

Glokom ve Genetik

M. Sinan Sarıcaoğlu (*), Ö. Faruk Recep (**)

ÖZET

Glokom multifaktöriyel, kompleks bir göz hastalığıdır. Yapılan çalışmalar bir çok glokom tipinde genetik heterojeniteye işaret etmektedir. Günümüze kadar 12 kromozom üzerinde, glokom ile ilgili 18 lokus saptanmış olup, yeni gen ve mutasyonların tesbitine yönelik çalışmalar hızla devam etmektedir. Moleküler genetik çalışmalarda teknolojik gelişmelere paralel olarak, her gün yeni bilgi ve bulgulara ulaşılmaktadır. Bu çalışmaların artmasıyla birlikte, glokomun etiopatogenezindeki karanlık noktalar da birer birer gün ışığına çıkmaktadır. Riskli olguların belirlenmesi, erken tanı ve tedavi yolunun açılması, genetik danışmanlık verilmesi, glokoma bağlı körlüğün önlenmesi açısından son derece önemlidir. Bu çalışmalardan yakın gelecekte gerçekleşmesini beklediğimiz en büyük umut ise, şüphesiz gen tedavisidir.

Bu makalede kendi deneyimlerimizden de yararlanarak, glokom konusundaki klinik ve moleküler genetik çalışmalarda, günümüze kadar uzanan değişim ve gelişimler aktarılmaya çalışıldı.

Anahtar Kelimeler: Glokom, moleküler genetik, mutasyon.

SUMMARY

Glaucoma and Genetics

Glaucoma is a multifactorial, complex eye disease. A lot of studies have shown genetic heterogeneity in glaucoma. Upto date 18 loci were detected related to glaucoma on 12 chromosomes and intense studies are being performed to detect new genes and mutations. Technological developments in molecular genetics aid us to find new data. The etiopathogenesis of glaucoma is better known with the increase in genetic studies. Detecting high risk cases, early diagnosis and intervention, and genetic counseling are very important to prevent blindness related to glaucoma. Gene therapy may be most hopeful development in this area.

We reviewed the developments in clinical and molecular genetic studies related to glaucoma in the light of our experiences.

Key Words: Glaucoma, molecular genetics, mutation.

GİRİŞ

Glokom retina ganglion hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, tedavi edilmediğinde körlükle sonuçlanan, ilerleyici bir optik nöropatidir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda körlük nedenleri arasında ilk sıralarda yer aldığı saptanması, toplum sağlığı açısından önemini daha da artırmış; tedaviye yönelik araştırmalar yanında, etiopatogenezini aydınlatmaya yönelik çalışmalara da hız kazandırmıştır.

lojik çalışmalarda körlük nedenleri arasında ilk sıralarda yer aldığı saptanması, toplum sağlığı açısından önemini daha da artırmış; tedaviye yönelik araştırmalar yanında, etiopatogenezini aydınlatmaya yönelik çalışmalara da hız kazandırmıştır.

(*) Uzm. Dr. Ank. Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Göz Kliniği
(**) Başasistan, Ank. Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Göz Kliniği
Yazışma adresi: İvedik Cad. Talas Apt. No:77/17 Yenimahalle - Ankara
E-posta: msinansarica@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 16.02.2004
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 07.07.2004
Kabul Tarihi: 05.08.2004

Glokomun ailesel özellik göstermesi, uzun yıllar önce dikkati çekmiştir. İlk raporlar 150 yıldan öncesine dayanmaktadır. Benedict 1842 yılında iki kardeşte teşhis ettiği glokomu bildirmiştir (1). Stokes 1940 yılında 5 jenerasyonu içeren bir pedigrî örneği sunmuştur (2). Glokomda kalıtsal özelliklerin farkına varılması, genetik faktörlere ilgiyi artırsa da, moleküler düzeydeki bilgiler henüz çok yenidir. Bu alandaki teknolojinin gelişmesi ile birlikte yeni yeni saptanan moleküler düzeydeki değişiklikler, etiopatogeneze daha bilimsel bir bakış açısı getirmektedir.

Glokom konusundaki moleküler genetik çalışmalarının amacı, gözün embriyonel gelişiminde rol alan yapısal ve fonksiyonel proteinlerin oluşumunda görevli enzimleri kodlayan gen mutasyonlarını tesbit etmektir (3). Eğer enzimi kodlayan genetik şifrede bir hata varsa, sonuç arızalı bir protein molekülünün açığa çıkışıdır ve bu proteinin görev aldığı işlevin yerine getirilememesi söz konusudur. Bu durum moleküler düzeydeki mutasyonun yeri ve tipine göre, erken ya da geç başlangıçlı glokom tablosu ile sonuçlanmaktadır.

Aşağıda farklı glokom tiplerinde günümüze kadar saptanmış olan genetik mutasyon ve polimorfizmler etraflıca irdelenmeye çalışıldı.

PRİMER KONJENİTAL GLOKOM

Primer konjenital glokom (PKG), Slovak gypsy toplumunda 1/1250, orta Asya ülkelerinde 1/2500, batı ülkelerinde ise 1/5000-1/10.000 oranında görülmektedir (4). İnsidansı etkileyen en önemli iki parametreden ilki, akraba evliliklerinin sıklığı ve izole toplumsal yaşam, diğeri ise değişen derecelerdeki gen penetransıdır. Arap popülasyonunda gen penetransı %40 düzeylerinde iken, ülkemizde bu oranın %100 olduğu düşünülmektedir (5).

Akraba evliliklerinin sıklığı, farklı toplumlara ait raporlarda %4-40 oranında değişkenlik göstermektedir. Ülkemizden Turaçlı ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %66, Suyugül ve arkadaşlarının çalışmalarında ise %66.6'dır (6,7). Bizim bir çalışmamızda ise %63 olarak tesbit edilmiştir (8). Görüldüğü gibi ülkemizdeki akraba evliliklerinin sıklığı yöresel özellikler göstermekle birlikte oldukça fazla olup, otozomal resesif olarak kalıtılan hastalıklarda hasta birey doğma olasılığını artırmaktadır.

PKG, %10-40 oranında ailesel özellik göstermektedir. Kalıtım şekli sıklıkla otozomal resesiftir. Ebeveynler ve kardeşler normal olabilir. Bu resesif kalıtıma ait yatay geçiş paterninin bir özelliğidir (Resim 1). Çok nadir de olsa dominant geçiş bildirilmiştir (9). Ancak homozigot bir hasta ile heterozigot bir taşıyıcı bireyin ev-

lenmesi sonucu oluşan yalancı dominant geçiş gözardı edilmemelidir. PKG'da etkilenen birey sayısının beklenenden az olması ve %30-35 olguda tek taraflı tutulumun görülmesi, kalıtımın multifaktöriyel ve heterojen olduğuna işaret etmektedir (3).

