



AZIENDA OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA SENESE



Santa Maria alle Scotte

D.A.I. Servizi
U.O.C. Genetica Medica

Programma formativo promosso dalla Regione Toscana



**La consulenza genetica e i test
genetici nella pratica clinica**

Indicazioni, percorsi e interpretazioni

Siena, 24 settembre 2009

GLAUCOMA

**Ilaria Longo
Genetica Medica AOUS**

Il glaucoma è un tratto complesso dal punto di vista genetico

Eterogeneità di locus

(mutazioni in loci diversi possono causare la stessa malattia)

Ereditarietà poligenica

(sono necessarie mutazioni in più geni per causare la malattia)

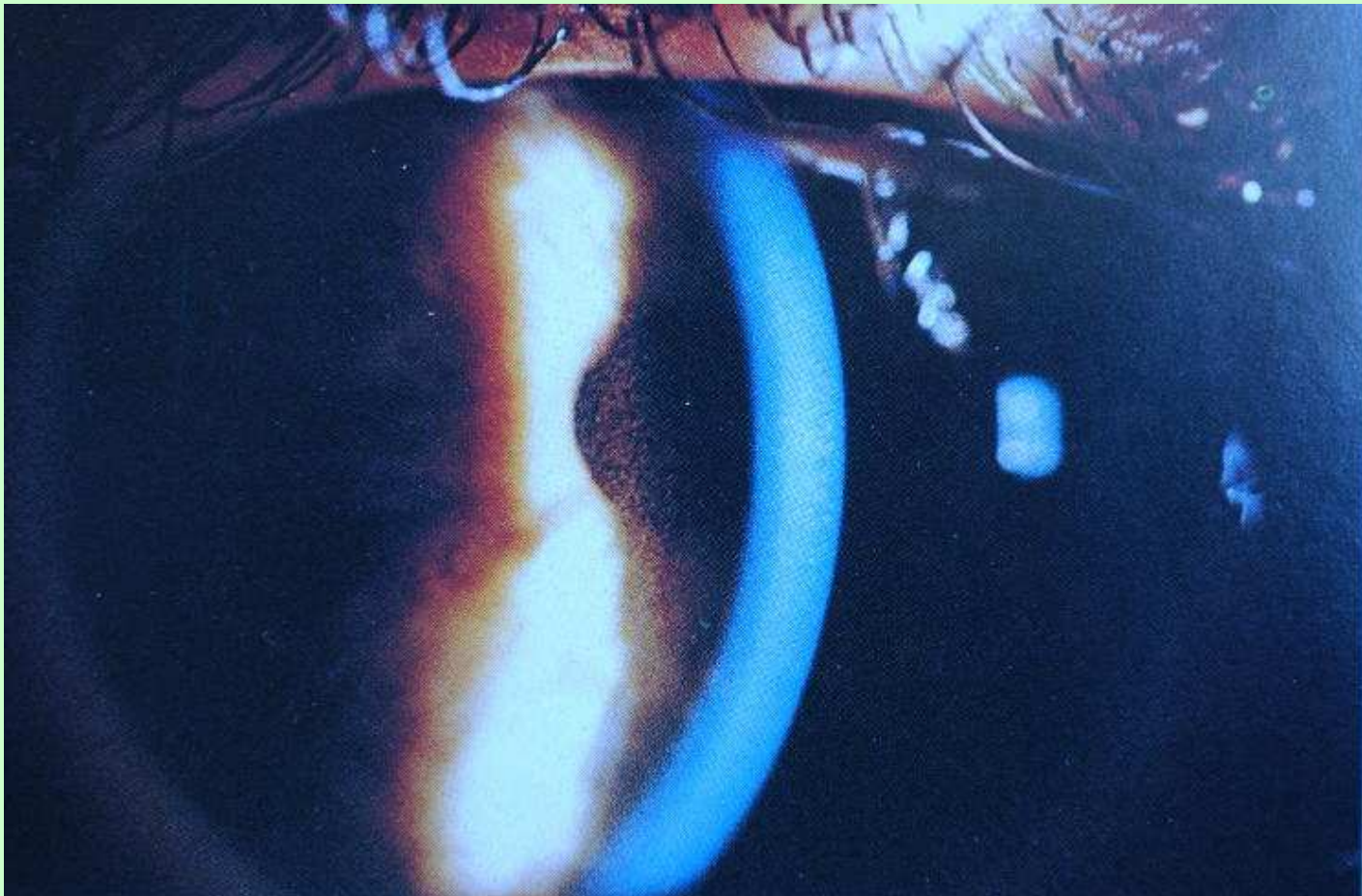
Penetranza incompleta

(non tutti i portatori della mutazione manifestano la malattia)

