlikte periyodik göz muayeneleri yapılarak izlenir.

Homosistinüri ise bir başka ektopia lentis sebebidir. Kromozom 21q22 lokusunda CBS geni tarafından kodlanan sistationin- β -sentetaz eksikliği sonucu görülür. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Homosistein aminoasidi, vitamin B6 varlığında sistationine çevrildiği için, bu hastalık vitamin B6 tedavisi ile idrarda homosistein azalması takip edilerek tedavi edilebilir.⁷⁰

Sülfür metabolizması hastalıklarında görüldüğü gibi, sülfidril grupları ile kollajen çapraz bağlaması mekanizması değişiklikleri neticesinde zonül yapısında bozulma meydana gelir.⁷¹ Kristalin lenste inferiora subluksasyon, zayıf zonüller ve lensin ön kamaraya dislokasyonu sık olarak görülür. Bu fenotip konjenital değildir, üç yaşından önce nadiren görülür, ancak progresif olabilir. Glokom, katarakt, miyopi ve retina dekolmanı da görülebilir. İridokorneal açı normaldir, fakat pupil bloğu mekanizması ile %25 glokom görülebilir.⁶⁹ Travma hikayesi olmadan lens dislokasyonu görülen tüm hastalarda idrar ve serum aminoasit testi yapılması gerekmektedir. Bu hastalarda trombofili (özellikle serebrovasküler) görülebildiği için, genel anestezi altında operasyon planlanan çocuklarda dikkatli olmak gerekir.

F) Miyopi ve diğer kırma kusurları görme bozukluğunun en sık nedenidir. Çevresel ve genetik faktörlerden etkilenen kırma kusurlarında önemli rolün kalıtsal faktörlere ait olduğu kabul edilir.⁷² Ekstraselüler matriks kompozisyonunun ve bağ dokusunun şekillenmesini düzenleyen en az iki düzine gendeki (*MYP1-MYP17*, *COL1A1*, *COL2A1*, *TGFB1*, *TGFB2*, *TGIF1*, *HGF*, *IGF*, *CMET*, *MMP1-MMP3*, *MMP9*, *LUM* vb) ve ayrıca mitokondri ve fotoreseptör işlevlerini etkileyen mekanizmalarla ilgili genlerdeki (*MFN1*, *PSARL*, *BLID*, *NYX*, *RP2*, *MYP1* vb) mutasyonlarla oluşabilir.⁷² Aralarında Marfan ve Stickler sendromları gibi iyi bilinen tek gen hastalıklarının bulunduğu birçok sendromik genetik hastalıkta da görülebilir.⁷³

Kaynaklar

- Bermejo E, Martinez-Frias ML. Congenital eye malformations: Clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet.* 1998;75:497-504.
- Kokotas H, Petersen MB. Clinical and molecular aspects of aniridia. *Clin Genet.* 2010;77:409-20.
- Elsas FJ, Maumenee IH, Kenyon KR, Yoder F. Familial aniridia with preserved ocular function. *Am J Ophthalmol.* 1977;83:718-24.
- Riccardi VM, Sujansky E, Smith AC, Francke U. Chromosomal imbalance in the Aniridia-Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics.* 1978;61:604-10.
- Defreyne A, Maugery J, Chabrier S, Coulet J. [Gillespie syndrome: an uncommon presentation of congenital aniridia]. *J Fr Ophthalmol.* 2007;30:e1.
- Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, Young SR, Favor J, Maas RL. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet.* 1994;7:463-71.
- Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. *Nat Genet.* 1994;6:168-73.
- Mirzayans F, Pearce WG, MacDonald IM, Walter MA. Mutation of the PAX6 gene in patients with autosomal dominant keratitis. *Am J Hum Genet.* 1995;57:539-48.
- Schedl A, Ross A, Lee M, et al. Influence of PAX6 gene dosage on development: overexpression causes severe eye abnormalities. *Cell.* 1996;86:71-82.
- MedQuest. The results of a survey of 50 patients with WAGR syndrome. Published online: (2003). www.WAGR.org
- Gould DB, John SW. Anterior segment dysgenesis and the developmental galucomas are complex traits. *Hum Mol Genet.* 2002;11:1185-93.
- Walter MA. PITs and FOXes in ocular genetics the Cogan lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1402-5.
- Sowden JC. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye (Lond).* 2007;21:1310-8.