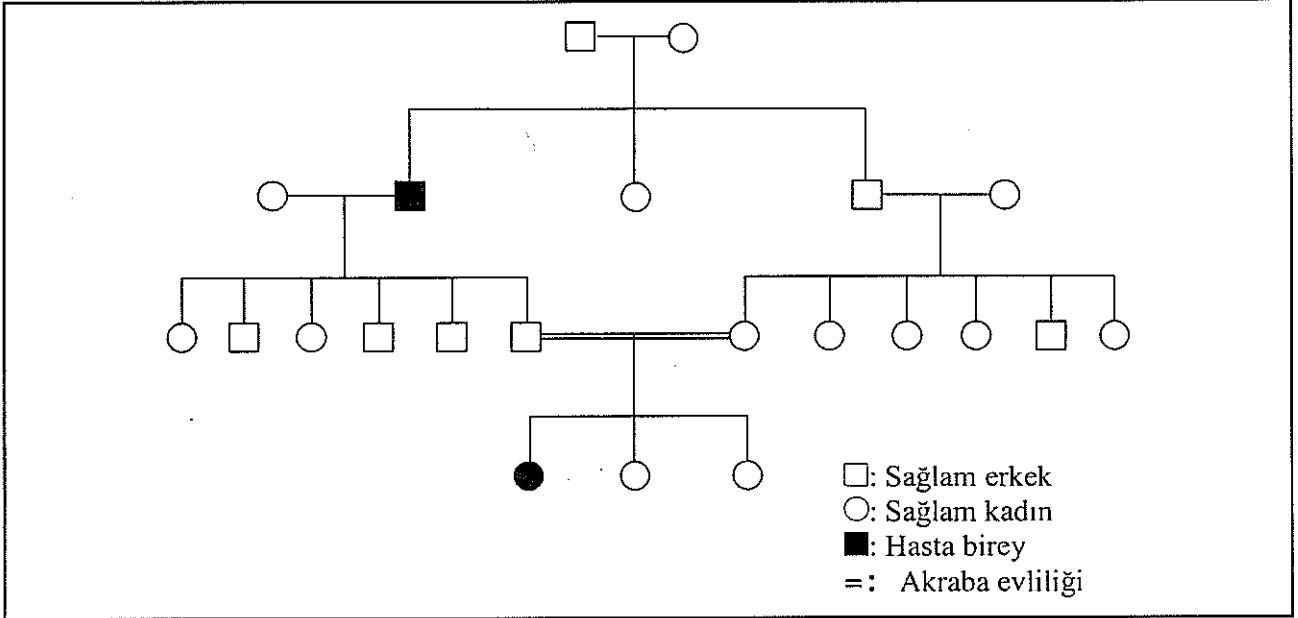
Günümüze kadar PKG ile ilgili 2 lokus bulunmuştur. Bunlardan ilki 2. kromozomda tanımlanan GLC3A lokusudur (2p21) (10). Bu bölgedeki hastalıktan sorumlu gen CYP1B1 (sitokrom p450 1B1) olup, fenotipten sorumlu başlıca gendir(%85-90). Diğeri ise, 1. kromozomda tanımlanan GLC3B lokusudur (1p36) (11). Ancak bu bölgedeki sorumlu gen halen bilinmemektedir.

CYP1B1 geninin PKG'dan sorumlu olduğunun saptanması, sitokrom p450 enzim ailesinin gelişimsel bozukluklara yol açtığını gösteren ilk örnektir. Sitokrom p450 enzimleri başlıca 2 gruba ayrılır. Küçük bir grup steroid hormonlarının sentezinden sorumludur. Büyük grup ise (CYP1, CYP2, CYP3, CYP4), ksenobiyotiklerin metabolizmasında ve detoksifikasyonda rol almaktadır. CYP1B1, sitokrom p450 1 CYP1B alt ailesinin bilinen tek üyesidir. Bu genin ürünü, sitokrom p450 1B1 olarak bilinen, 543 aminoasitin oluşturduğu bir proteindir (12). Bu proteinin göz dokusunda hangi aktif moleküllerin metabolizmasında rol oynadığı henüz bilinmemektedir. Ancak ön kamara açısının olgunlaşma döneminde rol alan biyokimyasal yollarda görev aldığı düşünülmektedir. Peters anomalili bir olguda CYP1B1 mutasyonunun gösterilmiş olması, ön segment gelişiminde bu genin rolü olduğu savını desteklemektedir (13).

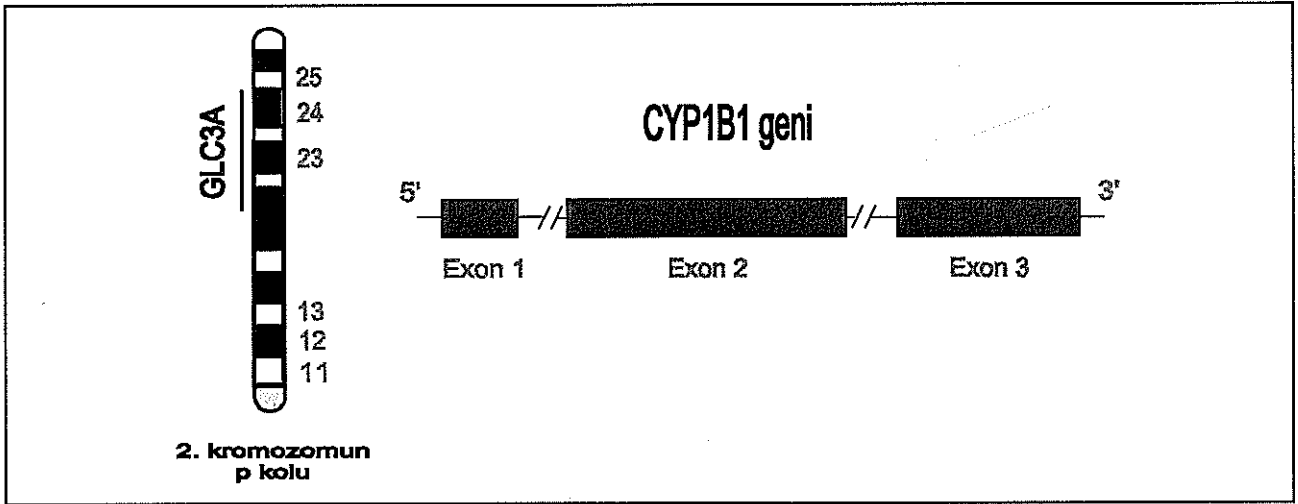
CYP1B1 geni mutasyonlara açık bir gendir. Belirli bölgelerinde çok sayıda GC (Guanin.-Sitozin) tekrarlarının olması ve detoksifikasyon olaylarında rol alması, bu geni mutasyonlara yatkın hale getirmektedir. Genin tamamı 12 kb olup, 3 ekzondan oluşmaktadır (Resim 2). Mutasyonlar özellikle 2 ve 3. ekzonlarda yoğunlaşmaktadır. En sık mutasyon görülen alan, 3. ekzonun 5'ucudur. Popülasyon taramalarında da, en uygun bölge olarak burası önerilmektedir. CYP1B1 geninde bugüne kadar farklı toplumlara ait ailelerde (Türk, Fransız, Pakistan, Suudi Arabistan, Slovak ve Kanada'lı) delesyon, duplikasyon, insersiyon, transisyon ve transversiyon tipinde 23 değişik mutasyon ve 8 polimorfizm tanımlanmıştır (14).