1) **Forme Multifattoriali**

2) **AD (adulto)**

3) **AR (congenite)**



PRIMARY CONGENITAL GLAUCOMA = PCG

Lo sviluppo del segmento anteriore dell'occhio e la via metabolica dell'AqH sono compromessi

Autosomico recessivo

40% dei casi hanno mutazioni in CYP1B1

CYP1B1 codifica per una proteina della famiglia del Citocromo P450

NUOVO GENE

LTBP2

(latent transforming growth factor beta binding protein 2)

Almeno un altro locus è stato mappato

LTBP2

Espresso nel tappeto trabecolare e nei plessi ciliari

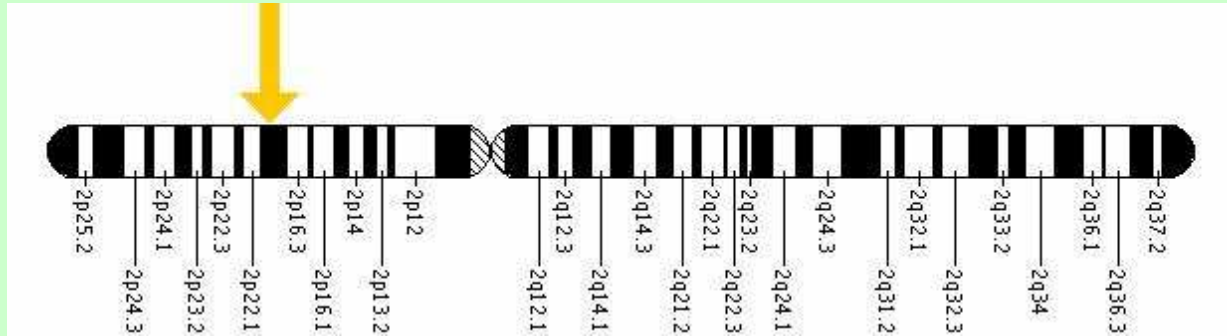
Identificate mutazioni che danno loss of function

Ali M. et al *Am. J. Hum. Genet.* 2009

Mehrnaz N. et al *Hum. Mol. Genet.* 2009

Sembra coinvolto nella riparazione dei tessuti
nell'adesione cellulare

CR.2

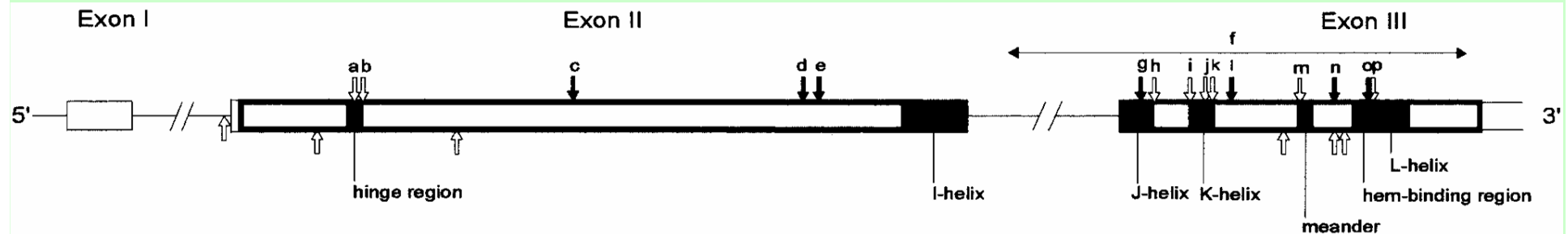


Il prodotto di CYP1B1 è coinvolto nella via metabolica del 17Bestradiolo

Ipotesi

Alterazioni nel metabolismo degli estrogeni potrebbero essere alla base dei difetti oculari associati a questo gene

Gene CYP1B1 responsabile del 40% dei casi di PCG



Le mutazioni identificate (più di 60) sono localizzate in domini altamente conservati necessari per la funzione della proteina

PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA = POAG

1) Elevata pressione
intraoculare (HTG)

21mmHg

2) Normale pressione
intraoculare(NTG)

