

# Konjenital Glokomun Genetiği

## Genetics of Congenital Glaucoma

*M. Sinan SARICAÖĞLU<sup>1</sup>*

### ÖZ

Primer konjenital glokom (PKG), sıklığı toplumlar arasında farklılık gösteren özellikli bir glokom tipidir. Otozomal resesif olarak kalıtılmakla birlikte, izole toplumsal yaşam ve akraba evlilikleri sıklığı etkiler. Hastalığın majör geni CYP1B1 (sitokrom p450 1 b1)'dir. Bununla birlikte MYOC (miyosilin) ve LTBP2 (Latent-transforming growth factor beta-binding protein 2) gen mutasyonlarının da hastalığa neden olabileceği gösterilmiştir. Bir yandan farklı toplumlarda mevcut genlere ait mutasyon taramaları sürerken, diğer yandan da yeni aday lokuslar konusundaki araştırmalar devam etmektedir. Bu makalede konjenital glokomun genetiği güncel bilgiler ışığında etraflıca irdelenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital glokom, genetik, mutasyon taraması, CYP1B1, MYOC, LTBP2, FOXC1.

### ABSTRACT

Primary congenital glaucoma (PCG) is a particular type of glaucoma that is vary between societies. Although inherited autosomal recessive, isolated social life and consanguineous marriages affect the frequency. The major gene of the diseases is CYP1B1 (cytochrome p450 1 b1). However It is shown that the gene mutations MYOC (myocilin), and LTBP2 (latent-transforming growth factor beta-binding protein 2) may cause disease. While mutation screening of the existing genes is continuing, new researches goes on new candidate loci. The congenital glaucoma genetics will be discussed in detail in this article in the light of current knowledge.

**Key Words:** Congenital glaucoma, genetic, mutation screening, CYP1B1, MYOC, LTBP2, FOXC1.

1- M.D. Associate Professor, Numune Training and Research Hospital,  
3st Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
SARICAÖĞLU M.S., msinansarica@yahoo.com

**Geliş Tarihi - Received:** 28.11.2014  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 05.12.2014  
**Glo-Kat 2014;9:233-237**

**Yazışma Adresi / Correspondence Adress:** M.D. Associate Professor,  
M. Sinan SARICAÖĞLU  
Numune Training and Research Hospital, 3st Eye Clinic, Ankara/TURKEY

**Phone:** +90 507 313 67 43  
**E-mail:** msinansarica@yahoo.com

## GİRİŞ

Primer konjenital glokom (PKG) otozomal resesif olarak kalıtılan ve görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık gösteren özellikli bir glokom tipidir. Etnik farklılıklar, izole toplumsal yaşam ve ülkemizde de önemli ölçüde gözlemlenen akraba evlilikleri ile ilişkilidir. Bu şekilde belirginleşen gen havuzu, patoloji resesif kalıtılsa da, hasta birey doğma olasılığını artırabilmektedir. Elbette gen penetransı da, bu konunun önemli bir diğer faktörüdür. Hastalıktaki gen penetansı farklı toplumlarda %40-100 oranında değişkenlik göstermektedir. PKG'da hastalıktan etkilenen birey sayısının beklenenden az olması ve %30-35 oranında tek taraflı tutulumun görülmesi genetik heterojeniteye işaret etmektedir. PKG'un görülme sıklığı batı toplumlarında 1/10.000 iken, Saudi Arabistan'da 1/2500, Hindistan'da 1/3300, Slovak Roman'larında en sık olmak üzere 1/1250'dir.<sup>1,2</sup>

Ülkemizde özellikle bazı bölgelerde ön plana çıkan akraba evliliklerinin sıklığı, hasta birey doğma olasılığını artırmaktadır. Turaçlı ve ark.,<sup>3</sup> çalışmalarında bu oran %66, Suyugül ve ark.,<sup>4</sup> raporlarında ise %66.6'dır. Bizim çalışmamızda ise %63 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada dikkat çekici olarak Güneydoğu Anadolu kökenli hasta oranımız %58'dir.<sup>5</sup>

