

Psödoeksfolyasyon ve LOXL1 Gen Birlikteliği

Association Between LOXL1 and Pseudoexfoliation

Nurşen YÜKSEL¹

Güncel Konu

Quest Editorials

ÖZ

Psödoeksfolyasyon sendromu (PES) anormal extrasellüler matris materyalinin çeşitli oküler dokularda yapılması ve birikmesi ile karakterize yaşa bağlı elastosis olarak olarak tanımlanır. 60 yaş ve üzerinde %10-%20 sıklıkla görülen PES tüm dünyada glokomun bilinen en sık nedenidir. Son zamanlarda, PES'un kardiyovasküler ve serebrovasküler sistem hastalıklarıyla birlikteliğini gösteren çalışmalarda artış vardır.

PES patogenezi ve psödoeksfolyasyon materyalinin kimyasal yapısı henüz tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda, Thorleifsson ve ark. PES ve glokomunda lysyl oxidase-like protein 1 geninde (LOXL1) geninin üç tek nükleotid polimorfizm (SNPs) ile güçlü bir birliktelik olduğunu saptamışlardır. Bunu takiben genetik çalışmalarda dünyanın çeşitli popülasyonlarında da bu birliktelik gösterilmiştir. Ekstrasellüler enzim ailesinden biri olan LOXL1 geni elastik fibril formasyonu ve kollojen çapraz bağlarının bağlanmasına izin veren enzimlerden biridir. LOXL1 gen defekti anormal elastik fibril sentezine ve pseudoeksfolyasyon gelişmesine yol açabilir.

Psödoeksfolyasyon materyali kompleks bir yapıya sahiptir ve sadece LOXL1 gen polimorfizmi ile etiyolojiyi açıklamak mümkün değildir. ve elastik lifler ve ekstrasellüler matris sentezi ile ilgili farklı genler psödoeksfolyasyonda elastosis katkıda bulunabilir. PES'da diğer genetik faktörlerin ve çevresel etkilerin saptanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler; Eksfoliyasyon, psödoeksfolyasyon, glokom, genetik, LOXL1.

ABSTRACT

Pseudoexfoliation syndrome (PXS) is a common age-related disorder in which abnormal fibrillar matrix material is produced and accumulated in many ocular tissues. PXS may be seen between 10% and 20% of the general population over age of 60 and it is the most common identifiable cause of open angle glaucomas throughout the world. Recently, there is increasing evidence for systemic associations of PXS with cardiovascular and cerebrovascular system disease.

The exact etiology, pathogenesis of PXS and chemical composition of pseudoexfoliation material are still unknown. Most recently, Thorleifsson et al showed a highly significant association between 3 single nucleotide polymorphism (SNPs) in the lysyl oxidase-like protein 1 (LOXL1) and pseudoexfoliation glaucoma. Also, other genetic studies have confirmed the strong association between SNPs in the LOXL1 and pseudoexfoliation in a various worldwide populations. LOXL1 is one of the member of a family of proteins that catalyze the polymerization of tropoelastin to form the mature elastin polymer. The defective gene might contribute to abnormal synthesis of elastic fibers in pseudoexfoliation syndrome.

Pseudoexfoliation material has a complex nature that can not explained by only LOXL1 gene. Other genes related to elastic fiber and extracellular matrix synthesis may contribute to elastosis in pseudoexfoliation. Further studies are necessary to determine other genetic factors and environmental effects in patients with pseudoexfoliation syndrome.

Key Words: Exfoliyasyon, pseudoeksfolyasyon, glaucoma, genetik, LOXL1.

Glo-Kat 2008;3:143-146

Geliş Tarihi : 29/04/2008

Kabul Tarihi : 09/05/2008

Received : April 29, 2008

Accepted : May 09, 2008

1- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Kocaeli, Prof. Dr.