POAG

35 aa

JOAG = giovanile

Loci genetici riportati per POAG

Chromosomal location	Locus name	Gene identified	Original study
1q21–q31	<i>GLC1A</i>	<i>MYOC</i>	[19]
2p14	–	–	[20]
2p16.3–p15	<i>GLC1H</i>	–	www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature
2cen–q13	<i>GLC1B</i>	–	[21]
2q33–q34	–	–	[22]
3p21–p22	–	–	[23]
3q21–q24	<i>GLC1C</i>	–	[24]
5q22.1	<i>GLC1G</i>	<i>WDR36</i>	[25]
7q35–q36	<i>GLC1F</i>	–	[26]
8q23	<i>GLC1D</i>	–	[27]
9q22	<i>GLC1J</i>	–	[28]
10p12–p13	–	–	[22]
10p15–p14	<i>GLC1E</i>	<i>OPTN</i>	[29]
14q11	–	–	[20]
14q21–q22	–	–	[20]
15q11–q13	<i>GLC1I</i>	–	[30]
17p13	–	–	[20]
17q25	–	–	[20]
19q12–q14	–	–	[20]
20p12	<i>GLC1K</i>	–	[28]

< 10 percent

GENE MYOC associato al locus GLC1A

precedentemente noto come

TIGR (trabecular meshwork-inducible glucocorticoid response gene)

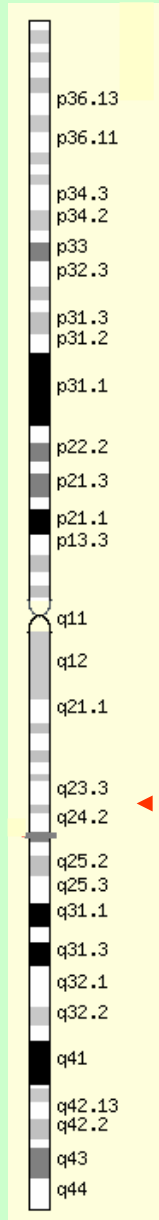
identificato nel 1997 da Stone et al. Science

Associato anche ad

INSORGENZA GIOVANILE (JOAG)

Il glaucoma associato a **MYOC** ha modalità di trasmissione **AUTOSOMICA DOMINANTE**

CR.1



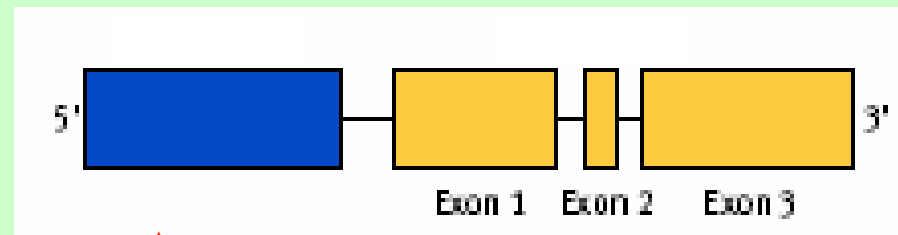
Il gene *MYOC* è responsabile del 2-4% di glaucoma primario ad angolo aperto

MYOCILIN (*MYOC*)

Il meccanismo patogenetico non è legato a perdita di funzione ma all'accumulo aggregati insolubili di proteina mutata a livello intracellulare ostacolando deflusso di AqH attraverso il tappeto trabecolare

Polimorfismo *MYOC.mt1*

riportata da Colomb et al. Clin Genet 2001



Polimorfismo *MYOC.mt1*

POLIMORFISMO: variazione presente nella popolazione che avviene con frequenza relativamente alta, generalmente più dell'1%

L'incidenza del polimorfismo MYOC.mt1 non è più elevata nei pazienti con POAG rispetto alla popolazione generale

Ma pazienti con POAG ed il polimorfismo MYOC.mt1, hanno una maggiore perdita del campo visivo ed una maggior resistenza al trattamento farmacologico

L'indagine di MYOC.mt1 non è rilevante per il rischio di sviluppare POAG ma per la prognosi della patologia stessa

Disponibile un test commerciale: Ocu-Gene (InSite Vision, Inc., Alameda, CA)