PKG'da trabeküler ağ ve ön kamara açısındaki gelişim anomalisine bağlı olarak aköz drenajındaki bozulma, göz içi basıncı (GİB) yüksekliği, megalokornea, korneal ödem ve sekonder opaklaşma, desce-ment membranında yırtıklar (Haab stialar), globda büyüme (buftalmus), (Resim1-4) ve optik sinir hasarına neden olur. Patolojiye bağlı sorunlar doğumla birlikte veya ilk yılda açığa çıkar ve tedavi edilerek GİB kontrol altına alınmadığı takdirde kalıcı görme kaybı ile sonuçlanır. Hastalığın klasik bulguları gözlerde sulanma, fotofobi ve blefarospazmdir. Sıklıkla bilateral tutulum gözlenir.<sup>5-7</sup>

PKG'un moleküler genetiğine baktığımızda tanımlanan bölgelerin ilki 2p21'deki GLC3A8, ikincisi 1p36'daki GLC3B9 ve hastalıktan sorumlu olabileceği öne sürülen üçüncü bölge ise 14q24.3'deki GLC3C lokusudur.<sup>10</sup> Bu lokuslardan sadece 2 gen tanımlanabilmiştir. Günümüze değin yapılan mutasyon taramalarında PKG'a en sık neden olduğu gösterilen majör gen GLC3A'daki 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. En çok mutasyon saptanan alan, 3. ekzonun 5' ucudur. Bu genin ürünü, sitokrom p450 1B1 olarak bilinen 543 aminoasitin oluşturduğu bir protein olup, arka segment ve trabeküler ağda eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu proteinin gözde hangi aktif moleküllerin metabolizmasında rol aldığı henüz bilinmemekle birlikte, ön kamara açısının olgunlaşma dönemindeki

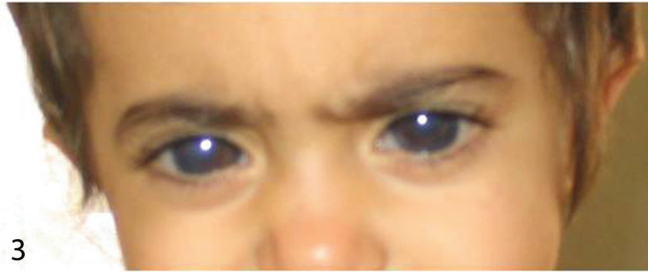
biyokimyasal yollarda görev aldığı düşünülmektedir.<sup>6,7</sup> Günümüze kadar bu gende delesyon, insersiyon, transisyon, duplikasyon, nokta mutasyonu, frameshift mutasyonlar ve misence ve nonsence mutasyonlar olmak üzere yüzden fazla mutasyon tanımlanmıştır.<sup>11</sup> Giderek saptanan bu mutasyonlara yenileri eklenmektedir.

Sitokrom p450 ailesi, steroidler, retinoidler, araşidonic asit melatonin ve ksenobiotiklerin metabolizmasında görev almaktadır. Aynı zamanda mutagenik kimyasallarla ilgili (detoksifikasyon) reaksiyonlarda da rolleri vardır.<sup>12</sup> Bu durum bir yandan da geni mutasyonlara açık hale getirmektedir.

CYP1B1, PKG'da fenotipten sorumlu olduğu düşünülen başlıca gen olsa da, bu gene ait mutasyon taramalarında toplumlar arası farklılıklar olduğu dikkat çekmektedir. Örneğin Suudi Arabistan ve Slovakya Roman'larında fenotipin %85-100'ünden sorumluyken<sup>13-14</sup>, Kuveyt ve İran'da bu oran %70<sup>15,16</sup>, Brezilya'da %50<sup>17</sup>, Pakistan'da %50<sup>18</sup>, Fransa'da %48<sup>19</sup>, Hindistan'da %37.5<sup>20</sup>, Japonya'da %20<sup>21</sup>, Çin'den yapılan çalışmaların ilkinde %17.2, ikincisinde ise %14.6'dır.<sup>22,23</sup> Hacetepe Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim dalları ile yaptığımız ortak çalışmada ise, 22 PKG olgusunda oran %41 olarak bulundu.<sup>24</sup> 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 sırasıyla oranlar G61E (%72), R469W (%12) ve D374N (%7) dir.<sup>2,14</sup> Hindistan toplumunda en sık görülen mutasyon R368H (%17) olarak belirlenmişken<sup>25</sup>, R390H mutasyonu Pakistan'da %50<sup>18</sup>, İran'da %23<sup>16</sup> ve Çin'de %9.8<sup>23</sup> oranında bildirilmiştir. Suudi Arabistan'a benzer olmak üzere İran popülasyonunda en sık görülen mutasyon G61E (%32.4) olup<sup>16</sup>, çalışmamız PKG profilinde en sık (%23) olarak saptanan mutasyon budur.<sup>24</sup>