14. Strungaru MH, Dinu I, Walter MA. Genotype-phenotype correlations in Axenfeld-Rieger malformation and glaucoma patients with FOXC1 and PITX2 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:228-37.
15. Edward D, Al Rajhi A, Lewis RA, Curry S, Wang Z, Bejjani B. Molecular basis of Peters anomaly in Saudi Arabia. *Ophthalmic Genet.* 2004;25:257-70.
16. Alward WL. Axenfeld-Rieger syndrome in the age of molecular genetics. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:107-15.
17. Fitch N, Kaback M. The Axenfeld syndrome and the Rieger syndrome. *J Med Genet.* 1978;15:30-4.
18. Sim KT, Karri B, Kaye SB. Posterior embryotoxon may not be a forme fruste of Axenfeld-Rieger's syndrome. *J AAPOS.* 2004;8:504-6.
19. Tümer Z, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1527-39.
20. Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. *Nat Genet.* 1996;14:392-9.
21. Mears AJ, Jordan T, Mirzayans F, et al. Mutations of the forkhead/winged-helix gene, FKHL7, in patients with Axenfeld-Rieger anomaly. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1316-28.
22. Nishimura DY, Swiderski RE, Alward WL, et al. The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6p25. *Nat Genet.* 1998;19:140-7.
23. Lines MA, Kozlowski K, Walter MA. Molecular genetics of Axenfeld-Rieger malformations. *Hum Mol Genet.* 2002;11:1177-84.
24. Koçak-Midillioğlu İ, Yalvaç I, Ekşiöğlü Ü, Duman S. Axenfeld-Rieger anomalili bir ailenin oftalmik ve genetik özellikleri. *Turk J Ophthalmol* 2003;33:511-7.
25. Idrees F, Vaideanu D, Fraser SG, Sowden JC, Khaw PT. A review of anterior segment dysgeneses. *Surv Ophthalmol.* 2006;51:213-31.
26. Bahn CF, Falls HF, Varley GA, Meyer RF, Edelhauser HF, Bourne WM. Classification of corneal endothelial disorders based on neural crest origin. *Ophthalmology.* 1984;91:558-63.
27. Churchill AJ, Booth AP, Anwar R, Markham AF. PAX 6 is normal in most cases of Peters' anomaly. *Eye (Lond).* 1998;12:299-303.
28. David D, Cardoso J, Marques B, et al. Molecular characterization of a familial translocation implicates disruption of HDAC9 and possible position effect on TGFbeta2 in the pathogenesis of Peters' anomaly. *Genomics.* 2003;81:489-503.
29. Sarıcaoğlu MS, Recep ÖF. Glukom ve genetik. *Turk J Ophthalmol* 2004;34:391-400.
30. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary congenital glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:481-5.
31. Challa P. Glaucoma genetics. *Int Ophthalmol Clin.* 2008;48:73-94.
32. Turaçlı ME, Aktan SG, Saylı BS, Akarsu N. Therapeutical and genetical aspects of congenital glaucomas. *Int Ophthalmol.* 1992;16:359-62.
33. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet.* 1997;6:641-7.
34. Akarsu NA, Turaçlı ME, Aktan SG, et al. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region. *Hum Mol Genet.* 1996;5:1199-203.
35. Chakrabarti S, Kaur K, Rao KN, et al. The transcription factor gene FOXC1 exhibits a limited role in primary congenital glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:75-83.
36. Karali A, Russell P, Stefani FH, Tamm ER. Localization of myocilin/trabecular meshwork-inducible glucocorticoid response protein in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:729-40.
37. Filla MS, Liu X, Nguyen TD, et al. In vitro localization of TIGR/MYOC in trabecular meshwork extracellular matrix and binding to fibronectin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:151-61.
38. Clark AF, Steely HT, Dickerson JE Jr, et al. Glucocorticoid induction of the glaucoma gene MYOC in human and monkey trabecular meshwork cells and tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1769-80.
39. Polansky JR, Fauss DJ, Zimmerman CC. Regulation of TIGR/MYOC gene expression in human trabecular meshwork cells. *Eye (Lond).* 2000;14:503-14.
40. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:69-73.
41. Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:644-9.
42. Fingert JH, Heon E, Liebmann JM, et al. Analysis of myocillin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet.* 1999;8:899-905.
43. Stoilova D, Child A, Trifan OC, Crick RP, Coakes RL, Sarfarazi M. Localization of a locus (GLC1B) for adult onset primary open angle glaucoma to the 2cen-q13 region. *Genomics.* 1996;36:142-50.