Bizim bir çalışmamızda 12 olgu olarak başlanıp, ilerleyen dönemde 20 olguya yükseltilen; PKG ve aile bireylerini içeren bir serinin, hızlı mutasyon tarama tekniklerinden SSCP (Single strand conformation polymorphism) ve HA (Heteroduplex analysis) yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilen taramalarında, ikisi kardeş olmak üzere 4 olgunun SSCP profillerinde farklılık (15) saptandı (Resim 3). Takiben yapılan DNA sekans anali-

Resim 1. Kendi arşivimizden konjenital glokomlu bir çocuğun aile ağacını gösteren pedigrî örneğinde otozomal resesif kalıtımı gösteren yatay geçiş paterni. Akraba evliliği dikkat çekici



Resim 2. CYP1B1 geninin şeması



zi ile tüm olgularda mutasyonların yeri belirlenebildi. İki kardeşle saptanan mutasyon, 3. ekzonun 8037. bazından itibaren 10 bç'lik bir duplikasyon olup (16), daha önce Stoilov tarafından biri Türk olmak üzere 3 hastada daha gösterilmiş mutasyondur (Resim 4).

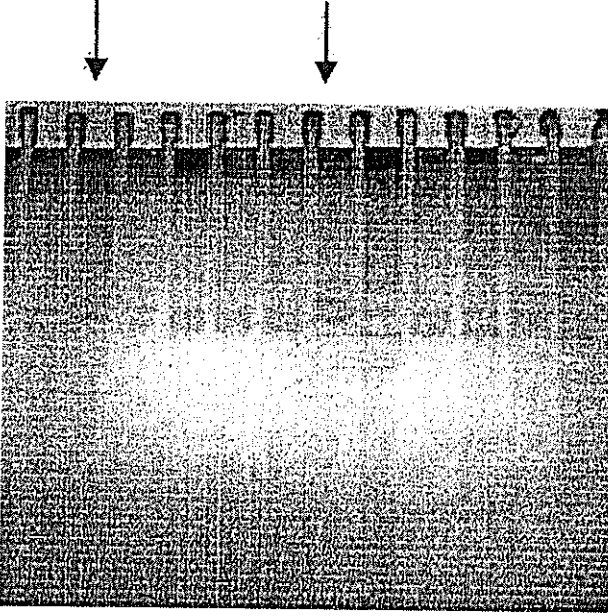
PKG'un moleküler genetik taramalarında şimdiye kadar saptanan mutasyonların önemli bir bölümü Türk hastalarda tesbit edilmiştir (10,11). Ancak ülkemizde çok merkezli ve daha çok aile üzerinde yeterli tarama yapılmadığı için, halen toplumumuzdaki insidansın ne olduğu bilinmemektedir. Dolayısıyla yeterli ekonomik

desteğin sağlandığı, daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

JUVENİL GLOKOM

Juvenil glokom, 3-40 yaşlar arasında görülen özellikli bir glokom tipidir. Bazı olgularda açı anomalisi saptanırken (gonyodisgenesis), bazı olgularda açı normaldir (17). Bu durum, juvenil glokom çatısı altında 2 farklı glokom tipinin tanımlanmasına neden olmaktadır. Bunlardan ilki geç başlangıçlı gelişimsel glokom (juvenil glokom), ikincisi ise erken başlangıçlı açık açılı glokomdur (juvenil açık açılı glokom).

Resim 3. Kongenital glokomlu iki olgunun SSCP taramasında CYP1B1 geninin 3. ekzonunda kontrol grubuna göre değişiklik gösteren bandlar (ok ile işaretli)

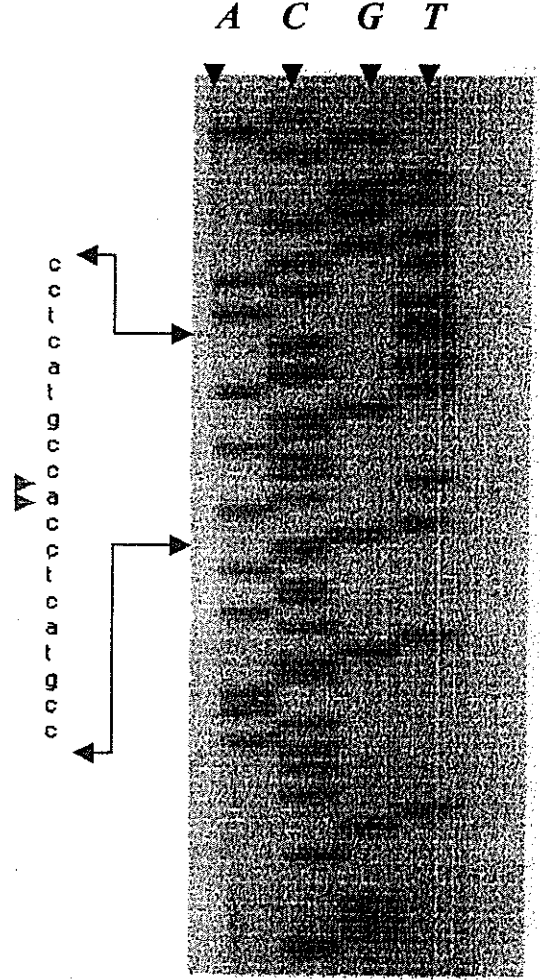


Yapılan pedigrî çalışmalarında hastalığın otozomal dominant geçiş gösterdiği tesbit edilmiştir (Resim 5). Gen penetransının %100 olduğu bildirilmektedir. Kendi çalışmalarımızdan birinde konjenital, juvenil ve juvenil açık açılı glokom tiplerinin birlikte görüldüğü otozomal dominant geçiş paterni gösteren bir aile bildirdik (18).