Çalışmamızda ayrıca 2 yeni missens mutasyon da tespit edildi. Bunlar R117W ve G329V mutasyonlarıydı.<sup>26</sup> Bu mutasyonların CYP1B1 proteininin enzimatik aktivite üzerindeki etkileri daha sonra Bagiyeva ve Barselona üniversitesinden Gonzalez tarafından fonksiyonel analiz çalışması ile araştırıldı. Ayrıca olgular MYOC mutasyonları açısından tarandıklarında, bu gene ait herhangi bir mutasyon taşımadıkları belirlendi.<sup>27</sup>

PKG'dan sorumlu olabileceği düşünülen diğer bir gen ise LTBP2 (Latent-transforming growth factor beta-binding protein 2) geni olup, bu genin GLC3C'de fenotipten sorumlu asıl gen mi? yoksa bu lokusa yakın lokalizasyonda yer alan (GLC3D) farklı bir gen mi? soruları net olarak yanıt bulmamıştır. Bu genin kodladığı protein extraselüler matrix yapısı açısından önem-



**Resim 1-4:** Konjenital glokomlu olgularımızda buftalmus, megalokornea, korneal ödem ve korneal kesafete ait klinik görünüm-ler.

li olup, fibriline benzerlik gösterir. Trabeküler ağ ve siliyer cisimde LTBP2 ekspresyonu saptanmıştır.<sup>28-30</sup> Bu alana (GLC3C-14q24) ilk olarak Stoilov vurgu yapmış<sup>10</sup>, daha sonra Firasat ve ark.,<sup>31</sup> 2 Pakistan'lı ailede PKG'a neden olabileceğine dikkat çekmiştir (14q24.2-24.3). Daha sonra yine Pakistan, Slovak ve İran kökenli PKG hastalarında LTBP2, hastalığa neden olabilecek 2. aday gen olarak tanımlanmıştır.<sup>32,33</sup> Bu gendeki mutasyonlar PKG dışında, konjenital megalokornea ve sekonder glokom, mikrosferofaki, Weill-Marchesani sendromu ve göz dışında kemik dansite değişiklikleri ile kırık riski artışı gibi klinik tablolarda da gösterilmiştir.<sup>34-37</sup>

Bu konudaki mutasyon tarama çalışmalarına göz atacak olursak, Abu-Amero ve ark.,<sup>38</sup> PKG olgularında CYP1B1 geninde %75.9 oranında mutasyon saptarlarken, LTBP2 geninde hiç mutasyon bulamamışlardır. Mohanty ve ark.,<sup>28</sup> MYOC, CYP1B1 ve FOXC1 mutasyonları açısından daha önce taranmış ve negatif ya da heterozigot olduğu tespit edilmiş olguları LTBP2 gen mutasyonu açısından tarandıklarında tek tip mutasyona (rs3742793) rastladıklarını belirterek, kendi popülasyonlarında bu genin PKG'un patogenezinde önemli bir yer tutamayacağına vurgu yapmışlardır.<sup>28</sup> Lim ve ark.,<sup>47</sup> Amerikalı PKG olgusunda 3 gene (CYP1B1, MYOC, LTBP2) ait mutasyon taramalarında, sadece CYP1B1 geninde mutasyona rastlanmıştır. Yedi olguda (%14.9) mutasyon saptanırken, biri homozigot, altısı heterozigot olarak tespit edilmiştir. MYOC ve LTBP2 genlerinde ise herhangi bir mutasyon belirlenmemiştir.<sup>29</sup> Sharafieh ve ark. ailesel ya da sporadik CYP1B1 negatif izole trabekülo-disgenезisli PKG olgularında LTBP2 geninde hastalığa neden olabileceğini düşündürecek herhangi bir mutasyona rastlamadıklarını rapor etmişlerdir.<sup>39</sup>

