

DERLEME REVIEW

Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri ve Genetik

Risk Factors and Genetics in Wet-Form (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration

Ebru Nevin ÇETİN *, Gökhan Ozan ÇETİN **

* Doçent Doktor, Pamukkale Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

** Yardımcı doçent Doktor, Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli

Geliş Tarihi/Received: 24.05.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 14.06.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ebru Nevin ÇETİN / Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 20070 Kınıklı / Denizli

Tel./Phone: +90 258 444 0728 E-posta/E-mail: cetin.ebru@gmail.com

ÖZET

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) hem genetik hem de çevresel risk faktörlerine sahip olan kompleks bir hastalıktır. Epigenetik faktörler de YBMD patogeneğinde rol oynamaktadır. Mevcut genetik bilgi, geliştirilmiş risk değerlendirmesi ve genetik varyantların teşhisi için olanak sağlamaktadır. YBMD ile ilişkili en çok çalışılan genler, kompleman faktörü H (CFH) ve yaşa bağlı makulopati duyarlılığı 2 (ARMS2) 'dir. YBMD'de genetiğin rolünün daha iyi anlaşılması, gelecekte kişiselleştirilmiş tedavinin yolunu açabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik, farmakogenetik, genetik, risk faktörleri, yaşa bağlı makula dejenerasyonu.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a complex disease, with both genetic and environmental risk factors. Epigenetic factors also seem to play a role in the pathogenesis of AMD. Current genetic knowledge has brought opportunities for improved risk assessment and diagnosis of genetic variants. Complement factor H (CFH) and age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) are the most studied genes associated with AMD. A better understanding of the role of genetics in AMD may lead to personalized treatment in future.

Key Words: Age-related macular degeneration, epigenetics, genetics, pharmacogenetics, risk factors.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), makula bölgesinde fotoreseptör ve retina pigment epitelinde progresif dejenerasyonla karakterize multifaktöryel dejeneratif bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde geriatrik popülasyonda en sık görülen görme kaybı nedenidir. Yaş arttıkça YBMD oranı da artmakta, 65 yaş üstünde etkilenme oranı %10 iken, 75 yaş üstünde bu oran %25'in üstüne çıkmaktadır.^[1,2]

Bugüne dek YBMD ile ilişkilendirilmiş olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu derlemede, YBMD ile ilişkili oküler ve non-oküler risk faktörleri, özellikle son meta-analiz çalışmaları dikkate alınarak genel hatlarıyla özetlenmiş, genetik/epigenetik faktörler ve bu faktörlerin YBMD hastalarının güncel takibine yansması daha detaylı olarak ele alınmıştır.

YBMD'DE RİSK FAKTÖRLERİ

YBMD'de risk faktörlerinin saptanması, hastalık açısından yüksek riskli kişilerin tanımlanmasına olanak sağlayacaktır. Böylece bu kişilerde değiştirilebilir faktörlerin ve yaşam şeklinin düzenlenmesi ile hastalık bulgularının başlamasının/

progresyonun engellenmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir. Literatürde birçok risk faktörü tanımlanmıştır ancak bu faktörlerin gücü çalışmalar arasında farklılık gösterebilmektedir.^[3-8]

YBMD'de Oküler ve Sistemik Risk Faktörleri

Genetik

- Kompleman faktör H polimorfizmi
- ARMS2/HTRA1
- fibulin 5
- MMP9
- VEGF
- TLR4

Demografik

- Yaş (ileri yaş)
- Cinsiyet (kadın cinsiyet)
- Irk/etnik köken (beyaz ırk)
- Vücut kitle indeksi (artmış)

Nutrisyonel

- Yağlar (hayvansal/bitkisel)
- Balık (koruyucu)
- Lutein/zeaksantin (koruyucu)
- Antioksidan (koruyucu)

Yaşam tarzı

- Sigara

Medikal

- Kardiyovasküler risk faktörleri (Ateroskleroz, hiperkolesterolemi, hipertansiyon vs.)

- Serebrovasküler hastalık öyküsü

- Diyabet

Çevresel

- Güneş maruziyeti
- Kimyasal maruziyeti

Oküler faktörler

- Katarakt
- Katarakt cerrahisi
- İris rengi (koyu renk koruyucu)
- Sferik ekivalan
- Pterijum
- Diğer göz tutulumu

Ailede YBMD öyküsü

İleri evre YBMD hastalarında daha önce tanımlanmış olan klinik risk faktörlerini değerlendiren ve 24 çalışmayı içeren bir meta-analiz çalışmasında, ileri yaş, sigara kullanımı, geçirilmiş katarakt cerrahisi ve aile öyküsü ileri evre YBMD açısından yüksek riskli olarak bulunmuştur. Yüksek vücut kitle indeksi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, yüksek plazma fibrinojen orta düzeyde risk faktörleri olarak saptanmıştır. Cinsiyet, etnisite, diyabet, iris rengi, serebrovasküler hastalık, lipid profil bozukluğu ise düşük riskli faktörler olarak değerlendirilmiştir.^[5]