1- M.D. Professor, Kocaeli University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Kocaeli / TURKEY
YÜKSEL N., nursencemre@e-kolay.net

Correspondence: M.D. Professor, Nurşen YÜKSEL
Kocaeli University School of Medicine, Department of Ophthalmology,
Kocaeli / TURKEY

GİRİŞ

Psödoeksfoliyasyon (eksfoliyasyon) sendromu (PES) yaşa bağlı gelişen, fibriller materyalin sadece oküler dokularda değil aynı zamanda çeşitli iç organlarda da toplanması ile karakterize yaygın ekstrasellüler matris bozukluğudur. Tüm dünyada glokomun bilinen en sık nedenidir. Kataraktın daha sık görülmesi ve katarakt operasyonu sırasında karşılaşılan zorluk ve komplikasyonlarda diğer bir üzerinde durulması gereken özelliğidir.¹⁻³

İlk kez 1917 yılında Lindberg tarafından tanımlanmış olan PES günümüzde bir halk sağlığı sorunu kabul edilebilir. Epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde tüm dünyada yaygın olduğunu, ancak değişik sıklıkta görüldüğü dikkat çekmektedir. Farklı popülasyonlarda prevalansı, yaş ve cinsiyet ve bilateralite değişiklikleri, ırk, bölgesel farklılıklar veya nedeni bilinmeyen faktörlere bağlı olabilir.⁴ Ülkemizde de önemli oküler sorunlar arasında yer almaktadır. Göz ön segmentinde tüm dokuları tutar, en önemli tanı kriteri, herhangi bir sübjektif bulgu olmadan lens üzerinde ve pupil kenarında depolanan psödoeksfoliyasyon materyalinin görülmesidir (Resim 1). Göz ön segmentindeki dokularda birikmesi sonucu, glokom ve katarakta ek olarak fakodonesis, lens subluksasyonu, yetersiz midriyazis ve posterior sineşi, melanin pigment dispersiyonu, kan-aköz bariyeri bozulması ve korneal endotelial dekompanzasyonu gibi komplikasyonlardan da sorumludur.¹⁻³

Psödoeksfoliyasyon materyalinin sadece oküler dokularda değil aynı zamanda visseral organlarda ve beyinde biriktiği elektron mikroskopik çalışmalarda gösterilmiştir.⁵⁻⁷ Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda psödoeksfoliyasyonun iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, iştme kaybı gibi hastalıklarla birlikteliği gösterilmiştir.⁸⁻¹² PES hastalarında homosistein düzeyi yüksekliği artmış vasküler riskin bir açıklaması olabilir.¹³⁻¹⁵

Yaşa bağlı elastosis olarak tanımlanan bu sendromda biriken psödoeksfoliyasyon materyalinin yapısı tam olarak bilinmemektedir. Lamina kriprozayıda kapsayan oküler dokulardaki elastosis sendromun bir parçasıdır.^{16,17} Elastik fibril sentezini kapsayan ekstrasellüler matris materyalinin, yapılan immunokimyasal çalışmalarda elastik fibril komponenti ve bazal membran epitoplarnı taşıyan kompleks glikoprotein ve proteoglikan yapısında olduğu gösterilmiştir. Elastik fibriller komponent; elastin, vitronektin, amyloid P, fibrilin-1, latent TGF-β bağlayan protein (MAGP-1) içermektedir.¹⁸⁻²¹

Psödoeksfoliyasyon materyalinin yapısı olduğu kadar etiyojisi de tam olarak bilinmemektedir. PES'nun patogenezi oküler dokularda oksidatif stres artması ve ön kamara hipoksisi, proteolitik enzimler (matris metalloproteinaz) ve inhibitörleri, büyüme faktörlerini içeren anormal matris metabolizmasına yol açması olarak açıklanabilir.¹⁻³