Yukarıda anlatılan ve PKG'dan sorumlu olabileceği tespit edilen genler dışında, glokomun da sık görüldüğü ön segment disgenезislerinde (Axenfeld-Rieger sendromu, Peters anomalisi, iridogonyodisgenезis, iris hipoplazisi, aniridi) fenotipik tablodan sorumlu aday genler olan FOXC1 (forkhead box C1), PAX6 (paired box 6), PITX2 ve X3 (paired-like homeodomain transcription factor 2 ve 3), FOXE3 (forkhead box protein E3), MAF (musculoaponeurotic fibrosarcoma transcription factor) gibi genlere ek olarak, juvenil glokomun başlıca geni olan MYOC/TIGR (trabekular meshwork inducible glucocorticoid response) geninin de PKG'da göz önünde bulundurulması önerilmektedir.<sup>40</sup> Çünkü bu genlerden şimdiki bilgimize göre bazılarının PKG'la da ilişkili olabileceği farklı çalışma ve olgu tartışmalarında gösterilmiştir. Örneğin PAX6 genindeki mutasyonlar, aniridi dışında Peters anomalisi, konjenital glokom ve bunlardan çok farklı olarak yüzeysel keratit ve makular hipoplazi ile de birliktelik gösterebilmektedir.<sup>41,42</sup> Yine Vincent ve ark.<sup>43</sup> Peters anomalili 15 olguda %20 oranında CYP1B1 gen mutasyonuna rastladıklarını bildirmişlerdir. Chen ve ark.,<sup>44</sup> 116 PKG olgusunda yaptıkları mutasyon tarama çalışmasında CYP1B1 geninde mutasyon oranı %17.2 iken, MYOC mutasyonu %2.6 oranında rapor edilmiştir. Bununla birlikte Kim ve ark. Kore kökenli 85 PKG olgusunun mutasyon taramasında CYP1B1'da saptanan mutasyon oranını %25.9, MYOC mutasyon oranını ise %2.4 olarak rapor etmişlerdir.<sup>45</sup>

Primer açık açılı glokom'da (PAAG) CYP1B1 ve MYOC gen mutasyon taramaları ve etkileşimleri konusunda da önemli saptamalar yapılmıştır. Melki ve ark. Fransız hasta popülasyonundaki çalışmalarında erken başlangıçlı PAAG olguları için CYP1B1 gen mutasyonunun bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.<sup>46</sup> MYOC mutasyonu olmayan olgularda da erken



yaşlarda açığa çıkan PAAG'un varlığına işaret etmişlerdir. Bu bulgu daha önce Vincent ve ark.,<sup>47</sup> tarafından da vurgulanmıştır. Yazarlar CYP1B1 geniyle birlikte MYOC geni üzerindeki mutasyon taramalarında, CYP1B1 genine ait mutasyonların erken başlangıçlı açık açılı glokomdan sorumlu olabileceğini ileri sürerek digenik mutasyona vurgu yapmışlardır. Chakrabarti ve ark.,<sup>48</sup> PAAG ve PKG olgularından oluşan iki yüz Hint kökenli hastada yaygın görülen bir MYOC mutasyonu olan Gln48His mutasyonu açısından olguları taradıklarında, PKG'lu 5 olguda da bu mutasyona rastladıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacıların 2. çalışmasında ise PAAG ve PAKG (Primer açılı kapanması glokomu) olguları bu kez CYP1B1 mutasyonu açısından taranmışlardır. PAAG'da %18.6 ve çok ilginç olarak PAKG'da %11.1 oranında bu gende mutasyon tespit ederlerken, benzer haplotip backround saptamışlardır.<sup>49</sup> Çalışmalardan da görüldüğü üzere farklı fenotipik prezentasyonlarla açığa çıkan glokom tiplerinin moleküler genetiğinde, değişen oranlarda izlense de, benzer gen ya da gen etkileşimleri söz konusu olabilmektedir.