Son zamanlarda YBMD ile ilişkili olarak tanımlanmış gelecekteki risk faktörlerin dışında, YBMD ile intestinal mikrobiyom değişikliklikleri arasındaki ilişkiye de dikkat çekilmektedir. Güncel bir çalışmada YBMD hastalarının intestinal mikrobiomunda belli suşlarda artış olduğu (Anaerotruncus, Oscillibacter, Ruminococcus torques ve Eubacterium ventriosum); L-alanin fermentasyonu, glutamat degradasyonu ve arjinin biyosentez yollarıyla ilişkili genlerde indüklenme, yağ asidi elongasyon yolağıyla ilişkili genlerde ise azalma olduğu bildirilmiştir. Mikrobiyom değişikliklerinin daha iyi anlaşılması ile yeni tedavi seçenekleri geliştirilebileceği ileri sürülmüştür.^[8]

Tüm risk faktörleri genel olarak değerlendirildiğinde ileri yaş ve genetik yapı en önemli risk faktörleri olarak izlenmektedir. Sigara içimi de en önemli çevresel faktör olarak ortaya çıkmaktadır.^[6,7]

YBMD VE GENETİK FAKTÖRLER

YBMD'de genetik faktörler birçok araştırmaya konu olmuştur. Genetik predispozisyonun tanımlanması, predispoze kişiler için olası koruyucu önlemler geliştirilmesi, hastalıkla ilgili progresyon faktörlerinin saptanması ve en ideal tedavinin seçimi açısından YBMD'nun genetik profilini çözmek önem arz etmektedir. Son yıllarda özellikle genetik varyasyonların, YBMD risk, progresyon ve tedaviye yanıt ile ilişkisi araştırılmaktadır. Çok sayıda genetik lokus tanımlanması, YBMD patogenezinde yer alan farklı biyolojik yolları işaret etmiştir. Bunlar içerisinde kompleman yolu, lipid, oksidatif stres, anjiyogenezis sinyalizasyonu, ekstraselüler/kollajen matriks yolları sayılabilmektedir.^[2,9]

Tanımlanan bazı risk varyantlarının, kardiyovasküler hasta-

lıklar, lipid metabolizması hastalıkları, otoimmün ve nörolojik hastalıklar ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler de YBMD'nin multifaktöriyel bir hastalık olduğunu ve diğer bazı hastalıklar ile ortak patogenezi paylaştığı düşüncesini desteklemektedir.^[10]

İlk bağlantı analizi çalışmaları, küçük ailelerde yapılmış ve 1q25-q31, 9p13, 9p24, 10q26,15q21 ve 17q25 gibi çeşitli kromozom bölgelerinde çok sayıda genetik lokus tanımlanmıştır.^[11-14] Sonraki dönemde yapılan tüm genom ilişkilendirme çalışmaları (GWAS-Genome-wide association studies) ve aday ilişkilendirme çalışmaları YBMD risk lokuslarının belirlenmesine önemli katkılarda bulunmuştur. Bu araştırmalar sonucunda YBMD ile ilişkili, CFH, CI, C3, TIMP3, VEGFA, APOE, HTRA1, LOC387715/ARMS2 genleri tanımlanmıştır.^[15-30] Onsekiz merkezden Avrupa ve Asya kökenli 17.000'den fazla YBMD olgusu ve 60.000 kontrolü kapsayan bir meta-analiz çalışmasında yukarıdakilere ek olarak, COL8A/FILIP1L, IER3/DDR1, SLC16A8, TGFB1, RAD51B, ADAMTS9 ve B3GALT1'den oluşan 7 yeni genetik lokus tanımlanmıştır.^[31]

Tüm çalışmalar ışığında YBMD ile ilgili 2 majör yatkınlık geni CFH ve ARMS2 genleridir. CFH Y402H varyasyonu, wild-type'a göre YBMD riskinde heterozigot durumda 4,6 kat, homozigot durumda ise 7,4 kat artışa neden olurken; ARMS2 A69S varyasyonu için bu risk artışı her iki durum için wild-type'a göre, sırasıyla 2,7 ve 8,2 kattır.^[17,32] CFH Y402H ve LOC387715 A69S varyasyonlarının her ikisinin de homozigot bir arada bulunduğu kişilerde YBMD riski wild-type'a göre 50 kat artmıştır.^[33]