Hastalıktan sorumlu gen bölgesine yönelik araştırmalarda, ilk kez Sheffield ve arkadaşları, Kuzey Amerika'lı geniş bir ailede 1. ölkromozomun 1q21-q31 bölgesinde GLC1A lokusunu tanımlamışlardır (19). Bu bulgu daha sonra farklı çalışmalarla da desteklenmiştir (20,21,22). Stone ve arkadaşları, 1997 yılında bu lokustaki sorumlu myocillin (MYOC) genini göstermişlerdir (23). Bu gen daha önce glukokortikoid tedaviyle trabeküler ağ hücre kültürlerinde üretiminin arttığı gösterilen bir proteini kodlamaktadır (24). Bu nedenle önceleri TIGR (trabecular meshwork glucocorticoid response) adını alsada daha sonra, Human Genom komite tarafından MYOC geni olarak kabul edilmiştir. Aslında mutant MYOC geni tarafından üretilen anormal proteinin, glokom patofizyolojisindeki rolü halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak mutant rekombinant MYOC proteini ile yapılan perfüzyon çalışmalarının da desteklediği gibi, bu anormal proteinin varlığı trabeküler ağda dışa akım direncini artırmaktadır (25,26). Bu durum, glokom gelişim mekanizmasını açıklamaya yeterli gibi görünmektedir.

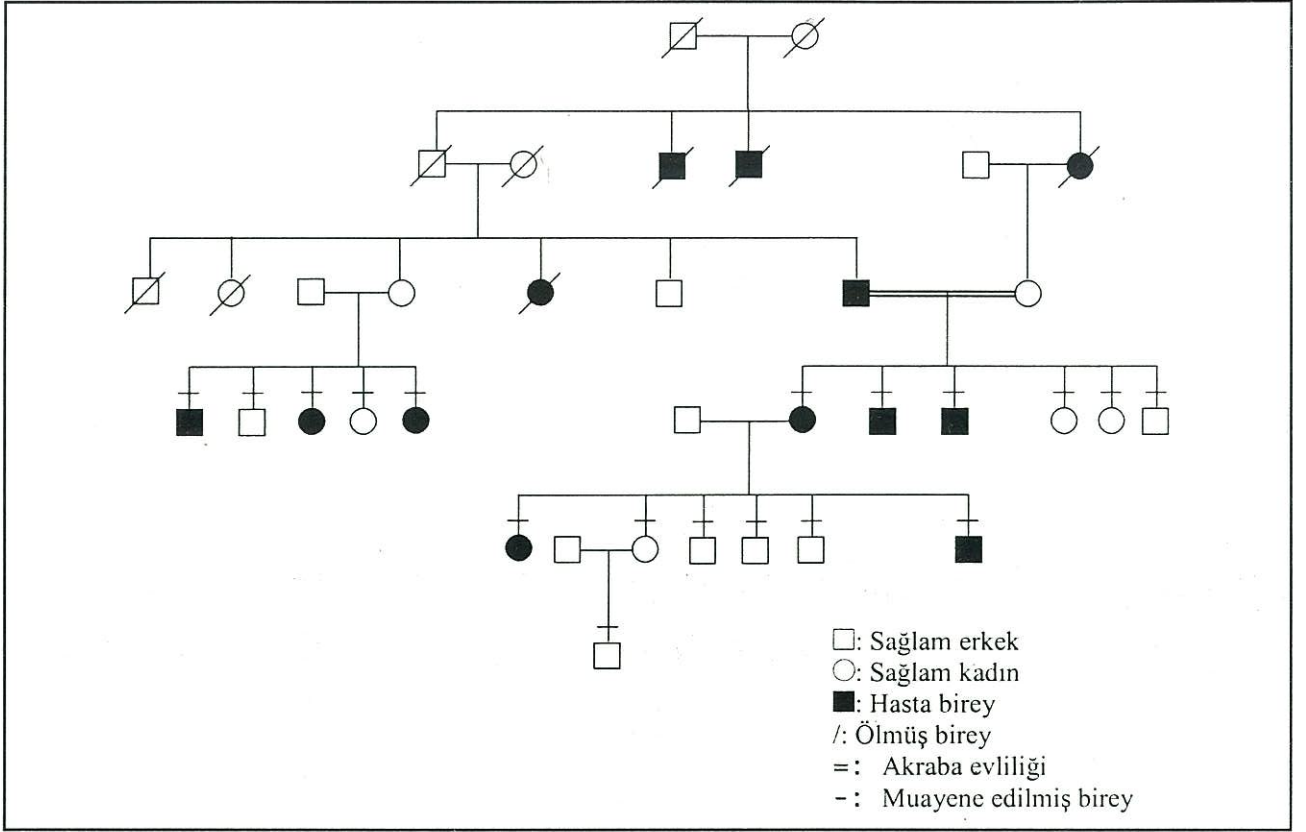
MYOC genine ait mutasyonlar hem primer açık açılı glokom (PAAG), hem de ailesel juvenil glokom olgula-

Resim 4. Ekzon 3B bandında DNA sekans analizi ile tesbit edilen 10 bç'lik duplikasyonu işaret eden mutasyon



rında gösterilmiştir. PAAG'da mutasyon rastlanma oranı %3.4-5 iken, juvenil glokomda %8-10 düzeyindedir (27,28). Hatta, Shimizu ve arkadaşlarının çalışmasında juvenil glokom olguları için %36'lara kadar çıkabildiği gösterilmiştir (29). MYOC geni 3 ekzondan meydana gelmektedir (Resim 6). Bu gende, günümüze kadar 43 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların %93'ü 3. ekzondadır (30). Bu nedenle bu bölge "hot spot" olarak adlandırılmaktadır.

Yapılan araştırmalar göstermektedir ki, mutasyonun tipi ile glokomun kliniği arasında önemli bir bağlantı söz konusudur. Bir başka deyişle genotip-fenotip ilişkisi bulunmaktadır. Örneğin MYOC geninde en fazla tanımlanan mutasyon olan Gln368Stop mutasyonu geç başlangıçlı, GİB'nın daha az yükseldiği bir glokom kliniğine neden olurken, Thr377Met mutasyonu 35-40'lı yaş-

Resim 5. Kendi arşivimizden juvenil glokomlu bir ailede otozomal dominant kalıtımı gösteren pedigrî örneği

larda ortaya çıkan ve GİB'nin daha yüksek seyrettiği bir glokom tablosuna sebep olmaktadır. Tyr437His ve Pro370Leu mutasyonları ise, 12-20 yaşlar arasındada başlayan ve GİB'nin çok yüksek seyrettiği (45 mmHg) ağır bir juvenil glokom kliniği sergilemektedirler (30,31). Erken başlangıçlı juvenil glokom tipleri klinik olarak daha ağır seyretmekte ve ilaç tedavisi çoğu kez GİB kontrolünde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle sıklıkla cerrahi tedaviye başvurulmaktadır (30). Görüldüğü gibi moleküler genetik çalışmalar glokom açısından riskli olguların saptanması yanında; mutasyon tipinin belirlenmesiyle, etkili tedavi seçeneğinin değerlendirilmesi aşamasında da, hekime yardımcı olabilecektir.