PKG'un genetik etiopatogenezinde majör gen olan CYP1B1 ve çok daha az sıklıkta görülen LTBP2 genindeki mutasyon oranlarının farklılık göstermesi ve tüm olgularda fenotipik tabloyu açıklayamaması, yukarıda bahsedilen genler dışında, başka genlerin olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin Ekvator'dan Curry ve ark.,<sup>50</sup> 17 aileye ait moleküler genetik araştırmada sadece 2 mutasyona (yeni tanımlanmış delesyon ve nokta mutasyonu) rastladıklarını bildirmişlerdir. Kore'den Kim ve ark.,<sup>45</sup> 85 olguyu CYP1B1 ve MYOC mutasyonları açısından taradıklarında yaklaşık %70 olguda mutasyona rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Zenteno ve ark.,<sup>51</sup> ise 30 Meksika kökenli PKG olgusunda CYP1B1 geninde sadece 2 olguda mutasyon tespit ettiklerini, mutasyon oranının %10'dan az olduğunu belirtmişlerdir. Dolayısıyla tanımlanmış lokuslarda hastalıktan sorumlu gen araştırmaları devam ederken, yeni lokus ve aday genler üzerindeki taramalar da sürecektir.

PKG'da moleküler genetik çalışmalar, genotip-fenotip ilişkilendirilmesiyle farklı bir boyut kazanmıştır. Mutasyonun yeri ve tipi ile glokomun klinik şiddeti, tedaviye yanıtı ve prognozu bir arada değerlendirilmektedir. Hindistan'dan Panicker ve ark.,<sup>52</sup> klinik olarak en kötü prognoza sahip mutasyonların frameshift mutasyonlar olduğunu vurgulamışlardır. Stoilov<sup>17</sup> Brezilyalı hasta popülasyonu üzerindeki çalışmasında tek nükleotid delesyonunun (4340 delG) kötü prognozlu olduğunu, erken başlangıçlı bu olguların şiddetli bir klinik seyir gösterdiğini ve bu olgularda birden fazla cerrahi girişime gereksinim duyulduğunu bildirmektedir. Panicker ve ark.,<sup>52</sup> PKG'da genotip-fenotip ilişkisini inceleyen ve 138 pedigrinde 146 hastanın incelendiği araştırmalarında

ilginç verilere ulaşılmıştır. Kötü prognozlu PKG olgularına mutasyonların eşlik etme oranı frameshift mutasyonlarda %100, R390C mutasyonunda %83.3, E229K mutasyonunda %80, R368H mutasyonunda %72, G61E mutasyonunda %66.7 ve P193L mutasyonunda %62.5 olarak tespit edilmiştir. Frameshift mutasyonlar en kötü prognoza sahip olup, körlükle sonuçlanmıştır. Brezilya'dan Della Paolera ve ark.,<sup>53</sup> çalışmalarında CYP1B1 geninde mutasyon saptanmış olan olguların klinik tablosunun mutasyon saptanmayan olgulara göre daha ağır olduğunu, bu olgularda GİB kontrolü için daha fazla cerrahi girişime gereksinim duyulduğunu bildirmişlerdir. Abu-Amero ve ark.,<sup>38</sup> da benzer olarak mutasyon saptanan olgularda cerrahi başarımın mutasyon saptanmayanlara göre daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (%92.9'a karşılık %70).