Yakın zamanda yapılmış, 16.144 hasta ve 17.832 kontrolün değerlendirildiği tüm genom ilişkilendirme çalışmasında YBMD ile ilişkili 52 bağımsız varyasyon tanımlanmıştır. Neovasküler ve kuru tip YBMD genellikle benzer baskın genetik özellikler gösterse de neovasküler YBMD'na spesifik genetik ilişki MMP9'a yakın bir genetik lokusta tanımlanmıştır. Aynı çalışmada CFH, CFI ve TIMP3'teki çok nadir görülen varyasyonlar nedeniyle bu genlerin YBMD ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^[34] Çinli hastalarda neovasküler ile YBMD ilişkisini araştıran bir çalışmada ise MMP9 gen varyantı ile YBMD arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.^[35]

Neovasküler YBMD'de neovasküler lezyonun çapı ile genetik ilişkinin araştırıldığı 1146 Japon hastanın yer aldığı bir çalışmada, MMP20 ve ARMS2/HTRA1 genlerinin KNV boyutunu etkilediği sonucuna varılmıştır.^[36] Yakın zamanda 2343 Çinli ve Japon hastayı içeren bir başka çalışmada, ANGPT2 geni ile neovasküler YBMD ve polipoidal koroidal vaskülopati arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.^[37] Genetik yapıya göre çevresel faktörlerin etkisinin güçlenebildiği izlenmiştir. Özellikle nitrik oksit sentaz 2A (NOS2A) varyasyonu durumunda sigara ile YBMD ilişkisi güçlenmektedir.^[38] Hormon replasman tedavisi de kadınlarda YBMD ile ters ilişkilidir ve ARMS2 varyantlarında bu ters ilişkinin daha güçlü olduğu bildirilmiştir.^[39]

YBMD VE EPİGENETİK FAKTÖRLER

Son çalışmalarda YBMD'de genetik ve çevresel faktörler dışında epigenetik faktörlerin de rol oynadığı gösterilmiştir. Epigenetik faktörler, genin sekansında değişiklik yapmaksızın fonksiyonunda değişiklik yapan faktörlerdir.^[40] Epigenetik mekanizmalar içerisinde DNA metilasyonu, histon modifikasyo-

nu, kromatin yeniden şekillenmesi ve kodlamayan RNA ile gen sessizleştirilmesi sayılabilmektedir.^[41,42]

DNA metilasyonunun, YBMD'de anti-oksidan gen ekspresyonunu engellediği ileri sürülmüştür.^[42,43] Yine DNA metilasyonu ve histon modifikasyonunun, inflamasyon ve angiogenezi etkileyerek YBMD patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.^[42] MicroRNA'lar (miRNA) 19-24 nukleotidden oluşan kısa, kodlamayan RNA'lardır. Hücrel stresin dengelenmesinde önemli görevleri vardır.^[44] miRNA'ların inflamasyon, apoptozis, angienezis ve fagositoz regülasyonunda rol oynadıkları düşünülmektedir.^[42] miRNA lar hedef genlerinin ekspresyonunu inhibe ederek etki ederler.^[44]

Hem deneysel YBMD modellerinde, hem de YBMD bulunan insanlarda miRNA disregülasyonu gösterilmiştir. Bu konuda dikkati çeken değişiklikler miR-146a, miR-17, miR-125b, and miR-155'i kapsamaktadır. Deneysel çalışmalarda bu miRNA'ların seviyesi değiştiğinde, YBMD ile ilişkili hasarda azalma gösterilmiştir. Bu nedenle, YBMD tanı ve tedavisinde olası bir seçenek olarak miRNA'ların yeri araştırılmaktadır.^[44]

YBMD ve miRNA çalışmalarına bakıldığında sonuçlar arasında farklılıklar görülmektedir. miR-424-5p'nin geç evre neovasküler YBMD de down regüle olduğunu, jeografik atrofi ve kontrol grubu arasında fark olmadığı, neovasküler YBMD düzeyinin jeografik atrofiye göre anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir.^[45] Bir başka çalışmada ise miR-424-5p'nin NV ve GA hastalarında kontrollere göre daha yüksek düzeyde eksprese edildiği bulunmuştur.^[46] Her iki çalışmada ortak nokta, miR-424-5p düzeyinin, jeografik atrofide neovasküler YBMD'na göre yüksek olmasıdır.