Juvenil glokom olgularının yalnızca bir bölümünde MYOC genine ait mutasyonların saptanması, doğal olarak "başka genler de var mı?" sorusunu akla getirmektedir.

GELİŞİMSEL ANOMALİLERLE BİRLİKTE GLOKOM

PKG'daki trabekülo-disjenezise ek olarak iris ve/veya kornea anomalilerinin de (iridotrabekülo-disjenezis, korneoiridotrabekülo-disjenezis) eşlik ettiği, anterior

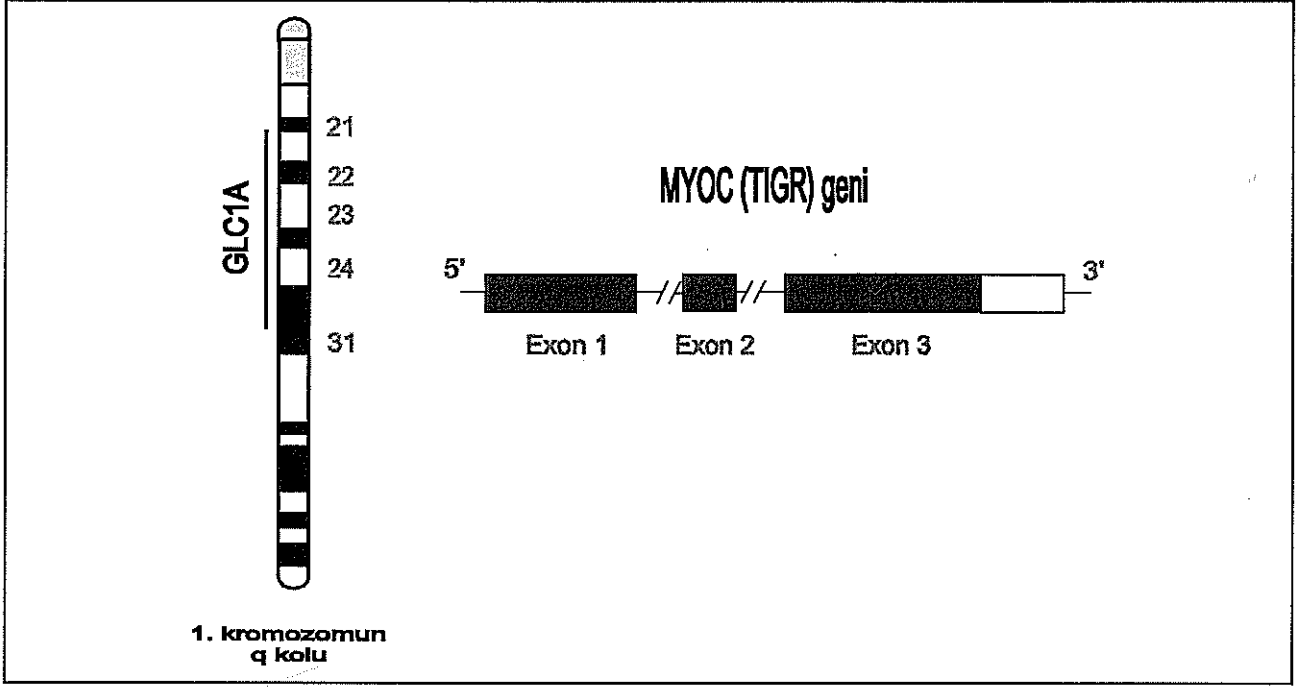
klevaj sendromu da denilen bir grup hastalığı kapsar. Bu anomali veya sendrom grubundaki hastalıklar arasında Axenfeld-Rieger anomali ve sendromu, Peters anomali ve aniridi yer alır. Bu klinik tablolar, glokom ile güçlü birliktelik gösterirler. Peters anomali otozomal resesif, Axenfeld-Rieger sendromu ve aniridi ise otozomal dominant geçiş gösterirler.

Axenfeld-Rieger Sendromu ve Peters Anomalisi

Bu anomalide Schwalbe hattında öne doğru yer değiştirme (posterior embriyotokson), periferik iris ile Schwalbe hattı arasında fibriler band yapıları, irisde hipoplazi, atrofi ve delikler ile pupillada yer değişikliği söz konusu olabilmektedir. Tek başına izole bir anomali şeklinde görülebildiği gibi, maksillar, dental ve umbilikal anomalilerle birlikte de izlenebilir. Böyle bir durumda Axenfeld-Rieger sendromu olarak adlandırılır. Olguların yaklaşık %50'si glokom ile birliktedir. Hastalık otozomal dominant geçiş göstermektedir, ancak yeni mutasyon oranı da yüksektir.

Axenfeld-Rieger sendromu'nda tablodan sorumlu olduğu tesbit edilen ilk bölge, 4.kromozomun 4q25 lokalizasyonu ve burada tanımlanmış olan RIEG1 lokusu-

Resim 6. MYOC (TIGR) geninin şeması



dur (32,33). Bu lokusdaki sorumlu gen PITX2'dir (34). İridogonyodisgenesis, iris hipoplazisi ve Peters anomalisi olgularında da bu gen bölgesinde mutasyon olabildiği bildirilmiştir (35,36). Gözdeki gelişimsel anomalilerin bir çoğu, PITX2 mutasyonu ile birlikte. Bu durum genin, ön segment gelişiminden sorumlu olduğu savını desteklemekle birlikte, göz dışı somatik anomalilerle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Diğer bir lokus, 6. kromozomun 6p25 lokalizasyonundaki RID1 lokusudur. Bu bölgedeki sorumlu gen ise, daha önce Forkhead Translokasyon Faktör (FKHL7) geni olarak adlandırılmış olan, FOXC1 genidir(37). Glokom ile birliktelik gösteren veya göstermeyen Axenfeld-Rieger sendromu'lu olgular, PKG ve iridogonyodisgenesisde, bu gene ait mutasyonlar saptanmıştır (38,39). Ayrıca iris hipoplazisi ve Peters anomalisi gibi farklı fenotiplerde de, bu genin mutasyonları gösterilmiştir (40).

