

УДК: 617.7-007.681-002

Ağayeva P.Z.

BİRİNCİLİ ANADANGƏLMƏ QLAUKOMANIN AĞIR FORMALARINDA GEN MUTASİYALARI
(ƏDƏBİYYAT İCMALI)*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., AZ1114, Cavadxan küç., 32/15*

XÜLASƏ

Birincili anadangəlmə qlaukoma nadir rast gəlinən inkişaf qlaukoması olub, körpəlik dövründə və 3 yaşa qədər inkişaf edir. Əsasən autosom resessiv xarakterdə ötürülür, buna görə də qohumluq əlaqələri çox olan ölkələrdə/populyasiyalarda daha çox rast gəlinir. Məqalədə indiyə qədər aşkarlanmış,

birincili anadangəlmə qlaukomanın patogenezinə iştirak edən gen mutasiyaları haqqında müxtəlif ədəbiyyatların icmalı təqdim olunur. Gen mutasiyalarının öyrənilməsi gələcəkdə anadangəlmə qlaukomanın müalicə taktikalarının seçilməsində mühim rol oynaya bilər.

Açar sözlər: *birincili anadangəlmə qlaukoma, mutasiyalar, patogenezi*

Агаева П.З.

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ ПЕРВИЧНОЙ ВРОЖДЕННОЙ ГЛАУКОМЫ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор по проблеме первичной врожденной глаукомы (ПВГ). ПВГ – редкая форма глаукомы, которая развивается в младенчестве и до 3-летнего возраста. Данная патология в основном передается по аутосомно-рецессивному типу, поэтому чаще встречается в странах/популяциях с высоким уровнем кровного родства. В статье пред-

ставлен обзор различной литературы об обнаруженных к настоящему времени генных мутациях, участвующих в патогенезе первичной врожденной глаукомы. Изучение генных мутаций может служить залогом как в профилактике, уточнения патогенетических звеньев, так и выборе тактики лечения врожденной глаукомы в будущем.

Ключевые слова: *первичная врожденная глаукома, мутации, патогенез*

Aghayeva P. Z.

GENE MUTATIONS IN SEVERE FORMS OF PRIMARY CONGENITAL GLAUCOMA
(LITERATURE REVIEW)

SUMMARY

A review on the problem of primary congenital glaucoma (PCG) is presented. PCG is a rare form of developmental glaucoma that develops in infancy and up to 3 years of age. It is mainly transmitted in an autosomal recessive manner, so it is more common in countries/populations with high consanguinity.

The article presents a review of the various literature on gene mutations involved in the pathogenesis of primary congenital glaucoma that have been discovered so far. The study of gene mutations may play an important role in the selection of treatment tactics for congenital glaucoma in the future.

Key words: *primary congenital glaucoma, mutations, pathogenesis*

Birincili anadangəlmə qlaukoma (BAQ) trabekulyar tor və ön kamera bucağının quruluşundakı inkişaf qüsurlarına görə yaranmış qlaukomaya deyilir və əsasən yenidoğulmuşlarda və körpəlik dövründə rast gəlinir. BAQ yüksəlmiş gözdaxili təzyiq (GDT), böyümüş göz alması (buftalm), buynuz qişanın ödəmi və Dessemet membranının yırtılması ilə (Haab striyaları) bulanması, ön skleranın nazilməsi, qüzehli qişanın atrofiyası, anormal dərin ön kamera və qlaukomatoz optik atrofiya istisna olmaqla normal arxa seqmentlə xarakterizə olunur [1]. Körpələrdə optik diskin ekskavasiyası GDT normallaşandan sonra azala bilər. Simptomlara fotofobiya, blefarospazm və yaşaxma aiddir. Xəstəlik adətən bilateral olsa da çox vaxt asimmetrik olur.

Xəstəliyin başlama vaxtına görə bir neçə növü ayırd edilir:

1. Erkən anadangəlmə qlaukoma (0-1 ay)
2. İnfantil anadangəlmə qlaukoma (1-24 ay)
3. Gec başlanğıclı anadangəlmə qlaukoma (>24 ay)

Epidemiologiya

Dünyada 67 milyondan çox insan qlaukomadan əziyyət çəkir [2]. Qlaukoma bütün dünyada geri qayıtmayan korluğun əsas səbəbi sayılır və ümumi korluq hallarının da kataraktadan sonra ikinci səbəbidir [2]. Bütün korluqların 14 %-nin səbəbi qlaukomanın payına düşür [3]. BAQ bütün qlaukoma hallarının 1-5 %-ni təşkil edən nadir xəstəlik olmağına baxmayaraq, uşaqlıq dövrü korluqlarının 18 %-nə cavabdehdir [4, 5]. BAQın rastgəlmə tezliyi populyasiyalara, ağırlığı isə mutasiyalara görə dəyişir

[6-8]. Xəstələnmə halları müxtəlif coğrafi rayonlarda əhəmiyyətli şəkildə fərqlənir və qohum evliliyi çox olan etnik qruplarda daha çox rast gəlinir. Rastgəlmə tezliyi Avstraliyada 1:30000, Çində isə 1:24941`dir. Bildirilir ki, qərbdə ölkələrində rastgəlmə tezliyi 1:10000 və 1:70000 arasında dəyişir. Qohumluq əlaqələri çox olan Səudiyyə Ərəbistan populyasiyalarında minimal tezlik 1:2766, Şimali Hindistan və Slovakiyanın roman populyasiyalarında 1:1250 və 1:3300 arasında dəyişir [9-12].