Deneysel çalışmalar da göz önüne alındığında YBMD ile ilişkisi en çok desteklenmiş olan miRNA, miR-146a'dır. YBMD retinaları ve RPE hücrelerinde yapılan çalışmalarda, vitre hemorajisi ve retinada, her iki YBMD tipinde de miR-146a'nın up-regüle olduğu gösterilmiştir.^[47-48] Çok sayıda araştırma miR146a'nın astrogliya ve mikrogliya gibi insan hücrelerinde stres durumunda ekspresyonunun arttığını ve sonuç olarak CFH down-regülasyonuna neden olduğunu göstermiştir.^[49] CFH doğal immün ve inflamatuvar yanıtı baskılayıcı ana unsurdur. Ayrıca YBMD gelişiminde önemli role sahiptir. miR146a up-regülasyonunun zararlı etkilerinin olduğu ve YBMD gelişimini kolaylaştırdığı öne sürülmüştür.^[50] Bazı çalışmalarda ise, miR146a'nın interlökin-1 reseptörü ile ilişkili kinaz-1 (IRAK1) ve TNF reseptörü ile ilişkili faktör-6 (TRAF6) ile etkileşime girerek ya da direkt olarak IL-6'yı down-regüle ederek yukarıda bahsedilenin tam tersi etki gösterdiği iddia edilmektedir.^[51,52] Sonuç olarak miR-146a, proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın etkisini düzenleyerek neovasküler YBMD'de inflamasyona karşı koruyucu bir etkiye sahip olabilir. Ancak tüm bu bilgiler ışığında miR-146a'nın YBMD'deki rolü tam olarak anlaşılamadığından terapötik bir amaçla kullanımı şimdilik söz konusu değildir. Yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada miRNA'lar (miR-4513, pre-miR-122/miR-3591 ve pre-miR-3135b) ve bağlanma bölgelerindeki varyasyonların da YBMD yatkınlığı açısından risk faktörü olarak bulunmuştur.^[53]

TEDAVİYE YANIT VE GENETİK

Genetik varyansın, YBMD gelişimi risk hesaplaması dışında, tedaviye yanıtı/yanıtsızlığı değerlendirmede de önemi olduğu

düşünülmektedir. Genetik varyansın tedaviye yanıtı olan etkinin değerlendirilmesi farmakogenetik olarak adlandırılmaktadır. Anti-VEGF ajanlara verilen yanıtlardaki değişkenliğin, genetik varyans ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir ancak bu sonuçlar geniş popülasyon çalışmaları tarafından desteklenmemiştir.^[54-61]

CATT çalışmasında CFH, ARMS2, HTRA1, ve kompleman faktör 3 (C3); endotelial PAS domain- containing protein 1 (EPAS1); ve VEGFA ve VEGF reseptör 2 ile anatomik ve görsel sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.^[54-56]

IVAN çalışmasında, bevasizumab ve ranibizumab tedavisi alan neovasküler YBMD hastalarında total retinal kalınlık ve CFH, HTRA1/ ARMS2, EPAS1, ve frizzled class receptor 4 (FZD4) varyantları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. CATT ve IVAN çalışma verileri incelendiğinde görme keskinliğindeki değişiklik ile iki adet VEGFR2 SNP'i (rs4576072 ve rs6828477) arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir.^[57-58]

Kuru tip YBMD hastalarında da vitamin takviyesine olan yanıtın genetik altyapı ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. AREDS çalışmasında kategori 3 ve 4'teki (orta-ağır YBMD) hastaları içeren bir retrospektif subgrup analizinde, CFH ve ARMS2 genotipi ve AREDS formülü (Beta-karoten, vitamin E, vitamin C ve çinko) ile alınan klinik yanıt ilişkisi değerlendirildiğinde, tüm hastaların formülden fayda gördüğü, CFH risk alleli bulunmayan kişilerin, bulunanlara göre daha çok fayda gördüğü, ARMS2 ile anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır.^[62] Kategori 3 hastalarını içeren bir başka çalışmada, CF ve ARMS2 genotipi ve AREDS formülünde yer alan ajanlara yanıt 4 farklı subgrupta (anti-oksidanlar, çinko, anti-oksidanlar ve çinko, hiçbirisi) incelenmiştir. Çalışma sonucunda hastaların %49'unda anti-oksidanlar ve çinko alanlarda, diğer gruplara göre daha olumsuz görsel sonuç elde edildiği kaydedilmiştir. Hastalarda CHF ve ARMS2 genotip durumuna göre farklı nutrisyonel destek verilmesinin daha faydalı olabileceği önerilmiştir.^[63] Öte yandan, AREDS araştırmacıları tarafından, CFH ve ARMS2 genotipleri ile nutrisyonel destekle ilişkili progresyon oranları arasında bir ilişki saptanmamış ve AREDS formülünün tüm genetik subgruplarında en iyi nutrisyonel seçenek olduğu sonucuna varılmıştır.^[64]

Sonuç olarak, YBMD için, hedefe yönelik moleküler tedaviler ve genotiple ilişkili özgün tedavi yanıtı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

YBMD VE GENETİK TESTLER

Yeni nesil DNA dizileme teknolojilerindeki son gelişmeler, nadir görülen varyasyonların uygun maliyetle sistematik olarak tanımlanmasını sağlamıştır. Bu yöntemler arasında tüm ekzom, genom ve hedeflenmiş yeniden dizileme yöntemleri sayılabilir. Yeni nesil yöntemler sayesinde YBMD dahil olmak üzere birçok hastalıkta nadir varyasyonlar da saptanabilmektedir. Öte yandan YBMD genetik ve çevresel risk faktörleri içeren kompleks bir hastalıktır. Birçok farklı genetik risk faktörü içerdiği, tipik bir genetik geçiş paterni olmadığı için, monogenik hastalıklardaki yaklaşım, (örneğin aile ağacı çıkartılması) burada geçerli olmamaktadır. Benzer şekilde monogenik hastalıklarda son derece anlamlı olan mutasyon taraması ve gen tedavisinin, kompleks genetik hastalıklardaki yeri tartışmalıdır.^[65]