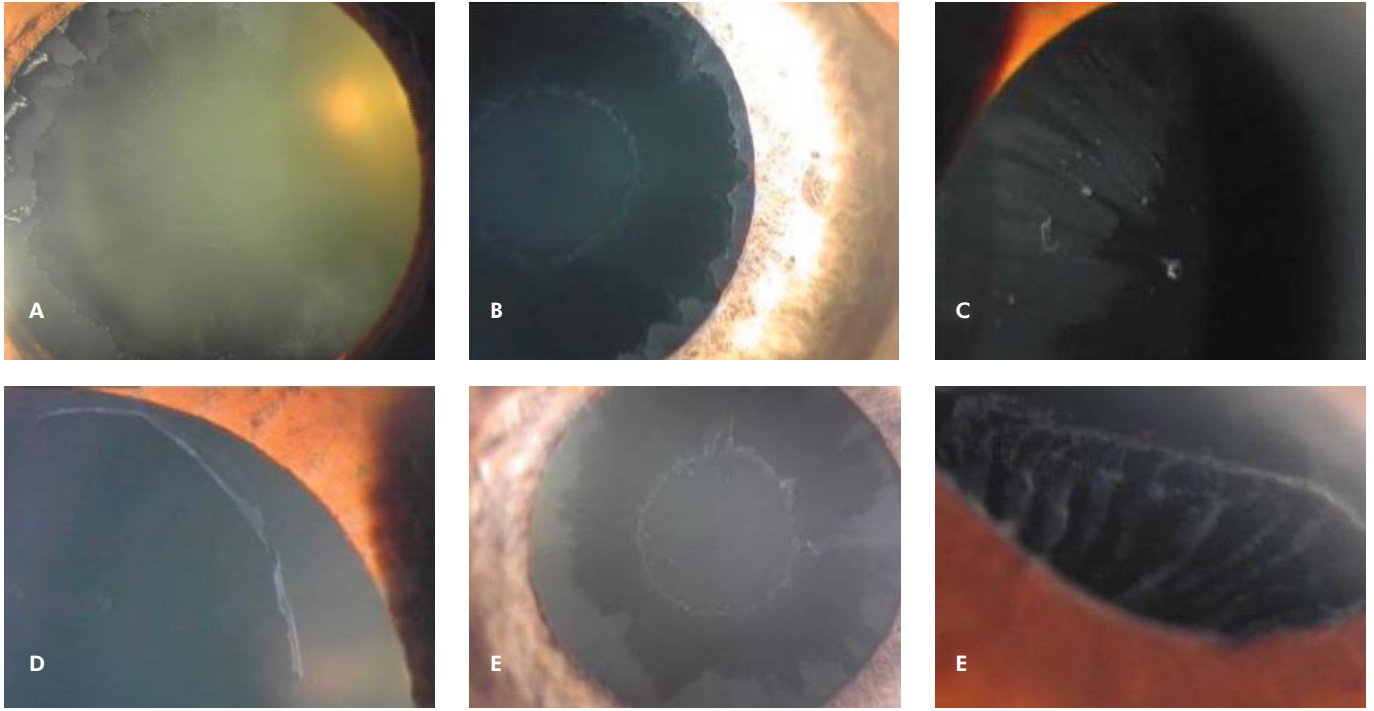
Oküler dokularda psödoeksfoliyasyon materyali oluşumunu için anormal bir stimulus nedeni ile olabilece-

ği düşünülmüştür. Sendromun oluşumunda beslenme travma, çevre, infeksiyöz ajanlar gibi ekzojen faktörler ve genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmüştür. Özellikle diğer elastosis gösteren genetik hastalıklarla ilişkisi araştırılmıştır. Aile taramalarında akrabalar arasında sendromun görülme sıklığının artması moleküler genetik çalışmalarının yapılmasına yol açmıştır. 7 ve 13. kromozomda bazı loküslerde bildirilmiştir. İleri yaşta ortaya çıkması ve asemptomatik olması genetik çalışmaları zorlaştıran faktörlerdir.²¹⁻²³

Thorleifsson ve ark., İzlandalı ve İsveçli popülasyonda; 15. kromozomda bulunan (15q24.1), Lysyl oksidase-like protein 1 geninde (LOXL1) üç tek nükleotid polimorfizm (SNPs) ile psödoeksfoliyasyon glokomu ile güçlü birliktelik olduğunu saptamışlardır. SNP (rs2165241) ve iki sinonim olmayan kod SNPs (rs3825942 ve rs1048661) izole edilmiştir. Bu iki SNP taşıyan kişiler, normal kişilere göre 2.42 kat daha fazla PXG geliştirme riskine sahip olarak değerlendirilmiştir.²⁴

LOXL1'in PXG moleküler patofizyolojisindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Ekstrasellüler matris metabolizmasında 5 enzim sorumludur. LOX, LOXL1, LOX L2, LOXL3 ve LOXL4. Ekstrasellüler enzim ailesinden biri olan LOXL1 geni elastik fibril formasyonu ve kollajen çapraz bağlarınının bağlanmasına izin veren çoklu fonksiyona sahip enzimlerden biridir.²⁵⁻²⁶ PES depozitleri bazal membran bölgesinde ve ekstrasellüler olması nedeni ile LOXL genleri ile ilişkisi olabilir.²⁷ LOXL1 azalması veya hasarlı LOXL1 proteini elastik fibrillerin anormal sentezine neden olabilir ve PES oluşmasına katkıda bulunabilir.