Genetika

Erkən diaqnoz və təcili müalicə BAQ xəstələrini görməsinin saxlanması üçün çox vacibdir. BAQ xəstəliyinin patogenetik mexanizminin başa düşülməsi onun inkişafını ləngidəcək müalicələrin aparılmasına kömək edə bilər. Patogenetik mexanizmində anadangəlmə və ətraf mühit faktorları rol oynayır. Ətraf mühit faktorlarına ananın hamiləlik dövründə keçirdiyi viral və parazitik infeksiyalar və müxtəlif dərman vasitələrindən istifadə etməsi daxildir. BAQ xəstələrinin çoxunda ailəvi anamnez olur, natamam penetrasiya ilə keçən autosom-recessiv xəstəlik sayılır. Son illərdə genlərin ilişikliliyi, ekzon ardıcılığı və müqayisəli genomik hibridləşmə metodları vasitəsilə bir neçə genlər aşkarlanmışdır, hansılar ki BAQ xəstəliyinin patogenezinə mühim rol oynayır [13]. BAQ üçün 3 fərqli lokusda genlər xəritələnib, 2p21 xromosomunda GLC3A geni, 1p36.2`də GLC3B və 14q24.3`də GLC3C genləri. Bu genlərə CYP1B1, MYOC, FOXC1, COL1A1 və ən son aşkarlanan THBS1 genləri daxildir.

Specific founder mutations from each geographic area

Geographical area	Location	Genomic DNA	Change amino acid/scheduled change
Morocco	Exon 2	g.4339delG	Frameshift
Saudi Arabia	Exon 2	c.182G > A	p.Gly61Glu
Iran	Exon 2	c.182G > A	p.Gly61Glu
Lebanon	Exon 2	3987G > A	p.Gly61Glu
Pakistan	Exon 3	8006G > A	p.Arg390His
Europe	Exon 3	7996G > A	p.Glu387Lys
Vietnam South Korea	Exon 2	958G > T	p.Val320Leu

BAQ`la əlaqəli olan, ən birinci aşkarlanan və ən çox rast gəlinən gen GLC3A lokusundakı CYP1B1 geni sayılır. CYP1B1 genində BAQla əlaqəli 150`dən çox mutasiya aşkarlanıb. BAQ xəstələrində CYP1B1 genindəki mutasiyaların tezliyi coğrafi zonadan və etnik qrupdan asılı olaraq dəyişir. CYP1B1 mutasiyaları Orta Şərqi və Şimali Afrikada 64,8 və 54,4 % tezliyi ilə müəyyən edilib. Sonra sıra ilə Avropa (34,7 %), Asiya (21,3 %) və ABŞ (14,9 %) gəlir. Yaponiya və İndoneziyada xəstələrin 33 %`də CYP1B1 genində mutasiya aşkarlanır, ərəblər və slovaklarda isə bu tezlik 94 % və 100 %`ə qalxır. Müxtəlif coğrafi zonalarda o zonalara məxsus əsas mutasiyalar var. Məsələn, p.Gly61Glu, p.Arg390His, p.Gly61Glu, c.4,339delG, p.E387Lys və p.Val320Leu mutasiyaları müvafiq olaraq İran/Səudiyyə Ərəbistanı, Pakistan, Liviya, Mərakeş, Avropa və Vyetnam/Cənubi Koreyada əsas mutasiyalar sayılır. Buna görə də genetik skriningdə əsas və ortaq mutasiyaların aşkarlanması ilk addım olmalıdır [14].