Nadir varyasyonlar son derece az sayıdaki hastada saptanabildiğinden, bazen de belli etnik gruplarda ya da coğrafi bölgelerde sınırlı olduğundan, bu tür genetik araştırmalarda mümkün olduğunca çok hasta ve kontrolü kapsayacak şekilde örnek büyüklüğü elde edilmeye çalışılmalıdır. Ayrıca çalışmalarda anlamlı çıkmış genetik bir ilişkiyi yorumlarken son derece dikkatli olmak, çalışma popülasyonu, klinik bulguları, metodolojik farkları da göz önünde bulundurmak gereklidir. Sonuçların farklı popülasyonlarda da doğrulanması, güvenilirliğini arttıracaktır.^[2,65]

YBMD'de CFH ve ARMS2 genlerinin önemi gösterilmiştir ancak spesifite ve sensitivite sorunları nedeniyle tanısal değeri düşüktür. YBMD yatkınlığı üzerine küçük etkisi olan farklı genler de mevcuttur. Bu nedenle tek bir gen etkisi üzerinden YBMD risk olasılığı hesaplamak doğru görünmemektedir. Tüm risk allellerinin kombinasyonuna dayanarak risk hesaplaması daha uygun yol olacaktır ancak bunun için her bir lokus için tam bir risk skorlaması gerekmektedir. Elbette sigara ve diyet gibi genetik dışı (çevresel) faktörlerin de risk hesaplamasına dahil edilmesi önemlidir. Risk skorunun doğru hesaplanması çok önemlidir çünkü hatalı olarak yüksek hesaplandığında, kişiyi hastalık baskısı altına sokmak, gereğinden sık muayeneye sebep olmak gibi sakıncalara yol açabilecektir. Hatalı olarak düşük hesaplandığında ise kişinin gereken tıbbi izlemi alması aksayabilecektir.

Günümüzde, elde edilen genetik bilgiler çerçevesinde YBMD gelişimi ve progresyonu ile ilgili risk skoru hesaplama sistemleri geliştirilmiştir.^[67-68] Tanımlanmış olan 34 risk varyantının değerlendirilmesi ile genetik risk skoru hesaplanmış, bu verilere demografik ve çevresel risk faktörlerinin, AREDS verilerinin de eklenmesiyle YBMD progresyonu açısından bir risk hesap modeli oluşturulmuştur.^[67]

Genetik testlerin kullanılabilirliğini test etmek için bir model geliştirilmiştir.^[69] Bu modelde testler 4 ayrı kategoride değerlendirilmektedir. Bunlar spesifite/sensitivite, klinik validite (testin klinik fenotipi tahmin etme gücü), klinik kullanılabilirlik (utility, testin klinik sonuçları düzeltmeye olan katkısı) ve son olarak etik/yasal/sosyal etkileri kapsamaktadır. Çeşitli genetik testlerin kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olan ACCE modeli ile genetik testler değerlendirildiğinde testlerin spesifite, sensitivitesi ve klinik validitesi iyi olsa bile, bu bilginin klinik açıdan kullanılabilirliği tartışmalıdır. Etik açıdan bakıldığında, özellikle testin, arada bir yanlışlen olmaksızın, direkt hasta tarafından talep edilerek yapılması sakıncalı görülmektedir. Amerikan Oftalmoloji Akademisi, kompleks genetik hastalıklarda genetik test önermemekte, testin hekim değil hastalar tarafından talep edilerek yapılmasından da (direct-to-consumer genetic testing) kaçınılması gerektiğini bildirmektedir.^[70] Mevcut bilgiler ışığında, YBMD ile ilişkili genetik testlerin daha çok araştırmaya yönelik olduğu, klinik amaçlı kullanıma uygun olmadığı görülmektedir.^[71]