44. Wirtz MK, Samples JR, Kramer PL, et al. Mapping a gene for adult-onset primary open-angle glaucoma to chromosome 3q. *Am J Hum Genet.* 1997;60:296-304.
45. Ferreri G, D'Andrea A, Castagna I, Rechichi C, Pettinato G, D'Andrea D. The role of class I and class II HLA antigens in the primary open angle glaucoma (POAG). *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1998;227:17-9.
46. Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science.* 2002;295:1077-9.
47. Vittitow J, Borras T. Expression of optineurin, a glaucoma-linked gene, is influenced by elevated intraocular pressure. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;298:67-74.
48. Kramer PL, Samples JR, Monemi S, Sykes R, Sarfarazi M, Wirtz MK. The role of the WDR36 gene on chromosome 5q22.1 in a large family with primary open-angle glaucoma mapped to this region. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1328-31.
49. Hauser MA, Allingham RR, Linkroum K, et al. Distribution of WDR36 DNA sequence variants in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2542-6.
50. Karger RA, Jeng SM, Johnson DH, Hodge DO, Good MS. Estimated incidence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Olmsted County, Minnesota. *J Glaucoma.* 2003;12:193-7.
51. Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, Zhong Y, Chalam KV. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging.* 1999;15:439-50.
52. Budde WM. Heredity in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11:101-6.
53. Maihöfner C, Schlötzer-Schrehardt U, Gühring H, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in normal and glaucomatous human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2616-24.
54. Tomarev SI, Wistow G, Raymond V, Dubois S, Malyukova I. Gene expression profile of the human trabecular meshwork: NEIBank sequence tag analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2588-96.
55. Craig JE, Baird PN, Healey DL, et al. Evidence for genetic heterogeneity within eight glaucoma families, with the GLC1A Gln368STOP mutation being an important phenotypic modifier. *Ophthalmology.* 2001;108:1607-20.
56. Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, Rødahl E, Boman H. Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:420-6.
57. Stone EM, Mathers WD, Rosenwasser GO, et al. Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nat Genet.* 1994;6:47-51.
58. Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet.* 1997;15:247-51.
59. Biswas S, Munier FL, Yardley J, et al. 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;10:2415-23.
60. Fine BS, Yanoff M, Pitts E, Slaughter FD. Meesmann's epithelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1977;83:633-42.
61. Irvine AD, Corden LD, Swensson O, et al. Mutations in cornea-specific keratin K3 or K12 genes cause Meesmann's corneal dystrophy. *Nat Genet.* 1997;16:184-7.
62. Bermejo E, Martinez-Frias ML. Congenital eye malformations: Clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet.* 1998;75:497-504.

63. Huang B, He W. Molecular characteristics of inherited congenital cataracts. *Eur J Med Genet.* 2010;53:347-57.
64. Michael R, Bron AJ. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;316:1278-92.
65. Horwitz J. Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:10449-53.
66. Attias D, Stheneur C, Roy C, et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation.* 2009;120:2541-9.
67. Wallace RN, Streeten BW, Hanna RB. Rotary shadowing of elastic system microfibrils in the ocular zonule, vitreous, and ligamentum nuchae. *Curr Eye Res.* 1991;10:99-109.
68. De Paepe A, Devreux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62:417-26.
69. Cross HE, Jensen AD. Ocular manifestations in the Marfan syndrome and homocystinuria. *Am J Ophthalmol.* 1973;75:405-20.
70. McCully KS. Homocysteine, vitamins and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1563-8.
71. Grieco AJ. Homocystinuria: pathogenetic mechanisms. *Am J Med Sci.* 1977;273:120-32.
72. Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clin Genet.* 2011;79:301-20.
73. Marr JE, Halliwell-Ewen J, Fisher B, Soler L, Ainsworth JR. Associations of high myopia in childhood. *Eye (Lond).* 2001;15:70-4.