CYP1B1 geni sitoxrom p450 ailəsinin 543 amin turşusu dioksinlə induksiya olunan üzvünü kodlaşdırır [15]. CYP1B1 insanlarda buynuz qişa, kirpikli cisim, qüzehli qişa, retina və trabekulyar torda ifadə olunur [16, 17]. Baxmayaraq ki CYP1B1 zülalının gözdəki dəqiq funksiyası hələ bəlli deyil, yenə də onun monooksigenaza olaraq gözün inkişafında hansı rolları oynaya biləcəyi barədə ehtimallar var [14]. CYP1B1 genindəki mutasiyaların BAQ`a səbəb olmasının patofiziologiyası ilə bağlı ən çox qəbul olunan nəzəriyyə odur ki, bu mutasiyalar embrionik sinir hüceyrələrinin trabekulyar tora miqrasiyasına mane olur, bununla da natamam inkişaf etmiş və disfunksional trabekulyar tor yaranır, bu da öz növbəsində gözdaxili mayenin ön kamerada yığılmasına gətirib səbəb olur [18]. Daha sonra GDT yüksəlir, yüksək GDT optik sinirin kompressiyasına səbəb olur və cərrahi olaraq müalicə aparılmazsa, korluğa gətirib çıxarır. CYP1B1 mutasiyaları tirozinaza çatışmazlığı (TYR) ilə birgə olanda daha ağır fenotiplə nəticələnir, bu da TYR geninin modifikasiya edici gen olduğunu göstərir. TYR çatışmazlığı həmçinin ön seqment disgeneziyası və albinizm olan xəstələrdə də aşkarlanıb [19, 20].

Miosilin (MYOC) genindəki mutasiyaların da BAQ`la əlaqəsi bildirilmişdir. Bir çox araşdırmalarda oğlanların qızlardan daha çox bu xəstəliyə tutulduğu göstərilir. MYOC geni 1ci xromosomun uzun çiyində (1q24.3-q25.2) yerləşir. Bu gen 504 amin

turşusundan ibarət olan miosilin zülalını kodlaşdırır. MYOC trabekulyar tor, sklera, kirpikli cisim və torlu qişa da daxil olmaqla çoxsaylı müxtəlif göz toxumalarında ekspressiya olunur. MYOC genindəki mutasiyalar trabekulyar torda və kirpikli cisimdə quruluş dəyişikliklərinə səbəb ola bilər və gözdaxili mayenin axınının mane olub, GDTni yüksəldə bilər [21]. Qlaukoma zamanı klinik əlamətlərdən asılı olmayaraq miosilin zülalı trabekulyar aparatın bütün hissələrində artmış miqdarda olur. Həmçinin bəzi insanlarda steroid damcılarında sonra GDT`nin yüksəlməsinin səbəbi MYOC mutasiyaları ilə əlaqəlidir, belə ki steroidlərin təsiri ilə zülal dimerizasiya və polimerizasiyaya məruz qalır, bu da trabekulyar aparatda hüceyrələrin apoptozuna gətirib çıxarır. Ən ağır klinik mənzərəyə səbəb olan MYOC mutasiyaları rs139804296, rs74315329, rs143413116, rs74315337 mutasiyalarıdır [22]. MYOC genindəki mutasiyalar CYP1B1 gen mutasiyalarından az olsa da bəzi BAQ hallarının patogenezi izah edə bilər [13].

FOXC1 geni 553 amin turşusundan təşkil olunan zülalı kodlaşdırır. FOXC1 buynuz qişada, trabekulyar torda və görmə sinirində ekspressiya olunub. FOXC1 gözün ön seqment hüceyrələri də daxil olmaqla mezodermal və sinir mənşəli hüceyrələrdə olur və mayenin xaricə axımını və GDTni tənzimləyir [13]. Aparılan bir araşdırmada aşkarlanmışdır ki, BAQ və FOXC1 variantları olan xəstələrdə sistemik əlamətlər də qoşulmuş olur (Aksenfeld-Rieger sindromu ilə əlaqəli olan, karlıq, ürək küyləri və inkişaf geriliyi) [23].