SONUÇ

YBMD ile ilişkili genetik faktörlerin anlaşılmasının çeşitli klinik yansımaları olacağı öngörülmektedir. Bunlardan ilki YBMD açısından riskli hasta grubunun tanımlanmasıdır. YBMD açısından risk altındaki kişiler, sigara kullanımının bırakılması ve balık ve sebze tüketiminin artırılması gibi YBMD

ile ilişkili olduğu gösterilen çevresel faktörleri düzenleyerek yaşam tarzlarına, olası riski azaltacak şekilde yön verebilirler. Progresyonla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve klinik izlemin ve tedavinin progresyon riskine göre düzenlenme durumu beklenen bir başka sonuçtur. Genetik faktörlerin tedaviye olan yanıt ile ilişkisi daha derinden anlaşıldığında ise, yeni tedavi stratejileri gelişimi ve alt gruplara özel tedavi yaklaşımı planlanması mümkün olabilecektir. Sonuç olarak, bu konuda çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır ve mevcut bilgiler ışığında, YBMD'de genetik test şu an için günlük klinik yaklaşıma katkı sağlamaktan ziyade, araştırmalara yön veren bir araç olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1-Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697-704.
- 2-Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. *Clin Genet*. 2013;84(2):160-6.
- 3-Thapa R, Bajimaya S, Paudyal G, Khanal S, Tan S, Thapa SS et al. Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in Nepal: the Bhaktapur Retina Study. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:963-972.
- 4-Krasnik V, Stefanickova J, Popov I, Valaskova J, Saxena S, Kruzliak P. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Slovakia and Associated Risk Factors: A Mobile Clinic-Based Cross-Sectional Epidemiological Survey. *Semin Ophthalmol*. 2017 May 19:1-6.
- 5-Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010;10:31.
- 6-Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2001 Mar;20(2):227-53.
- 7-Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697-704.
- 8-Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC, Keller I, Berger LE, Leichtle AB, Largiadèr CR et al. Association of the Intestinal Microbiome with the Development of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Sci Rep*. 2017;7:40826.
- 9- Gorin MB. Genetic insights into age-related macular degeneration: controversies addressing risk, causality, and therapeutics. *Mol Aspects Med*. 2012;33(4):467-86.
- 10- Grassmann F, Kiel C, Zimmermann ME, Gorski M, Grassmann V, Stark K; International AMD Genomics Consortium (IAMGDC)., Heid IM, Weber BH. Genetic pleiotropy between age-related macular degeneration and 16 complex diseases and traits. *Genome Med*. 2017; 9(1):29.
- 11-Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, Mah TS, Schmidt S, Postel EA et al. Age-related maculopathy: a genome-wide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions. *Am J Hum Genet*. 2004;75(2):174-89.
- 12-Iyengar SK, Song D, Klein BE, Klein R, Schick JH, Humphrey J et al. Dissection of genome-wide-scan data in extended families reveals a major locus and oligogenic susceptibility for age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*. 2004;74(1):20-39.
- 13-Klein ML, Schultz DW, Edwards A, Matise TC, Rust K, Berselli CB et al. Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(8):1082-8.
- 14-Abecasis GR, Yashar BM, Zhao Y, Ghiasvand NM, Zareparsis S, Branham KE et al. Age-related macular degeneration: a high-resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease. *Am J Hum Genet*. 2004;74(3):482-94.
- 15-Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005; 308(5720): 421-4.
- 16-Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005; 308(5720): 419-21.
- 17-Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C et al. Comp-

lement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385-9.

18-Triebwasser MP, Roberson ED, Yu Y, Schramm EC, Wagner EK, Raychaudhuri S et al. Rare Variants in the Functional Domains of Complement Factor H Are Associated With Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6873-8.

19- Hughes AE, Meng W, Bridgett S, Bradley DT. Rare CFH mutations and early-onset age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(3):e247-8.

20-Fagerness JA, Maller JB, Neale BM, Reynolds RC, Daly MJ, Seddon JM. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1):100-4.

21- Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, Neale BM, Daly MJ, Seddon JM. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2007;39(10):1200-1.

22-Ardeljan D, Meyerle CB, Agron E, Wang JJ, Mitchell P, Chew EY et al. Influence of TIMP3/SYN3 polymorphisms on the phenotypic presentation of age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(10):1152-7.

23-Yu Y, Bhangale TR, Fagerness J, Ripke S, Thorleifsson G, Tan PL et al. Common variants near FRK/COL10A1 and VEGFA are associated with advanced age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2011;20(18):3699-709.

24-McKay GJ, Patterson CC, Chakravarthy U, Dasari S, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Evidence of association of APOE with age-related macular degeneration: a pooled analysis of 15 studies. *Hum Mutat*. 2011;32(12):1407-16.

25- Sun E, Lim A, Liu X, Snellings T, Wang N, Liu N. Apolipoprotein E gene and age-related macular degeneration in a Chinese population. *Mol Vis*. 2011;17:997-1002.

26- Tang NP, Zhou B, Wang B, Yu RB. HTRA1 promoter polymorphism and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2009;19(10):740-5.

27-Micklisch S, Lin Y, Jacob S, Karlstetter M, Dannhausen K, Dasari P et al. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):4. doi:

28-Grassmann F, Heid IM, Weber BH; International AMD Genomics Consortium (IAMGDC). Recombinant Haplotypes Narrow the ARMS2/HTRA1 Association Signal for Age-Related Macular Degeneration. *Genetics*. 2017;205(2):919-924.