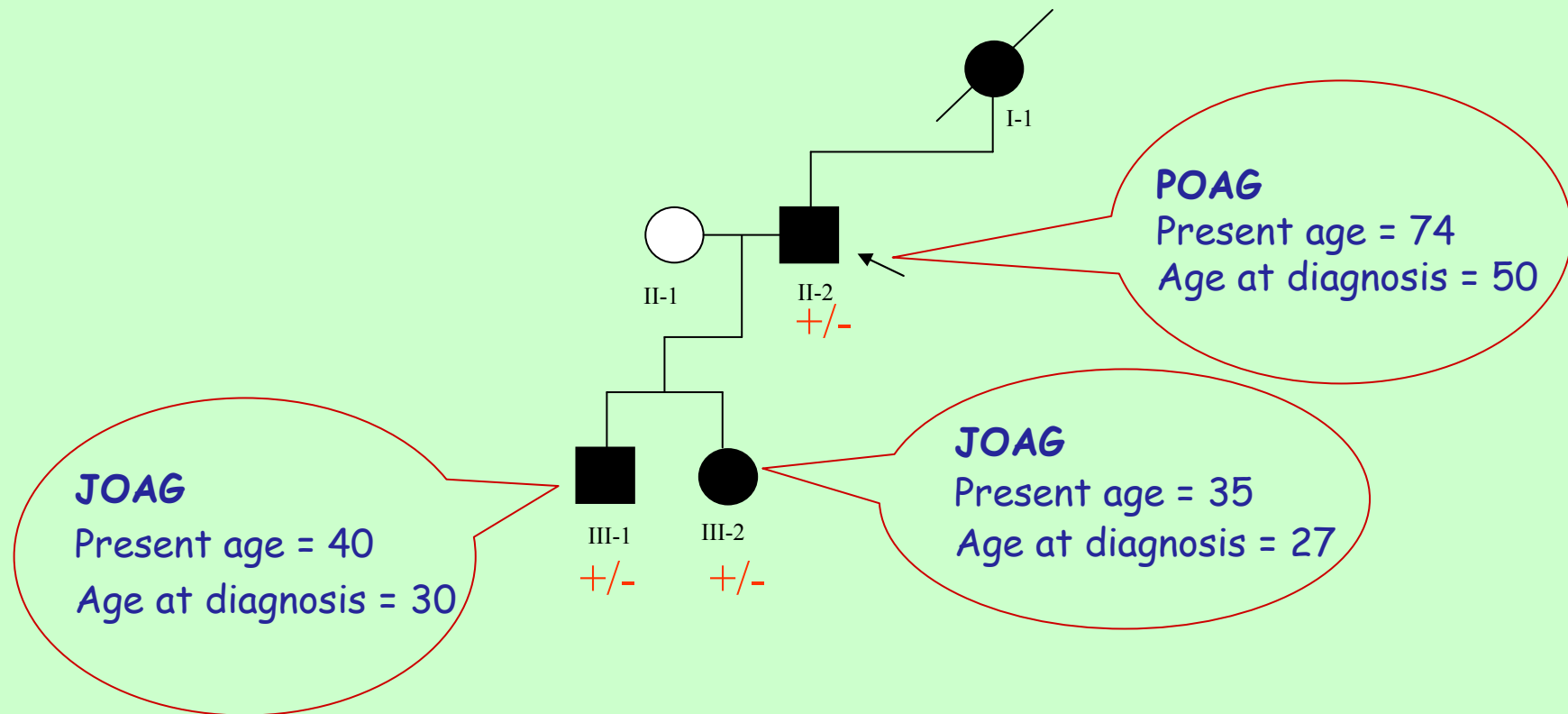
Abbiamo analizzato 26 pazienti con POAG

Per il gene MYOC

- Tutti avevano storia familiare positiva per glaucoma
- La clinica dei pazienti e dei 210 parenti era stata accuratamente valutata