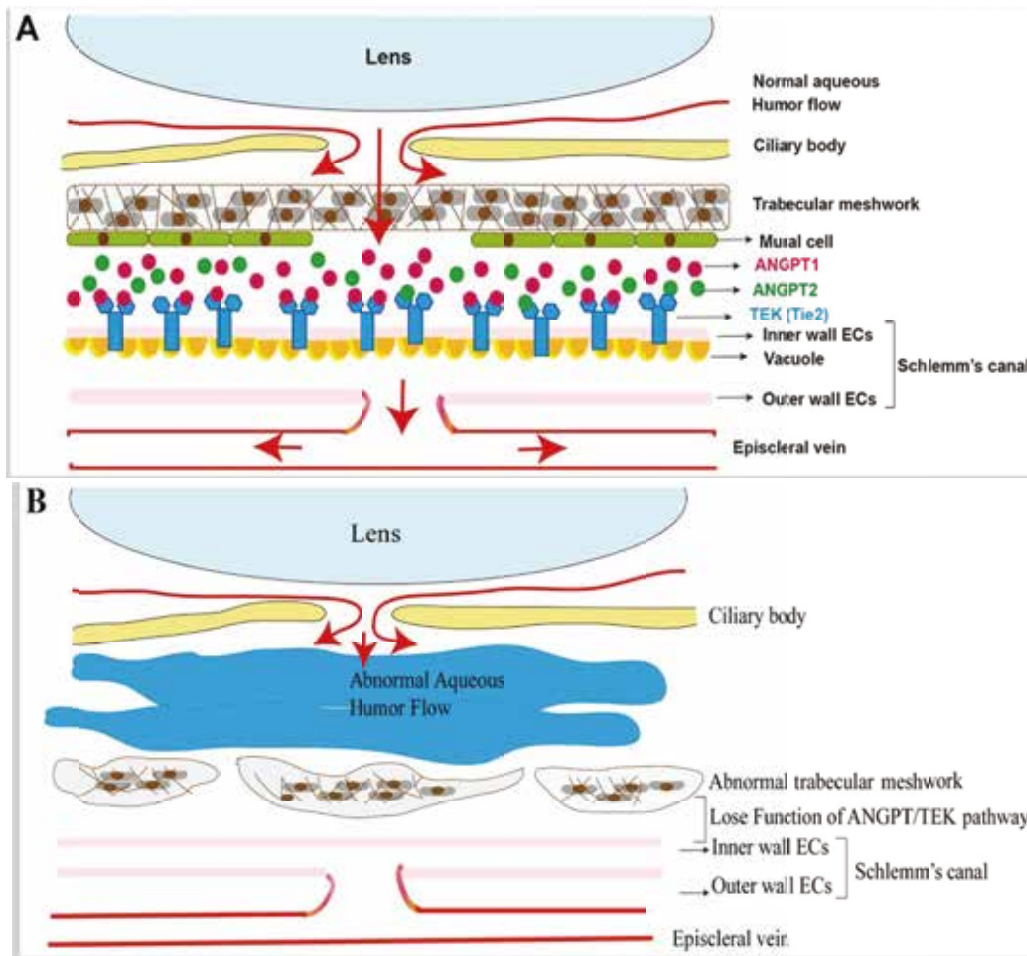
COL1A1 geni 17ci xromosomun uzun çiyində yerləşir (17q21.33) və tip 1 kollagenin pro- α 1 zəncirini kodlaşdırır. COL1A genindəki mutasiyalar sümük sistemi və dəri xəstəlikləri ilə əlaqəlidir. Kollagen zülalı trabekulyar tor, şlem kanalını və lamina kribrozanın ekstraselulyar matriksinin bir komponentidir. Bu toxumaların hamısı qlaukomanın inkişafında vacib rol oynayır. Əlavə olaraq bəzi araşdırmalarda bildirilmişdir ki, COL1A1 mərkəzi kornea qalınlığına təsir edə və BAQa səbəb ola bilər [13, 24, 25].

Gizli transformasiya edən böyümə faktoru TGF- β bağlayan zülal 2 (LTBP2) geni 14cü xromosomun uzun çiyində yerləşir (14q24.3), GLC3C lokusundan cəmi 1,3 Mb məsafədədir [26]. LTBP2 elastik toxumalarda ekspressiya olunur və 2009-cu ildə BAQ`la əlaqəli gen kimi müəyyən edilmişdir [27, 28]. Sonradan LTBP2nin ön seqmentdə və kirpikli cisimdə

yerləşdiyi nümayiş edildi. LTBP2'nin BAQla əlaqəsi onun TGF- β siqnal ötürülməsinə və trabekulyar torun hüceyrəxarici matriksinə ehtimal olunan təsiri ilə bağlı ola bilər [13]. LTBP2nin homoziqot variantı Marfanabənzər fenotipi olan xəstələrdə aşkarlanmışdır [29]. Marfan sindromu olan xəstələrdə yüksək GDT ilə büllurun sublyuksasiyası rast gəlinir, bu da qlaukomaya səbəb ola bilər [30]. Bundan başqa aparılan fərqli araşdırmalarda birincili anadangəlmə qlaukoması olan 8 Hindistanlı xəstədə LTBP2 geninin nonsens mutasiyası (c.2421G>A, p.W807X), 2 Pakistanlı ailədə isə LTBP2nin 2 fərqli mutasiyası (c.4934G>A, p.Arg1645Glu; c.4031_4032insA, p.Asp1345Glyfs*6) aşkarlanmışdır [31, 32]. Nəticə olaraq, LTBP2 mutasiyaları BAQ ilə nəticələnən anadangəlmə göz quruluş anomaliyalarının məqbul səbəbidir, lakin bu mutasiyaların BAQ'a səbəb olduğu əsas mexanizmlər hələ də müəyyən edilməmiş qalır [13].