Farelerde genetik olarak LOXL proteini inaktif hale çevrildiğinde, elastik fibril hemostaz yetmezliğine sekonder alveolar boşluklarda amfizem benzeri değişiklikler, pelvis laksitesitesi artışı ve uriner sistem hastalıklarını kapsayan diffüz bağ doku hastalıkları gözlenmektedir. Aynı şekilde farelerde fibulin-5 inaktif olduğunda benzer patolojiler izlenmektedir.^{26,28,29} Fibulin -5 proteini ekstrasellüler matrisin bir parçasıdır ve psödoeksfoliyasyon materyalinin oluşumundaki yapılardan biri olabileceği düşünülmektedir. Fibulin -1 doğrudan LOXL-1 proteini ile etkileşebilir ve LOXL-1 eksikliği, psödoeksfoliyasyon materyali oluşumunun biyokimyasal yapısında rol oynayabilirler. Bununla birlikte LOXL-1 eksik farelerde PES'a benzer fenotip görülmemiştir. Challa P ve Schmidt S ve ark , Amerikan beyaz popülasyonda LOXL1 birlikteliğini araştırmışlar, 50 psödoeksfoliyasyon glokomu ve 235 kontrol de daha önce gösterilen 3 SNPs ile birliktelik olduğunu saptamışlardır. LOXL-1 halotip sıklığı psödoeksfoliyasyonda %32.0 kontrolde ise %21.6 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada bu birlikteliğin psödoeksfoliyasyon glokomu tanısı koymak için yetersiz olduğu gösterilmiştir. Rs1048661 ve rs3825942 SNPs sensitivitesi yüksek spesivitesi yetersiz bulunmuştur. Aynı zamanda LOXL1 penetransını etkileyen başka genler veya çevresel faktörlerinde etkili olabileceği, psödoeksfoliyasyonun kompleks bir etiyojije sahip olduğu savunulmuştur.³⁰



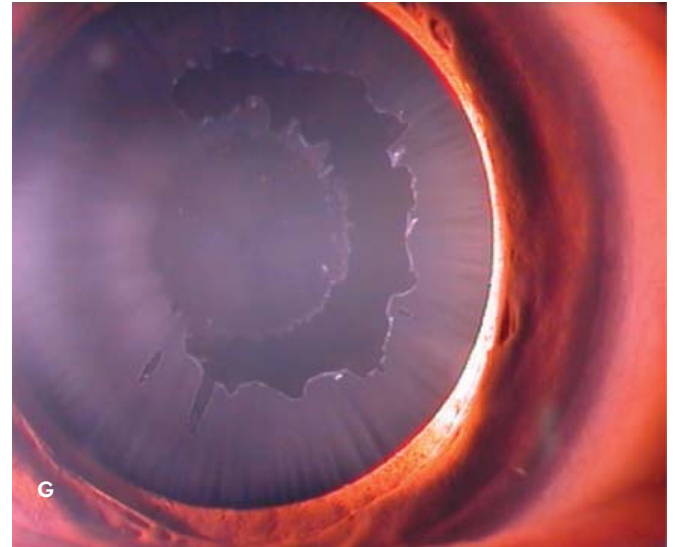
Resim 1a,b,c,d,e,f,g: Psödoekfoliasyon sendromu klasik görünümü.

Aragon-Martin ve ark. Amerika ve Avrupa popülasyonunda PES ve glokomunda LOXL-1 gene yaygınlığını araştırılmıştır. 287 PES ve 333 sağlıklı kişide LOXL-1'de 3 SNPs çalışılmış ve güçlü bir birliktelik bulunmuştur. LOXL-1 genetik predispozisyonu glokom olsun olmasın psödoekfoliasyonda birliktelik gösterdiği vurgulanmıştır. Bu çalışmada LOXL-1 geni normal popülasyonda da %44-50 oranında bulunmuştur.³¹ Bu kişilerde neden hastalık gelişmediği bilinmemektedir. Amerikan popülasyonunda yapılan farklı çalışmalarda PES ve glokomunda LOXL-1 gene birlikteliği gösterilmiştir.³²

Aynı gen birlikteliğini gösteren bir başka çalışma da güney Hindistan popülasyonunun içeren bir genetik çalışmadadır. 52 PES ve PXG ile 97 kontrol olgusu çalışma kapsamına alınmış, iki sinonim olmayan SNPs alleli araştırılmış rs1048661 ile anlamlı birliktelik gösterilememiştir. Bununla birlikte rs3825942 ile birliktelik bulunmuştur.³³