IDENTIFICATE DUE MUTAZIONI IN 2 FAMIGLIE

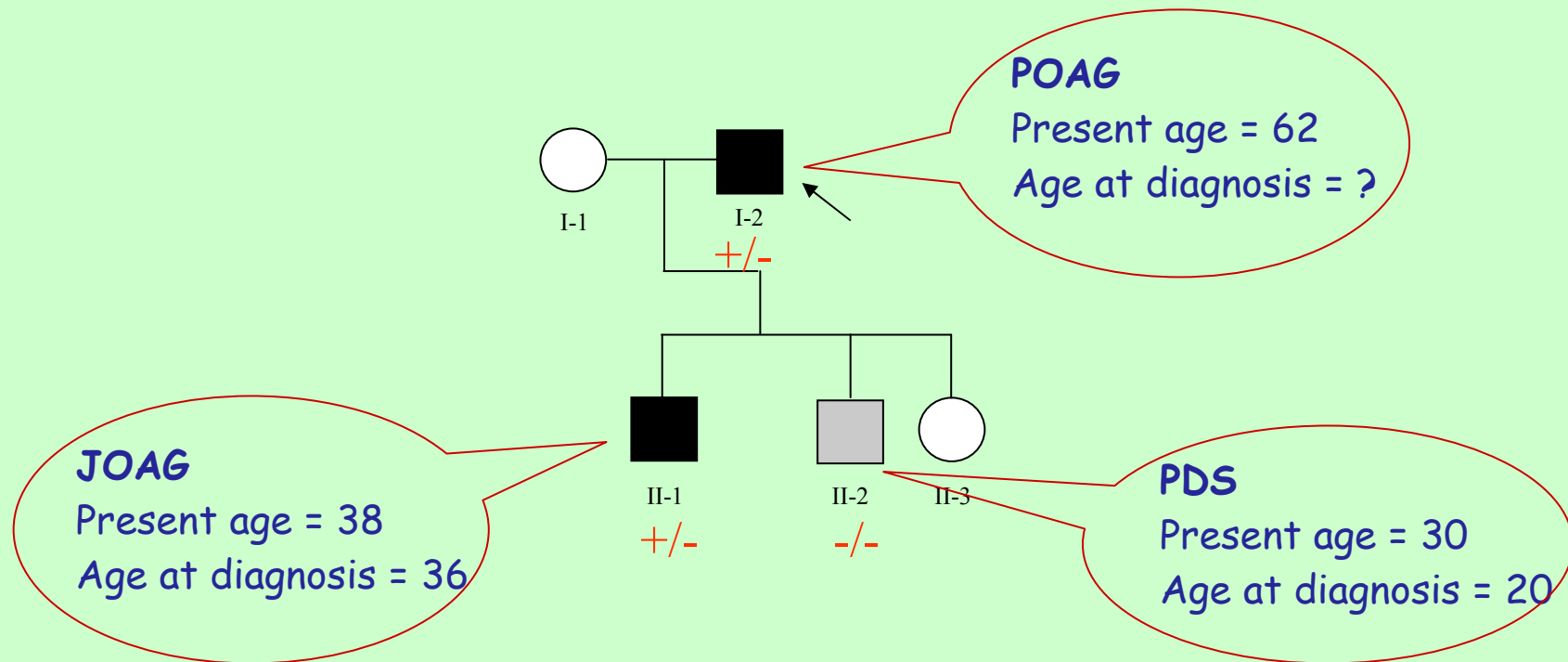
Famiglia 1: mutazione p.K423E



+ = allele mutato

- = allele normale

Famiglia 2: mutazione p.C25R

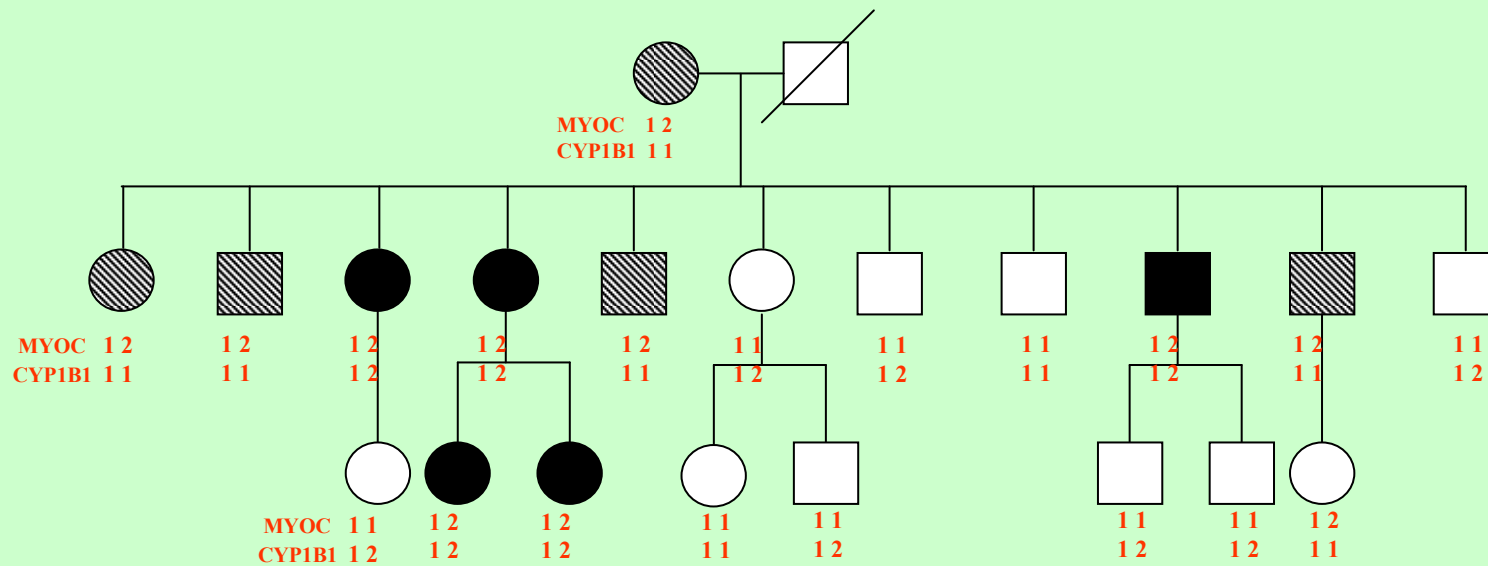


+ = allele mutato

- = allele normale

EREDITARIETA' DIGENICA

Famiglia riportata da Vincent et al Am.J. Hum. Genet. 2002




Per il gene MYOC: 1= allele normale 2= mutazione Gly399Val


Per il gene CYP1B1: 1= allele normale 2= mutazione Arg368His

▨ = affetti da POAG

■ = affetti da JOAG

□ = non affetti, condizione non nota

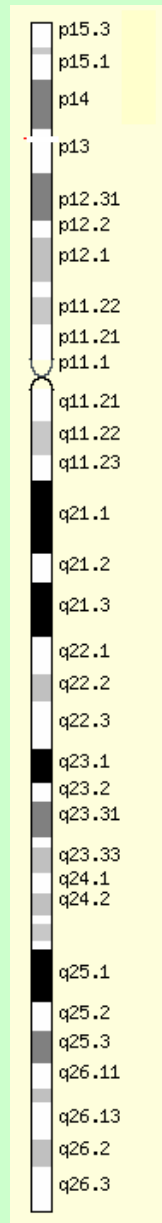
L'età media d' insorgenza del glaucoma nei portatori della mutazione Gly399Val nel gene MYOC è di 51 anni simbolo 