ANGPT1 geni 8-ci xromosomun uzun çiyində yerləşir (8q23.1) və ANGPT1 zülalını kodlaşdırır. ANGPT1 qlipoprotein olub, tirozin fosforilasiyasına təsir edərək reseptorları aktivləşdirir. Qan damarlarının formalaşmasında əhəmiyyətli rol oynayır və Şlemm kanalının inkişafında iştirak edir [13]. ANGPT/TEK yolları Şlemm kanalı və mayenin axınının formalaşmasında iştirak etdiyi nümayiş etdirilib [32, 33].

ANGPT/TEK siqnal yolu 3 liqand (ANGPT1, ANGPT2 və ANGPT4) və onların reseptoru olan TEK'dən təşkil olunmuşdur [34]. TEK TIE2 geni tərəfindən kodlaşdırılan və endotel hüceyrələrində olan tirozin kinaza reseptorudur. TEK'dəki qüsurlar damar malformasiyalarına səbəb ola bilər [35]. İnsan gözlərində TEK reseptoru xüsusən Şlemm kanalında daha çox rast gəlinir. ANGPT1 damar böyümə faktoru olub, endotelial aktivasiya və disfunksiyaya təsir edir [36]. ANGPT1 iridokorneal bucaqda TEK'in ilkin liqandı olub, əlavə olaraq digər vaskular hüceyrələrdə də rast gəlinir [37].



Şək. 1. A) ANGPT/TEK yolunun normal funksiyası; B) ANGPT/TEK yolunun inaktivasiyası

ANGPT/TEK yolu Şlemm kanalı və trabekulyar torun sabitliyini təmin edir (şək 1-A). Onun inaktivasiyası Trabekulyar tor və Şlemm kanalının degenerasiyasına səbəb olur, bu sonradan qeyri-requlyar kanal formalaşması, yüksəlmiş GDT və qlaukoma ilə nəticələnə bilər (şək 1-B). Başqa bir araşdırmada nümayiş etdirilmişdir ki, ANGPT/TEK signal yolundakı qüsurlar yüksək GDT, buftalm və mümkün retinal qanqlion hüceyrə degenerasiyası ilə nəticələnə bilər. Sonradan BAQ ilə xəstə olan 284 xəstədə ANGPT1 geninin 3 mutasiyası (p.Q236*, p.R494* and p.K249R) aşkarlandı. Bu və digər araşdırmalar göstərir ki, ANGPT/TEK signal yolu ilə əlaqəli çox saylı genlər BAQ`ın inkişafında iştirak edə bilər [13, 38, 39].

THBS1 geni 15ci xromosomun uzun çiyində yerləşir (15q14) və hüceyrə-hüceyrəyə və hüceyrə-hüceyrəxarici maye qarşılıqlı əlaqələrində vasitəçilik edən adheziv qlikoproteini kodlaşdırır. Bu zülal trombositlərin aqreqasiyası, angiogenez və tumorogenezdə rol oynayır [40]. Trombospondin 1 (THBS1) mürəkkəb, multifunksional zülal olub [41], yukstakanalikulyar trabekulyar torda ekspressiya olunur [42, 43]. Həmçinin araşdırmalar göstərir ki, THBS1`in trabekulyar torda hüceyrəxarici mayenin homeostazının tənzimlənməsində rolu var və TGF-β`ni aktivləşdirir [43, 44]. İnsanda trabekulyar tor hüceyrələrində deksametazona məruz qalmaqla da daxil olmaqla, qlaukoma ilə əlaqəli stress faktorları THBS1 ekspressiyasını artırır [43]. Bu araşdırmalar göstərir ki THBS1 GDT tənziminə təsir edə bilər, baxmayaraq ki spesifik mexanizmlər hələ də müəyyən edilməmiş qalır. İndiyə qədər 3 etnik olaraq fərqli, birincili anadangəlmə qlaukomanın ağır forması olan ailələrdə THBS1`in 2 mutasiyası (R1034C, R1034S) aşkarlanmışdır [45].

Yekun

Bütün bu araşdırmalar göstərir ki, qlaukoma səbəb olan və risk faktorları yaradan genləri müəyyənləşdirmək sonradan qlaukomanın xəstəlik mexanizmlərini aydınlaşdırmağa kömək edir. Bu yollarda bu genlərin rolunun dəqiq dərk etmək üçün

genomika, molekulyar biologiya, inkişaf biologiyası, bioinformatika və hesablama biologiyası metodlarını birləşdirmək əsasdır. Bu trabekulyar torun, optik sinirin, qanqlion hüceyrələrinin və digər qlaukomaya-bağlı toxumaların normal fiziologiyasını daha yaxşı anlamağa səbəb olur. Gözün xəstə və sağlam halını düzgün anlamaqla qlaukomanın spesifik növlərinə uyğun yönəlmiş dərmanların məntiqi inkişafını asanlaşdırır.