Konjenital glokomun moleküler genetiği konusundaki çalışmalar, bir yandan farklı toplumlarda mevcut genlere ait mutasyon taramaları ile desteklenirken, diğer yandan da genotip-fenotip korelasyonu, saptanan mutasyonların fonksiyonel analizleri ve yeni aday gen araştırmaları ile baş döndürücü bir hızla devam etmektedir. Genetik danışmanlık dışında yakın gelecekteki umut ise şüphesiz gen tedavisidir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Sarfarazi M. Recent advances in molecular genetics of glaucomas. *Hum Mol Genet* 1997;6:1667-77.
2. Bejjani B, Stockton D, Lewis R, 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 locus. *Hum Mol Genet* 2000;9:367-74.
3. Turaçlı ME, Aktan SG, Şaylı BS, et al. Therapeutic and genetic aspects of congenital glaucomas. *Int Ophthalmol* 1992;16:359-62.
4. Suyugül Z, Tamçelik N. Konjenital glokomda pedigr analizi. *T Oft Gaz* 1995;25:296-300.
5. Sarıcaoğlu MS, Karakurt A, Kalaycı D, ve ark. Konjenital glokom olgularında cerrahi sonuçlarımız. *MN Oftalmol* 2004;11:19-23.
6. Sarıcaoğlu MS. Glokomun moleküler genetiği Glo-Kat 2006;1:231-7.
7. Sarfarazi M, Stoilov I. Molecular genetics of primary congenital glaucoma. *Eye (Lond)*. 2000;14:422-8.
8. 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;30:171-77.
9. 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;5:1199-203.
10. Stoilov IR, Sarfarazi M. The third genetic locus (GLC3C) for primary congenital glaucoma maps to chromosome 14q24.3. *Invest Ophthalmol Vsi Sci* 2002;43:3015.
11. Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet* 2014;133:1-9.
12. Choudhary D, Jansson I, Stoilov I, et al. Metabolism of retinoids and arachidonic acid by human and mouse cytochrome P450 1b1. *Drug Metab Dispos* 2004;32:840
13. 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;62:325-33.
14. Plasilova M, Stoilov I, Sarfarazi M, et al. Identification of single an-