Rieger sendromunda tanımlanan bir diğer lokus RIEG2 olup, 13. kromozomun 13q14 lokalizasyonunda yer almaktadır. Ancak bu bölgedeki sorumlu gen halen bilinmemektedir.

Ön segment gelişim bozukluklarında farklı pedigrilere ait moleküler genetik çalışmalarda, 4 ayrı gen mutasyonu daha bildirilmiştir. Bu genler, 10. kromozomun 10q25 lokalizasyonundaki PITX3 geni, 20. kromozomun 20p11-q11 lokalizasyonundaki VSX1 geni, 1. kromozomun 1p32 lokalizasyonundaki FOXE3 geni ve 6.

kromozomun 6p11-13 pozisyonundaki PAX6 genidir (41,42,43). Görüldüğü gibi, gözde ön segment gelişiminden sorumlu fazla sayıda gen vardır ve bunlara ait mutasyonlar fenotipe yansımalar konusunda değişkenlik gösterebilmektedir. Gelişimsel glokomlarda genotip-fenotip ilişkileri Tablo.1'de özetlenmiştir.

Aslında Axenfeld-Rieger anomalisi, Rieger sendromu, iridogonyodisgenesis, iris hipoplazisi ve ailesel iridogonyodisplazi gibi gelişimsel patolojilerin genetik köken olarak benzerlikleri bakımından Axenfeld-Rieger sendromu adı altında toplanmaları olasıdır.

Aniridi

Bu olguların çoğu otozomal dominant kalıtımın sonucu olarak ortaya çıkarken, 1/3 oranında yeni gelişen mutasyonlara bağlıdır. Yalnız izole aniridi olan olgularda 2. kromozomun p kolunda AN1 geni gösterilmiştir. Onbirinci kromozomun 11p13 lokalizasyonundaki diğer gen, PAX6 genidir (44). Bu bölgedeki küçük delesyonlar aniridiye, geniş delesyonlar ise aniridi ile birlikte Willms tümörü (45), genitoüriner anomaliler ve mental retardasyona (WAGR kompleksi) neden olmaktadır.

PAX6 genindeki mutasyonlar, aniridi dışında Peters anomalisi (46), konjenital glokom ve bunlardan çok farklı olarak keratit ve foveal hipoplazi ile de birliktelik gösterebilmektedir. Bu durum, bir genin ürünü olan proteinin organizmanın farklı dokularında farklı etkiler gös-

Tablo 1. Gelişimsel glokomlarda genotip-fenotip ilişkisi

Lokalizasyon	Gen	Fenotip
1q23-25	MYOC (TIGR)	Juvenil glokom
2p21	CYP1B1	Konjenital glokom, Peters anomalisi
4q25	PITX2	Axenfeld-Rieger sd., iridogonyodisgenesis
10q25	PITX3	Ön segment disgenesisi
20p11-q11	VSX1	Ön segment disgenesisi
1p32	FOXE3	Ön segment disgenesisi
6p25	FOXC1	Axenfeld-Rieger sd., Peters anomalisi
11p13	PAX6	Aniridi, konjenital glokom, Peters anomalisi

Tablo 2. Glokom tipleri ve sorumlu lokuslar

Glokom tipi	Lokus	Lokalizasyon	Gen
PAAG	GLC1A	1q23-25	MYOC
PAAG	GLC1B	2cen-q13	Bilinmiyor
PAAG	GLC1C	3q21-24	Bilinmiyor
PAAG	GLC1D	8q23	Bilinmiyor
PAAG (normal tansiyon)	GLC1E	10p14-15	Bilinmiyor
PAAG	GLC1F	7q35-36	Bilinmiyor
PG	GPDS1	7q35-36	Bilinmiyor
PG	GPDS2	18q11-21	Bilinmiyor
AKG (Nanofthalmus)	NNO1	11p	Bilinmiyor

PAAG: Primer açık açılı glokom, PG: Pigmenter glokom, AKG: Açık kapanması glokomu

terebilmesiyle, başka bir deyişle birden çok fenotiple ilişkili olabilmesiyle açıklanabilir.

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM

PAAG, daha çok 40 yaş üzeri bireylerde yaklaşık %2 oranında görülen bir glokom tipidir. Juvenil glokoma göre geç başlangıçlı ve daha az şiddetli seyreden bir klinik tablo sergiler. PAAG'lu hastaların akrabalarında glokom görülme sıklığı normal popülasyona göre 4-5 kat fazladır. Gen penetransı %60-100 arasında değişiklik göstermektedir.

Literatürde hem otozomal dominant, hem de resesif geçiş örnekleri bildirilmiştir. Gen penetransının değişkenliği ve kalıtım şeklindeki farklılıklar, genetik bir heterojeniteyi göstermektedir. Bu durumun en başlıca nedeni ise, hastalığın ortaya çıkışından tek bir genin değil, bir çok gen bölgesinin sorumlu olmasıdır (44).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda PAAG için 6 farklı lokus tesbit edilmiştir. Bunlardan en önemlisi şüphesiz, juvenil glokom olgularında da görülen GLC1A lokusu ve bu alandaki MYOC (TIGR) genidir (23). Juvenil glokomda MYOC geni mutasyonu oranları genellikle %8-10 arasındadır. PAAG olgularında ise %3.4-5 oranında görüldüğü bildirilmektedir (28). Ancak yine de PAAG'da en sık rastlanılan mutasyon alanı bu bölgedir (23,27).

Hastalaktan sorumlu diğer lokuslar, 2.kromozomun 2cen-q13 lokalizasyonundaki GLC1B lokusu, 3. kromozomun 3q21-q24 lokalizasyonundaki GLC1C lokusu, 8. kromozomun 8q23 lokalizasyonundaki GLC1D lokusu, 10. kromozomun 10p14-15 lokalizasyonundaki GLC1E lokusu ve 7. kromozomun 7q35-36 pozisyonundaki GLC1F lokusudur (47,48). Bu lokuslardaki hastalaktan sorumlu genler halen bilinmemekte olup, çalışmalar sürmektedir. GLC1B ve GLC1E lokuslarının özellikle normal tansiyonlu hastalarda tesbit edilmiş olması, önemli bir moleküler genetik bulgu olmuştur. PAAG'da moleküler genetik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bu lokuslarda hastalaktan sorumlu genlerin tesbiti ve yeni lokusların olup olmadığının anlaşılması için, daha fazla sayıda glokom öyküsü olan ailelerin moleküler genetik araştırmasına ihtiyaç vardır.

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.

PG'un otozomal dominant kalıtım gösterdiği görüşü, yapılan çalışmalarla ağırlık kazanmaya başlamıştır.