29-Jabbarpoor Bonyadi MH, Yaseri M, Bonyadi M, Soheilian M, Karimi S. Association of Combined Complement Factor H Y402H and ARMS/LOC387715 A69S Polymorphisms with Age-related Macular Degeneration: A Meta-analysis. *Curr Eye Res*. 2016;41(12):1519-1525.

30-Karkhane R, Ahmadraji A, Riazi Esfahani M, Roohipour R, Alami Harandi Z, Lashay A et al. Complement factor H and LOC387715/ARMS2/HTRA1 variant's frequencies and phenotypic associations in neovascular age-related macular degeneration, a pilot study. *J Curr Ophthalmol*. 2016;28(1):32-6.

31-Fritsche LG, Chen W, Schu M, Yaspan BL, Yu Y, Thorleifsson G et al. AMD Gene Consortium.. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2013;45(4):433-9. 439e1-2.

32- Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*. 2005;14(21):3227-36.

33-Schaumburg DA, Hankinson SE, Guo Q, Rimm E, Hunter DJ. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(1):55-62.

34-Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*. 2016;48(2):134-43.

35-Zeng R, Zhang X, Wu K, Su Y, Wen F. MMP9 gene polymorphism is not associated with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration in a Chinese Han population. *Ophthalmic Genet*. 2014;35(4):235-40.

36-Akagi-Kurashige Y, Yamashiro K, Gotoh N, Miyake M, Morooka S, Yoshikawa M et al.; Nagahama Cohort Research Group.. MMP20 and ARMS2/HTRA1 Are Associated with Neovascular Lesion Size in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(11):2295-2302.e2.

37-Ma L, Brelen ME, Tsujikawa M, Chen H, Chu WK, Lai TY et al. Identification of ANGPT2 as a New Gene for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the Chinese and Japanese

Populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(2):1076-1083.

38-Ayala-Haedo JA, Gallins PJ, Whitehead PL, Schwartz SG, Kovach JL, Postel EA et al. Analysis of single nucleotide polymorphisms in the NOS2A gene and interaction with smoking in age-related macular degeneration. *Ann Hum Genet*. 2010;74(3):195-201.

39-Edwards DR, Gallins P, Polk M, Ayala-Haedo J, Schwartz SG, Kovach JL et al. Inverse association of female hormone replacement therapy with age-related macular degeneration and interactions with ARMS2 polymorphisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(4):1873-9.

40-Hjelmeland LM. Dark matters in AMD genetics: epigenetics and stochasticity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1622-31.

41-Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends Genet*. 2011;27(3):116-25.

42-Gemenetzi M, Lotery AJ. The role of epigenetics in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2014;28(12):1407-17.

43-Hunter A, Spechler PA, Cwanger A, Song Y, Zhang Z, Ying GS et al. DNA methylation is associated with altered gene expression in AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2089-105.

44-Berber P, Grassmann F, Kiel C, Weber BH. An Eye on Age-Related Macular Degeneration: The Role of MicroRNAs in Disease Pathology. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(1):31-43.

45-Grassmann F, Schoenberger PG, Brandl C, Schick T, Hasler D, Meister G et al. A circulating microRNA profile is associated with late-stage neovascular age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2014;9(9):e107461.

46-Szemraj M, Bielecka-Kowalska A, Oszejka K, Krajewska M, Goś R, Jurowski P et al. Serum MicroRNAs as Potential Biomarkers of AMD. *Med Sci Monit*. 2015;21:2734-42.

47-Bhattacharjee S, Zhao Y, Dua P, Rogaev EI, Lukiw WJ. microRNA-34a-Mediated Down-Regulation of the Microglial-Enriched Triggering Receptor and Phagocytosis-Sensor TREM2 in Age-Related Macular Degeneration. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150211.

48-Ménard C, Rezende FA, Miloudi K, Wilson A, Tetreault N, Hardy P et al. MicroRNA signatures in vitreous humour and plasma of patients with exudative AMD. *Oncotarget*. 2016;7(15):19171-84.

49-Pogue AI, Li YY, Cui JG, Zhao Y, Kruck TP, Percy ME et al. Characterization of an NF-kappaB-regulated, miRNA-146a-mediated down-regulation of complement factor H (CFH) in metal-sulfate-stressed human brain cells. *J Inorg Biochem*. 2009;103(11):1591-5.

50-Lukiw WJ, Surjadyapta B, Dua P, Alexandrov PN. Common micro RNAs (miRNAs) target complement factor H (CFH) regulation in Alzheimer's disease (AD) and in age-related macular degeneration (AMD). *Int J Biochem Mol Biol*. 2012;3(1):105-16.

51-Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(33):12481-6.

52-Iyer A, Zurolo E, Prabowo A, Fluiter K, Spliet WG, van Rijen PC et al. MicroRNA-146a: a key regulator of astrocyte-mediated inflammatory response. *PLoS One*. 2012;7(9):e44789.