Farmakogenomik araşdırmalar zəif GDT cavabına səbəb olan genetik faktorları, həmçinin kortikosteroid müalicəsinə cavab olaraq GDT yüksəlməsinin səbəblərini aydınlaşdırmağa bilər [46]. Hədəf-genlərin dərman vasitələri, fermentlər ilə çətin bioloji və fizioloji əlaqəsinə baxmayaraq, genetik markerlərə düzgün yanaşma, "GDTyə pis cavab verənlər"i daha uyğun müalicə növünə və ya vaxtında cərrahi müalicəyə yönəltməyə, bununla da GDTni daha effektiv salmağa kömək edə bilər. Personalizə olunmuş tibb xəstələrin genetik profilinə əsasən individual müalicə rejimləri verməkdə yeni üfüqlər yaradır [47].

Preskrininq tədbirləri xəstəliyin profilaktikasında əhəmiyyət kəsb edir. Xəstəxanalar BAQ xəstələrinə və riski yüksək olanlara genetik skrining təklif edə bilər. Əsas rast gəlinən CYP1B1 genində mutasiyaları olanlara əvvəlcədən xəbərdarlıq edilə bilər ki, onlarda doğuşdan qısa müddət sonra əməliyyat ehtiyacı yarana bilər.

Əlbəttə indiyə qədər aparılan araşdırmaların bəzi məhdudiyyətləri var. Məsələn, bu araşdırmaların əksəriyyəti retrospektiv klinik hal-kontrol tipli araşdırmalar olub. Gələcək araşdırmalar real vaxtda aparılırsa və ya prospektiv məlumat bazası olarsa, daha faydalı ola bilər. Əlavə olaraq, bəzi fenotiplər BAQla oxşar klinik əlamətlər verə bilər, ona görə də araşdırmalar üçün xəstə seçimində səhvlərə gətirib çıxara bilər. BAQ üçün aparılan araşdırmaların bir çoxu kiçik ölçülü, qeyri-randomizə olunmuş və əsasən Orta Şərqi ölkələrində aparılıb. Buna görə də gələcək araşdırmalar xəstəliyin prezentasiyasının fərqliliklərini anlamağa yönəlməlidir.

ƏDƏBİYYAT:

1. K.Abu-Amero, K., Margaret P.A., Deepak P.E.MD. Primary congenital glaucoma. In: GeneReviews® // [Internet]. Seattle (WA): University of Washington: Seattle; – 1993. – 2004 Sep; 30.

2. Bourne, R.R.A. Number of people blind or visually impaired by glaucoma worldwide and in world regions 1990-2010: a meta-analysis / R.R.A.Bourne, H.R.Taylor, S.R.Fluxman [et al.] // *PLoS One*, – 2016. 11(10), – p.0162229.
3. Thylefors, B. Global data on blindness / B.Thylefors, A.D.Negrel, R.Pararajasegaram [et al.] // *Bull World Health Organ*, – 1995. 73(1), – p.115-121.
4. Lewis, C.J. Primary congenital and developmental glaucomas / C.J.Lewis, A.Hedberg-Buenz, A.P.DeLuca [et al.] // *Hum. Mol. Genet.*, – 2017. 26, – p.28-36. doi: 10.1093/hmg/ddx205.
5. Sharafieh, R.AHC.MS. Molecular genetics of primary congenital glaucoma // *Genet. Dis. Eye Chapter.*, – 2011. 17, – p.295-307. doi: 10.1038/eye.2000.126.
6. Kaur, K. Primary Congenital Glaucoma and the Involvement of CYP1B1 / K.Kaur, A.K.Mandal, S.Chakrabarti // *Middle East. Afr. J. Ophthalmol.*, – 2011. 18, – p.7-16. doi: 10.4103/0974-9233.75878.
7. Yu Chan J.Y. Review on the Management of Primary Congenital Glaucoma / J.Y.Yu Chan B.N.Choy, A.L.Ng [et al.] // *J. Curr. Glaucoma Pract.*, – 2015. 9, – p.92-99. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1192.
8. Moore, D.B. A review of primary congenital glaucoma in the developing world / D.B.Moore, O.Tomkins, I.Ben-Zion // *Surv. Ophthalmol.*, – 2013. 58, – p.278-285. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.11.003.
9. MacKinnon, J.R. Primary infantile glaucoma in an Australian population / J.R.MacKinnon, A.Giubilato, J.E.Elder [et al.] // *Clin. Exp. Ophthalmol.*, – 2004. 32, – p.14-18. doi: 10.1046/j.1442-9071.2004.00750.x.
10. Gilbert, C., Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020-the right to sight // *Bull World Health Organ*, – 2001. 79, – p.227-232.
11. Tamcelik, N. Demographic features of subjects with congenital glaucoma / N.Tamcelik, E.Atalay, S.Bolukbasi [et al.] // *Indian J. Ophthalmol.*, – 2014. 62, – p.565-569. doi: 10.4103/0301-4738.126988.
12. Abouelhoda, M. Clinical genomics can facilitate countrywide estimation of autosomal recessive disease burden / M.Abouelhoda, T.Sobahy, M.El-Kalioby [et al.] // *Genet. Med.*, – 2016. 18, – p.1244-1249. doi: 10.1038/gim.2016.37.
13. Ling, C. Updates on the molecular genetics of primary congenital glaucoma / Ling, C. Zhang D., Zhang J. [et al.] // *Exp. Ther. Med.*, – 2020. 20(2), – p.968–977.
14. Chouiter L., Nadifi S. Analysis of CYP1B1 Gene Mutations in Patients with Primary Congenital Glaucoma // *J. Pediatr Genet.*, – 2017. 6(4), – p.205-214. doi: 10.1055/s-0037-1602695.
15. Sutter, T.R. Complete cDNA sequence of a human dioxin-inducible mRNA identifies a new gene subfamily of cytochrome P450 that maps to chromosome 2 / T.R.Sutter, Y.M.Tang, C.L.Hayes [et al.] // *J. Biol. Chem.*, – 1994. 269, – p.13092–13099. doi: 10.1016/S0021-9258(17)36803-5.
16. Doshi, M. Immunolocalization of CYP1B1 in normal, human, fetal and adult eyes / M.Doshi, C.Marcus, B.A.Bejjani [et al.] // *Exp. Eye Res.*, – 2006. 82, – p.24-32. doi: 10.1016/j.exer.2005.04.016.
17. Volotinen, M. Expression of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human nonpigmented ciliary epithelial cells: Induction of CYP1B1 expression by TCDD / M.Volotinen, J.Mäenpää, E.Kankuri [et al.] // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, – 2009. 50, – p.3099-3105. doi: 10.1167/iovs.08-2790.
18. Kupfer, C., Kaiser-Kupfer M.I. New hypothesis of developmental anomalies of the anterior chamber associated with glaucoma // *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.*, – 1978. 98, – p.213-215.