Günümüze kadar PG'da iki lokus tanımlanmıştır. Bunlardan ilki otozomal dominant kalıtım şekli gösteren, İrlandalı 4 ailede saptanmış 7. kromozomun 7q35-q36 lokalizasyonundaki GPDS1 lokusudur (49). Diğeri ise, 18. kromozomun 18q11-21 pozisyonunda tesbit edilmiş olan GPDS2 lokusudur (50). Bu lokuslarda glokomdan sorumlu olan genler halen bilinmemekte olup, moleküler genetik çalışmalar sürmektedir (Tablo 2). Bunun için büyük aile örneklerine ihtiyaç vardır.

PSÖDOEKSFOLYATİF GLOKOM

Psödoeksfolyatif sendromun (PES) genetik temeli henüz aydınlatılamamıştır. Bu olguların akrabalarında %8-10 gibi bir oranda PES görülme sıklığı söz konusudur. Bazı pedigrî örneklerinde maternal geçişe işaret eden bulgular rapor edilmiştir (51). Ancak halen genetik bir lokusun varlığı saptanamamıştır.

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. Eskimo ve Asyalılarda hastalığın görülme sıklığı daha fazlayken, Kızıldereli ve Afrikalılarda daha nadirdir. Bu irksal özellikler, genetik yatkınlığa işaret etmektedir.

Geniş bir nanoftalmus pedigrisinde moleküler genetik çalışmalarda 11. kromozomun 11p lokalizasyonunda NNO1 geni saptanmıştır (52). Ayrıca yine açı kapanması ile giden kornea plana pedigrisinde 12. kromozomun 12q21 lokalizasyonuna dikkat çekilmiştir (53).

Sonuç olarak bir çok glokom tipi kalıtsal özellik göstermektedir. Günümüzde 12 kromozom üzerinde (1,2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 18, 20) glokom ile ilgili 18 lokus saptanmış olup, yeni gen ve mutasyonların tesbitine yönelik çalışmalar hızla devam etmektedir. Bu araştırmalarla riskli olguların belirlenmesi, erken tanı ve tedavi olanağının sağlanması, genetik danışmanlık verilmesi mümkün olabilmektedir. Bu çalışmalardan yakın gelecekte gerçekleşmesini beklediğimiz en büyük umut ise, gen tedavisidir.

KAYNAKLAR

1. Benedict TWG: Abhandlungen zum dem Gebiete der Augenheilkunde. Breslau: L. Freunde, 1842.

2. Stokes W: Hereditary primary glaucoma. A pedigree with five generations. Arch Ophthalmol 1940;24:885-909.
3. Suyugül Z: Glokomun genetiği. T Oft Gaz. 1995;25:312-8.
4. Sarfarazi M: Recent advances in molecular genetics of glaucomas. Hum Mol Genet. 1997;6:1667-77.
5. Bejjani B, Stockton D, Lewis R, Tomey K, Dueker D, Jabak M, et al: Multiple CYP1B1 mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequent de novo events and a dominant modifier lokus. Hum Mol Genet. 2000;9(3):367-74.
6. Turaçlı ME, Aktan SG, Şaylı BS, Akarsu N: Therapeutic and genetic aspects of congenital glaucomas. Int Ophthalmol 1992;16:359-62.
7. Suyugül Z, Tamçelik N: Konjenital glokomda pedigrî analizi. T Oft Gaz. 1995;25:296-300.
8. Sarıcaoğlu MS, Kalaycı D, Karakurt A, Hasırıpı H: Konjenital glokom olgularında cerrahi sonuçlarımız. MN Oftalmoloji 2004;11(1):19-23.
9. Plasilova M, Stoilov I, Sarfarazi M, Kadasi L, Ferakova E, Ferak V, et al: Identification of single ancestral CYP1B1 mutation in Slovak Gypsies affected with primary congenital glaucoma. J Med Genet. 1999;36:290-94.
10. Sarfarazi M, Akarsu AN, Hossain A, Turaçlı ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, et al: Assignment of a locus(GLC3A) for primary congenital glaucoma(Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. Genomics 1995;30(2):171-77.
11. Akarsu A, Turaçlı ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Şaylı B, et al: A second locus(GLC3B) for primary congenital glaucoma(Buphthalmos) maps to the 1p36 region. Hum Mol Genet 1996;5:1199-1203.
12. Gonzalez FJ: The molecular biology of cytochrome p450s. Pharm Rev. 1989;40:243-88.
13. Vincent AL, Billingsley G, Priston M, Williams-Lyn D, Sutherland J, Glaser T, et al: Phenotypic heterogeneity of CYP1B1: mutations in a patient with Peters anomaly. J Med Genet. 2001;38(5):324-26.
14. Sarfarazi M, Stoilov I: Molecular genetics of primary congenital glaucoma. Eye. 2000;14:422-28.
15. Sarıcaoğlu MS, Bagiyeva Ş, Turan A, Güven D, Karakurt A, Özgül RK, ve ark: Screening for mutations of CYP1B1 gene Turkish buphthalmos families.(abstract) SOE, 2001:281.
16. Sarıcaoğlu MS, Karakurt A, Bagiyeva Ş, Ögüş A, Hasırıpı H: Gelişimsel glokomlara çok yönlü yaklaşım: CYP1B1 geninde mutasyon taraması, klinik değerlendirme ve cerrahi sonuçlar.(özet) T.O.D 36. Ulusal Oftalmoloji kongresi, 2002:97.
17. Tawara A, Inomata H: Developmental immaturity of the trabecular meshwork in juvenil glaucoma. Am J Ophthalmol 1984;98:82-97.
18. Sarıcaoğlu MS, Dağ E, Karakurt A, Şengün A, Ögüş A: Konjenital ve juvenil glokom olgularının birlikte görüldü-