53-Ghanbari M, Erkeland SJ, Xu L, Colijn JM, Franco OH, Dehghan A et al. Genetic variants in microRNAs and their binding sites within gene 3'UTRs associate with susceptibility to age-related macular degeneration. *Hum Mutat*. 2017 Apr 10. doi: 10.1002/humu.23226. [Epub ahead of print] PubMed

54-Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, Sturgill-Short GM, Huang J, Callanan DG et al. Comparison of AMD Treatments Trials Research Group.. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*. 2013;120(3):593-9.

55-Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, Huang J, Maguire MG, Martin DF; CATT Research Group.. Endothelial PAS domain-containing protein 1 (EPAS1) gene polymorphisms and response to anti-VEGF therapy in the comparison of AMD treatments trials (CATT). *Ophthalmology*. 2014;121(8):1663-4.e1.

56-Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, Sturgill-Short GM, Huang J, Maguire MG et al; Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group.. VEGFA and VEGFR2 gene polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy: comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(5):521-7.

57-Hagstrom SA, Ying GS, Maguire MG, Martin DF; CATT Research Group, Gibson J, Lotery A, Chakravarthy U; IVAN Study Investigators. VEGFR2 Gene Polymorphisms and Response to Anti-Vascular Endothelial

Growth Factor Therapy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1563-8.

58- Lotery AJ, Gibson J, Cree AJ, Downes SM, Harding SP, Rogers CA et al.; Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Patients with Age-Related Choroidal Neovascularisation (IVAN) Study Group. Pharmacogenetic associations with vascular endothelial growth factor inhibition in participants with neovascular age-related macular degeneration in the IVAN Study. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2637-43.

59- Abedi F, Wickremasinghe S, Richardson AJ, Makalic E, Schmidt DF, Sandhu SS et al. Variants in the VEGFA gene and treatment outcome after anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):115-21.

60- Park UC, Shin JY, McCarthy LC, Kim SJ, Park JH, Chung H et al. Pharmacogenetic associations with long-term response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular AMD patients. *Mol Vis*. 2014;20:1680-94.

61- Hu Z, Xie P, Ding Y, Yuan D, Liu Q. Association between variants A69S in ARMS2 gene and response to treatment of exudative AMD: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(5):593-8.

62- Klein ML, Francis PJ, Rosner B, Reynolds R, Hamon SC, Schultz DW, et al. CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115(6):1019-25.

63- Awh CC, Lane AM, Hawken S, Zanke B, Kim IK. CFH and ARMS2 genetic polymorphisms predict response to antioxidants and zinc in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2317-23.

64- Chew EY, Klein ML, Clemons TE, Agrón E, Abecasis GR. Genetic testing in persons with age-related macular degeneration and the use of the AREDS supplements: to test or not to test? *Ophthalmology*. 2015;122(1):212-5.

65- Schwartz SG, Hampton BM, Kovach JL, Brantley MA Jr. Genetics and age-related macular degeneration: a practical review for the clinician. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1229-35.

66- Spencer KL, Olson LM, Schnetz-Boutaud N, Gallins P, Agarwal A, Iannaccone A et al. Using genetic variation and environmental risk factor data to identify individuals at high risk for age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2011;6(3):e17784.

67- Ding Y, Liu Y, Yan Q, Fritsche LG, Cook RJ, Clemons T et al. Bivariate Analysis of Age-Related Macular Degeneration Progression Using Genetic Risk Scores. *Genetics*. 2017;206(1):119-133.

68- Shan Y, Tromp G, Kuivaniemi H, Smelser DT, Verma SS, Ritchie MD et al. Genetic risk models: Influence of model size on risk estimates and precision. *Genet Epidemiol*. 2017;41(4):282-296.

69- Burke W, Atkins D, Gwinn M, Guttmacher A, Haddow J, Lau J, et al. Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public. *Am J Epidemiol*. 2002;156(4):311-8.

70- Stone EM, Aldave AJ, Drack AV, Maccumber MW, Sheffield VC, Traboulsi E et al. Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases: report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2408-10.

71- Schwartz SG, Brantley MA, Kovach JL, Grzybowski A. Hot Topics in Pharmacogenetics of Age-Related Macular Degeneration. *Curr Pharm Des*. 2017;23(4):547-550.



Doç. Dr. Ebru Nevin ÇETİN

1999 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2004 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları AD'da ihtisasını tamamlayarak Göz Hastalıkları Uzmanı oldu. 2008 yılında Pamukkale Üniversitesinde öğretim üyesi olarak görev yapmaya başladı. 2011-2012 yılları arasında Saint Louis Üniversitesinde "Vitreoretinal Research Fellow" olarak bulundu. 2014 yılında Doçentlik, 2015 yılında FEBO, 2016 yılında FICO ünvanlarını aldı. Retina, uvea ve nörooftalmoloji konularında çalışmalarını sürdüren Dr. Çetin halen Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları AD'nda görev yapmaktadır.