19. Libby, R.T. Modification of ocular defects in mouse developmental glaucoma models by tyrosinase Science / R.T.Libby, R.S.Smith, O.V.Savinova [et al.] // 2003299(5612), – p.1578-1581.
20. van Dorp, D.B. Oculocutaneous albinism and anterior chambre cleavage malformations. Not a coincidence / D.B.van Dorp, J.W.Delleman, D.H.Loewer-Sieger // Clin. Genet., – 1984. 26(05), – p.440-444.
21. Wang, S.L. Evaluating correlation between the ocular biometry and genetic variants of MYOC and ABCA1 with primary angleclosure glaucoma in a cohort from northern China / S.L.Wang, S.Y.Piao, M.Y.Xu [et al.] // Int. J. Ophthalmol., – 2019. 12, – p.1317-1322. doi: 10.18240/ijjo.2019.08.13.
22. Иванова М. Генетическая диагностика глаукомы в России.
23. Siggs, O.M. Prevalence of FOXC1 variants in individuals with a suspected diagnosis of primary congenital glaucoma / O.M.Siggs, E.Souzeau, F.Pasutto [et al.] // JAMA Ophthalmol., – 2019. 137, – p.348-355. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.5646.
24. Vithana, E.N. Collagen-related genes influence the glaucoma risk factor, central corneal thickness / E.N.Vithana, T.Aung, C.C.Khor [et al.] // Hum. Mol. Genet., – 2011. 20, – p.649-658. doi: 10.1093/hmg/ddq511.
25. Dimasi, D.P. Novel quantitative trait loci for central corneal thickness identified by candidate gene analysis of osteogenesis imperfecta genes / D.P.Dimasi, J.Y.Chen, A.W.Hewitt [et al.] // Hum Genet., – 2010. 127, – p.33-44. doi: 10.1007/s00439-009-0729-3.
26. Liang, X. miR-421 promotes apoptosis and suppresses metastasis of osteosarcoma cells via targeting LTBP2 / X.Liang, L.Zhang, Q.Ji [et al.] // J. Cell. Biochem., – 2019. 120, – p.10978-10987. doi: 10.1002/jcb.28144.
27. Narooie-Nejad, M. Loss of function mutations in the gene encoding latent transforming growth factor beta binding protein 2, LTBP2, cause primary congenital glaucoma / M.Narooie-Nejad, S.H.Paylakhi, S.Shojaee [et al.] // Hum. Mol. Genet., – 2009. 18, – p.3969-3977. doi: 10.1093/hmg/ddp338.
28. Ali, M. Null mutations in LTBP2 cause primary congenital glaucoma / M.Ali, M.McKibbin, A.Booth [et al.] // Am. J. Hum. Genet., – 2009. 84, – p.664-671. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.03.017.
29. Morlino, S. LTBP2-related 'Marfan-like' phenotype in two Roma/Gypsy subjects with the LTBP2 homozygous p.R299X variant / S.Morlino, V.Alesi, F.Cali [et al.] // Am. J. Med. Genet. A., – 2019. 179, – p.104-112. doi: 10.1002/ajmg.a.10.
30. Challa, P. Juvenile bilateral lens dislocation and glaucoma associated with a novel mutation in the fibrillin 1 gene / P.Challa, M.A.Hauser, C.C.Luna [et al.] // Mol. Vis., – 2006. 12, – p.1009-1115.
31. Yang, Y. Candidate gene analysis identifies mutations in CYP1B1 and LTBP2 in Indian families with primary congenital glaucoma / Y.Yang, L.Zhang, S.Li [et al.] // Genet. Test Mol. Biomarkers, – 2017. 21, – p.252-258. doi: 10.1089/gtmb.2016.0203.
32. Micheal, S. Identification of novel variants in LTBP2 and PXDNU sing whole-exome sequencing in developmental and congenital glaucoma / S.Micheal, S.N.Siddiqui, S.N.Zafar [et al.] // PLoS One, – 2016. 11, – p.0159259) doi: 10.1371/journal.pone.0159259.
33. Krishnakumar, K. Schlemm's canal is a unique vessel with a combination of blood vascular and lymphatic phenotypes that forms by a novel developmental process / K.Krishnakumar, R.Margaret, J.K.Marchant [et al.] // PLoS Biol., – 2014. 12, – p.1001912 doi: 10.1371/journal.pbio.1001912.