- ğü bir ailenin klinik ve genetik özellikleri.(özet) T.O.D 37. Ulusal Oftalmoloji kongresi, 2003:218.
19. Sheffield VC, Stone EM, Alward WLM, Druck AV, Johnson AT, Streb LM, et al: Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nature Genet* 1993;4:47-50.
 20. Richards JE, Lichter PR, Boehnke M, Uro JLA, Torrez D, Wong D, Johnson AT: Mapping of a gene for autosomal dominant juvenil onset glaucoma to chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1994;54:62-70.
 21. Wiggs, Del Bono EA, Schumann JS, Hutchinson BT, Walton DS: Clinical features of five pedigress genetically linked to the juvenil glaucoma locus on chromosome 1q21-q31. *Ophthalmology* 1995;102:1782-89.
 22. Johnson AT, Richards JE, Boehnke M, Stringham HM, Herman SB, Wong D, Lichter PR: Clinical phenotype of juvenil onset primary open angle glaucoma linked to chromosome 1q. *Ophthalmology* 1996;103:808-14.
 23. Stone EM, Fingert JH, Alward WLM, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, et al: Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997;275:668-70.
 24. Polansky JR, Fauss DJ, Chen P, Chen H, Lütgen-Drecoll E, Johnson D, et al: Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 1997;211:126-39.
 25. Fautsch MP, Behler CK, Jewison DJ, Johnson DH: Recombinant TIGR/MYOC increases outflow resistance in the human anterior segment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(13):4163-8.
 26. Zhou Z, Vollroth C: A cellular assey distinguishes normal and mutant TIGR/myocilline protein. *Hum Mol Genet* 1999;8(12):2221-8.
 27. Alward WLM, Fingert JH, Coote MA, Johnson AT, Lerner SF, Jungua D, et al: Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open angle glaucoma gene(GLC1A). *N Eng J Med* 1998;338:1022-27.
 28. Fingert JH, Heon E, Liebmann JM, Yamamoto T, Craig JE, Rait J, et al: Analysis of myocilline mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet* 1999;8(5):899-905.
 29. Shimizu S, Lichter PR, Johnson AT, Zhou Z, Higashi M, Gottfredsdottir M, et al: Age dependent prevelance of mutations at the GLC1A locus in primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000;130:165-177.
 30. Fingert JH, Stone EM, Sheffield VC, Alward WLM: Myocilline glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2002;47:547-61.
 31. Mackey DA, Healey DL, Fingert JH, Coote MA, Wong TL, Wilkinson CH, et al: Glaucoma phenotype in pedigrees with the myocilline Thr377Met mutation. *Arch ophthalmol* 2003;121:1172-80.
 32. Heon E, Sheth BP, Kalenak JW, Sunden SL, Streb LM, Taylor CM, et al: Linkage of autosomal dominant iris hipoplasia to the region of the Rieger syndrome locus(4q25).*Hum Mol Genet.* 1995;4(8):1435-9.
 33. Semina EV, Reiter R, Leysens N, Alward WL, Small K, Datson N: Cloning and characterization of a novel bicoid-related-homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. *Nat Genet.* 1996;14:392-99.
 34. Alward WL, Semina EV, Kalenak JW, Heon E, Sheth BP, Stone EM, et al: Autosomal dominant iris hipoplasia in caused by a mutation in the Rieger Syndrome(RIEG/PITX2) gene. *Am J Ophthalmol* 1998;125(1):98-100.
 35. Kulak SC, Kozlowski K, Semina EV, Pearce WG, Walter MA: Mutation in the RIEG1 gene in patient with iridogoniodysgenesis syndrome. *Hum Mol Genet.* 1998;7(7):1113-7.
 36. Doward W, Perveen R, Lloyd IC, Ridgway AE, Wilson L, Black GC: A mutation in the RIEG1 gene associated with Peters anomaly. *J Med Genet.* 1999;36(2):152-5.
 37. Gould DB, Mears AJ, Pearce WG, Walter MA: Autosomal dominant Axenfeld- Rieger anomaly maps to 6p25. *Am J Hum Genet.* 1997;61(3):765-8.
 38. Mears AJ, Mirzayans F, Gould DB, Pearce WG, Walter MA: Autosomal dominant iridogoniodysgenesis anomaly maps to 6p25. *Am J Hum Genet.* 1996;59(6):1321-7.
 39. Jordan T, Ebenezer N, Manners R, Mcgill J, Bhattacharya S: Familial glaucoma iridogoniodysgenesis maps to a 6p25 region implicated in primary congenital glaucoma and iridogoniodysgenesis. *Am J Hum Genet.* 1997;61:882-7.
 40. Lehmann OJ, Ebenezer N, Jordan T, Fox M, Ocaña L, Payne A, et al: Chromosomal duplication involving the forkhead transcription factor gene FOXC1 causes iris hypoplasia and glaucoma. *Am J Hum Genet.* 2000;67(5):1129-35.
 41. Semina EV, Ferrel RE, Mintz-Hittner HA, Bitoun P, Alward WL, Reiter RS, et al: A novel homeobox gene PITX3 is mutated in families with autosomal dominant cataracts and ASMD. *Nat Genet.* 1998;19(2):167-70.
 42. Mintz-Hittner HA, Semina EV, Murray JC: A three generation family with anterior segment mesenchymal dysgenesis and mutation in a novel homeobox containing gene, VSX1. *Am J Hum Genet.* 1999;65:481-5.
 43. Semina EV, Brownell I, Mintz-Hittner HA, Murray JC, Jamrich M: Mutation in the human forkhead FOXE3 associated with anterior segment ocular dysgenesis and cataracts. *Hum Mol Genet.* 2001;10(3):231-6.
 44. Wiggs JL: Genetics and glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am.* 2000;13(3):481-88.
 45. Suyugül Z, Tüysüz B, Başaran S, Erginel A, Cenani A, Suyugül N: Aniridi-Wilms tümörü assosiasyonu(AWTA) gösteren bir olgu. *T Klin Oftalmoloji* 1996;5(1):47-49.
 46. Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, Brown A, Taylor D, Adams RJ, et al: Mutation at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters anomaly. *Nat Genet.* 1994;6(2):168-73.
 47. 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(1):142-50.
 48. Wirtz MK, Samples JR, Kramer PL, Rust K, Topinka JR,

- Yount J, et al: Mapping a gene for adult onset primary open angle glaucoma to chromosome 3q. *Am J Hum Genet.* 1997;60(2):296-304.
49. Andersen JS, Pralea AM, Delbono EA, Haines JL, Gorin MB, Schuman JS, et al: A gene responsible for the pigment dispersion syndrome maps to chromosome 7q35-q36. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(3):384-8.
50. Andersen JS, Parrish R, Greenfield D, Delbono EA, Haines JL, Wiggs JL: A second locus pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Am J Hum Genet.* 1998;63:279.
51. Damji KF, Bains HS, Stefansson E, Loftsdottir M, Sverison T, Thorgeirsson E, et al: Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. *Ophthalmic Genet.* 1998; 19(4): 175-85.
52. Othman MI, Sullivan SA, Skuta GL, Cockrell DA, Stringham HM, Downs CA, et al: Autosomal dominant nanophthalmos (NNO1) with high hyperopia and angle closure glaucoma maps to chromosome 11. *Am J Hum Genet.* 1998;63(5):1411-8.
53. Sigler-Villanueva A, Tahvanainen E, Lindh S, Dieguez-Lucena J, Forsius H: Autosomal dominant cornea plana: clinical findings in a Cuban family and a review of the literature. *Ophthalmic Genet.* 1997;18(2):55-62.