Hayashi ve ark rs1048661 ve rs3825942 allellerinin Japon popülasyonunda PES'da birliktelik olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada allellerin iki toplumda farklılık gösterdiği saptanmıştır. Thorleifsson ve ark. rs1048661'in G allelin, PES gelişimine katkıda bulunduğu savunulmuş olmasına rağmen, Japon hastalarda rs1048661'in genotipi, G allel sıklığı daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda glokomu olan ve olmayan psödoekfoliasyonlu olgularda genetik risk araştırılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır.³⁴

Avusturalyalı 2508 kişinin araştırıldığı popülasyon çalışmasında, PES sıklığı %3.4 bulunmuş ve LOXL1 geni polimorfizm ile güçlü bir birliktelik saptanmıştır. Kontrol



grubunda da %25 oranında LOXL1 geninde polimorfizm saptanmış, genetik faktörlerin yanında çevresel veya LOXL1'den bağımsız başka genetik faktörlerinde rolü olabileceği savunulmuştur.³⁵ Alman ve İtalyan popülasyonu içeren başka bir çalışmada da aynı birliktelik bulunmuştur. Her iki çalışmada glokom olmasının riski artırmadığı saptanmıştır.³⁶

LOXL1in mRNA ifadesi değişik dokularda ve oküler dokularda saptanmıştır. Urban ve ark. beyaz ve siyah ırktaki yüksek göz içi basıncı farklılıklarını temel alarak optik sinir başı dokusunun elastin sentezi ve maturasyonunu çalışmışlardır. Her iki ırkta desmosome seviyesi ve astrositleri farklı oranlarda bulunmuştur. Aynı zamanda LOXL2 mRNA seviyesini iki ırk arasında farklılık gösterdiğini saptamışlardır.³⁷ Bu farklılığın sağlıklı siyah ırkta optik sinir başında elastin miktarında azalmaya neden olabileceği ve yüksek göz içi basıncında oluşan hasa-

rın daha fazla olmasına neden olabileceğini belirtilmiştir, LOXL2 primer açık açılı glokomlu olgularda şüpheli gen olarak populasyon çalışmalarına aday olabileceğini savunmuştur.³⁸ Bununla birlikte Chakrabarti ve ark. primer açık açılı ve primer açı kapanması glokomlu olgularda LOXL1 gen polimorfizm birlikteliği saptanmamıştır.

Tüm dünyada PES ve glokomunda LOXL-1 ve bulunan SNPs'lerin farklı populasyonlarda da replikasyon gösterdiği saptanmıştır. Çok kısa sürede farklı populasyonlarda yapılan PES ve LOXL1 gen birlikteliğini gösteren araştırmalar, literatürde yer almakla birlikte, ülkemizde yaygınlığı henüz bilinmemektedir. Değişik etnik gruplarda allel birlikteliği ve görülme sıklığında farklılıklar olduğu dikkat çekmektedir.