- central CYP1B1 mutation in Slovak gypsies (Roms) affected with primary congenital glaucoma. *J Med Genet* 1999;36:290-4.
15. Alfdhhi S, Behbehani A, Elshafey A, et al. molecular ana clinical evaluation of primary kongenital glaucoma in Kuwait. *Am J Ophthalmol* 2006;141:512-16.
  16. Chitsazian F, Tusi BK, Elahi E, et al. CYP1B1 mutation profile of Iranian primary congenital glaucoma patients and associated haplotypes. *J Mol Diagn* 2007;9:382-93.
  17. Stoilov IR, Costa VP, Vasconcellos JP, et al. Molecular genetics of primary congenital glaucoma in Brazil. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1820-7.
  18. Sheikh SA, Waryah AM, Narsani AK, et al. Mutational spectrum of the CYP1B1 gene in Pakistani patients with primary congenital glaucoma: novel variants and genotype-phenotype correlations. *Mol Vis* 2014;20:991-1001.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Kakiuchi-Matsumoto T, Isashiki Y, Ohba N, et al. Cytochrome p450 1B1 gen mutations in Japanese patients with primary kongenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:345-50.
  22. Huang X, Li M, Guo X, et al. Mutation analysis of seven known glaucoma-associated genes in Chinese patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3594-602.
  23. Yang M, Guo X, Liu X, et al. Investigation of CYP1B1 mutations in Chinese patients with primary congenital glaucoma. *Mol Vis* 2009;15:432-7.
  24. Ogun A, Bagiyeva S, Saricaoglu S, et al. Pattern of CYP1B1 sequence variants in Turkish primary congenital glaucoma patients. *Am J Ophthalmol (supplement)* 2005;139:48.
  25. 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;44:4200-3.
  26. Saricaoglu MS, Turach E, Tekeli O, et al. Novel mutations in CYP1B1 gene in Turkish primary congenital glaucoma patients and genotype-phenotype correlation. Singapore, World glaucoma congress, 2007;69-70.
  27. Bagiyeva S, Marfany G, Gonzalez-Angulo O, et al. Mutational screening of CYP1B1 in Turkish PCG families and functional analyses of newly detected mutations. *Mol Vis* 2007;13:1458-68.
  28. Mohanty K, Tanwar M, Dada R, et al. Screening of the LTBP2 gene in a north Indian population with primary congenital glaucoma. *Mol Vis* 2013;19:78-84.
  29. Lim SH, Tran-Viet KN, Yanovitch TL, et al. CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *Am J Ophthalmol* 2013;155:508-517.
  30. Azmanov DN, Dimitrova S, Florez L, et al. LTBP2 and CYP1B1 mutations and associated ocular phenotypes in the Roma/Gypsy founder population. *Eur J Hum Genet*. 2011;19:326-33.
  31. Firasat S, Riazuddin SA, Hejtmancik JF, et al. Primary congenital glaucoma localizes to chromosome 14q24.2-24.3 in two consanguineous Pakistani families. *Mol Vis* 2008;14:1659-65.
  32. Ali M, McKibbin M, Booth A, et al. Null mutations in LTBP2 cause primary congenital glaucoma. *Am J Hum Genet* 2009;84:664-71.
  33. Narooie-Nejad M, Paylakhi SH, Shojaee S, et al. Loss of function mutations in the gene encoding latent transforming growth factor beta binding protein 2, LTBP2, cause primary congenital glaucoma. *Hum Mol Genet* 2009;18:3969-77.
  34. Khan AO, Aldahmesh MA, Alkuraya FS. Congenital megalocornea with zonular weakness and childhood lens-related secondary glaucoma - a distinct phenotype caused by recessive LTBP2 mutations. *Mol Vis* 2011;17:2570-9.
  35. Kumar A, Duvvari MR, Prabhakaran VC, et al. A homozygous mutation in LTBP2 causes isolated microspherophakia. *Hum Genet* 2010;128:365-71.
  36. Désir J, Sznajder Y, Depasse F, et al. LTBP2 null mutations in an autosomal recessive ocular syndrome with megalocornea, spherophakia, and secondary glaucoma. *Eur J Hum Genet* 2010;18:761-7.
  37. Cheung CL, Sham PC, Chan V, et al. Identification of LTBP2 on chromosome 14q as a novel candidate gene for bone mineral density variation and fracture risk association. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4448-55.
  38. Abu-Amero KK, Osman EA, Mousa A, et al. Screening of CYP1B1 and LTBP2 genes in Saudi families with primary congenital glaucoma: genotype-phenotype correlation. *Mol Vis* 2011;17:2911-9.
  39. Sharafieh R, Child AH, Khaw PT, et al. LTBP2 gene analysis in the GLC3C-linked family and 94 CYP1B1-negative cases with primary congenital glaucoma. *Ophthalmic Genet* 2013;34:14-20.
  40. Lee JH, Ki CS, Kim HJ, et al. Analysis of copy number variation using whole genome exon-focused array CGH in Korean patients with primary congenital glaucoma. *Mol Vis* 2011;17:3583-90.
  41. 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, 2002:221-24.
  42. Vincent AL, Billingsley G, Priston M, et al. Further support of the role of CYP1B1 in patient with Peters anomaly. *Mol Vis* 2006;12:506-10.
  43. Vincent AL, Billingsley G, Priston M, et al. Phenotypic heterogeneity of CYP1B1: mutations in a patient with Peters anomaly. *J Med Genet* 2001;38:324-26.
  44. Chen Y, Jiang D, Yu L, et al. CYP1B1 and MYOC mutations in 116 Chinese patients with primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1443-7.
  45. Kim HJ, Suh W, Park SC, et al. Mutation spectrum of CYP1B1 and MYOC genes in Korean patients with primary congenital glaucoma. *Mol Vis* 2011;17:2093-101.
  46. Melki R, Colomb E, Lefort N, et al. CYP1B1 mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *J Med Genet* 2004; 41:647-51.
  47. Vincent AL, Billingsley G, Buys Y, et al. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet* 2002; 70:448-60.
  48. Chakrabarti S, Kaur K, Komatireddy S, et al. Gln48His is the prevalent myocilin mutation in primary open angle and primary congenital glaucoma phenotypes in India. *Mol Vis* 2005
  49. Chakrabarti S, Devi KR, Komatireddy S, et al. Glaucoma-associated CYP1B1 mutations share similar haplotype backgrounds in POAG and PACG phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5439-44.
  50. 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.
  51. Zenteno JC, Hernandez-Merino E, Mejia-Lopez H, et al. Contribution of CYP1B1 mutations and founder effect to primary congenital glaucoma in Mexico. *J Glaucoma* 2008;17:189-92.
  52. 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; 45:1149-56.
  53. Della Paolera M, de Vasconcellos JP, et al. CYP1B1 gene analysis in primary congenital glaucoma Brazilian patients: novel mutations and association with poor prognosis. *J Glaucoma*. 2010;19:176-82.