34. Aspelund, A. The Schlemm's canal is a VEGF-C/VEGFR-3-responsive lymphatic-like vessel / A.Asapelund, T.Tammela, S.Antila [et al.] // *J. Clin. Invest.*, – 2014. 124, – p.3975-3986. doi: 10.1172/JCI75395.
35. Saharinen, P. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway / P.Saharinen, L.Eklund, K.Alitalo // *Nat. Rev. Drug. Dis.*, – 2017. 16, – p.635-661. doi: 10.1038/nrd.2016.278.
36. Partanen, J. A novel endothelial cell surface receptor tyrosine kinase with extracellular epidermal growth factor homology domains / J.Partanen, E.Armstrong, T.P.Mäkelä [et al.] // *Mol. Cell. Biol.*, – 1992. 12, – p.1698-1707. doi: 10.1128/mcb.12.4.1698.
37. Limaye, N. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations / N.Limaye, V.Wouters, M.Uebelhoer [et al.] // *Nat. Genet.*, – 2009. 41, – p.118-124. doi: 10.1038/ng.272.
38. Suri, C. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis / C.Suri, P.F.Jones, S.Patan [et al.] // *Cell.*, – 1996. 87, – p.1171-1180. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81813-9.
39. Thomson, B.R. A lymphatic defect causes ocular hypertension and glaucoma in mice / B.R.Thomson, S.Heinen, M.Jeansson [et al.] // *J. Clin. Invest.*, – 2014. 124, – p.4320-4324. doi: 10.1172/JCI77162.
40. Thomson, B.R. Angiopoietin-1 is required for Schlemm's canal development in mice and humans / B.R.Thomson, T.Souma, S.W.Tompson [et al.] // *J. Clin. Invest.*, – 2017. 127, – p.4421-4436. doi: 10.1172/JCI95545.
41. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=THBS1>
42. Murphy-Ullrich, J.E. Thrombospondin 1 and its diverse roles as a regulator of extracellular matrix in fibrotic disease // *J. Histochem Cytochem.*, – 2019. 67(9), – p.683-699.
43. Acott, T.S. Normal and glaucomatous outflow regulation // *Prog. Retin. Eye Res.*, – 2021. 82, – p.100897.
44. Flugel-Koch, C. Thrombospondin-1 in the trabecular meshwork: localization in normal and glaucomatous eyes, and induction by TGF-beta1 and dexamethasone in vitro // *Exp. Eye Res.*, – 2004. 79(5), – p.649-663.
45. Murphy-Ullrich, J.E., Downs J.C. The thrombospondin1-TGF-β pathway and glaucoma // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, – 2015. 31(7), – p.371-375.
46. Fu, H. Thrombospondin 1 missense alleles induce extracellular matrix protein aggregation and TM dysfunction in congenital glaucoma / H.Fu, O.M.Siggs, L.SW.Knight [et al.] // *J. Clin. Invest.*, – 2022. 132(23), – p.156967. doi: 10.1172/JCI156967.
47. R. Rand, A. Shields *Textbook Of Glaucoma*. 7th Edition.

Müəllif münəqişələrin olmamasını təsdiqləyir.

Korrespondensiya üçün:

Ağayeva Pərvin Zabit qızı, Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin “Uşaqlarda gözün patologiyası” şöbəsində kiçik elmi işçi

Email: pervin.guluzadeh@gmail.com