Psödoeksfoliasyon materyalinin kompleks bir yapıya sahip olması nedeni ile LOXL-1'e ek olarak başka genlerinde rolü olabileceği akıldaki tutulmalıdır. Cevaplanması gereken bir başka soruda aynı dizilim varyasyonuna sahip normal kişilerde hiçbir zaman PES gelişmediğidir. Psödoeksfoliasyon materyalinin oluşması ve glokom gelişmesi ile ilgili bilinmeyenlerin aydınlatılabilmesi için, diğer gen araştırmalarını da içeren pek çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO: Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:921-937.
- Naumann GOH, Schlotzer-Schrehardt U, Kühle M: Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology.* 1998; 105:951-968.
- Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U: Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:265-315.
- Ringvold A: Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77:371-375.
- Schlötzer-Schrehardt U, Koca MH, Naumann GOH, et al.: Pseudoexfoliation syndrome: ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1752-1756.
- Schlötzer-Schrehardt U, Kühle M, Naumann GOH: Electron-microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:565-570.
- Streeten BW, Dark AJ, Wallace RN, et al.: Pseudoexfoliative fibrilopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol.* 1990;110:490-499.
- Mitchell P, Wang JJ, Smith W: Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:685-687.
- Irkeç M: Exfoliation and carotid stiffness. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:529-530.
- Linnér E, Popovic V, Gottfries C-G, et al.: The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79:283-285.
- Citirik M, Acaroglu G, Batman C, et al.: A possible link between the pseudoexfoliation syndrome and coronary artery disease. *Eye.* 2007;21:11-15.
- Aydoğan Ozkan B, Yüksel N, Keskin G, et al.: Homocysteine levels in plasma and sensorineural hearing loss in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16:542-547.
- Leibovitch I, Kurtz S, Shemesh G et al.: Hyperhomocystinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma.* 2003;12:36-38.
- Altıntaş O, Maral H, Yüksel N, et al.: Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:677-683.
- Sarıcaoglu MS, Karakurt A, Sengun A, et al.: Plasma homocysteine levels and vitamin B status in patients with Pseudoexfoliation syndrome. *Saudi Med J.* 2006;27:833-837.
- Nedland PA, Ye H, Streeten BW, et al.: Elastosis of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology.* 1995;102:878-886.
- Streeten BW, Bookman L, Ritch R, et al.: Pseudoexfoliative fibrilopathy in the conjunctiva. A relation to elastic fibers and elastosis. *Ophthalmology.* 1987;94:1439-1449.
- Zenkel M, Pöschl E, von der Mark K et al.: Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3742-3752.
- Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kühle M, et al.: Role of transforming growth factor-beta 1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res.* 2001;73:765-780.
- Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U: Exfoliation (pseudoexfoliation) syndrome: toward a new understanding. *Proceedings of the First International Think Tank. Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79:213-217.
- Lee RK.: The molecular pathophysiology of pseudoexfoliation glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:95-101.
- Damji KF, Bains HS, Stefansson E, et al.: Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. *Ophthalmic Genet.* 1998;19:175-185.
- Allingham RR, Loftsdottir M, Gottfredsdottir MS, et al.: Pseudoexfoliation syndrome in Icelandic families. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85:702-707.
- Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al.: Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science.* 2007;317:1397-1400.
- Csizar K.: Lysyl oxidases: a novel multifunctional amine oxidase family. *Prog Nucleic Acids Res Mol Biol.* 2001;70:1-32.
- Maki JM, Rasanen J, Tikkanen H, et al.: Inactivation of the lysyl oxidase gene *lox* leads to aortic aneurysms, cardiovascular dysfunction, and perinatal death in mice. *Circulation.* 2002;106: 2503-2509.
- Ovodenko B, Rostango A, Neubert TA, et al.: Proteomic analysis of exfoliation deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1447-1457.
- Thomassin L, Werneck CC, Broekelman TJ et al.: The pro-regions of lysyl oxidase and lysyl oxidase-like 1 are required for deposition onto elastic fibers. *J Biol Chem.* 2005;280:42848-42855.
- Liu X, Zhao Y, Gao J et al.: Elastic fibers homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nat Genet.* 2004;36:178-36182.
- Challa P, Schmidt S, Liu Y, et al.: Analysis of LOXL1 polymorphisms in a United States population with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis.* 2008;14:146-149.
- Aragon-Martin JA, Ritch R, Liebmann J, et al.: Evaluation of LOXL1 gene polymorphisms in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Mol Vis.* 2008;14:533-541.
- Ma X B S, Zabriskie NA, Hau VS, et al.: Genetic association of LOXL1 gene variants and exfoliation glaucoma in a Utah cohort. *Cell Cycle.* 2007;30:7.
- Ramprasad VL, George R, Soumitra N, et al.: Association of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the LOXL1 gene with pseudoexfoliation syndrome in India. *Mol Vis.* 2008;14:318-322.
- Hayashi H, Gotoh N, Ueda Y et al.: Lysyl oxidase-like 1 polymorphisms and exfoliation syndrome in the Japanese population. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:582-585.
- Hewitt AW, Sharma S, Burdon KP, et al.: Ancestral LOXL1 variants are associated with pseudoexfoliation in Caucasian Australians but with markedly lower penetrance than in Nordic people. *Hum Mol Genet.* 2008;17:710-716.
- Pasutto F, Krumbiegel M, Mardin CY et al.: Association of LOXL1 Common Sequence Variants in German and Italian Patients with Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:1459-1463.
- Urban Z, Agapova O, Huchtagowder V et al.: Population differences in elastin maturation in optic nerve head tissue and astrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3209-3215.
- Traboulsi EI, Sarfarazi M.: The use of microarray technology in deciphering the cause of genetic eye diseases: LOXL1 and exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:391-393.
- Chakrabarti S, Rao KN, Kaur I, et al.: The LOXL1 Gene Variations are not Associated with Primary Open Angle and Primary Angle Closure Glaucomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;25 [Epub ahead of print].