L'età d'insorgenza si abbassa a 27 nei portatori della mutazione Gly399Val nel gene MYOC e della mutazione Arg368His nel gene CYP1B1 simbolo 

Questo suggerisce l'interazione del gene MYOC con altri geni

GENE OPTN associato al locus GLC1E

identificato nel 2002 da Rezaie et al. Science



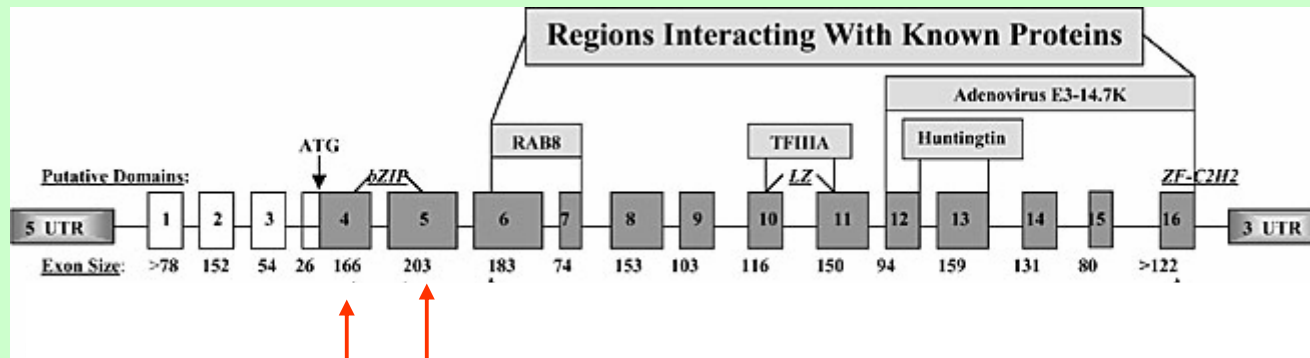
ASSOCIATO a **GLAUCOMA NORMOTENSIVO (NTG)**

Ad oggi: la mutazione più comune riportata è *Glu50Lys*
il polimorfismo più comune riportato è *Met98Lys*

Si ipotizza che *OPTN* svolga una funzione di neuroprotezione del nervo ottico attraverso la via del $TNF\alpha$

Il gene OPTN è responsabile del 16,7% dei casi di NTG

2002; Rezaie et al. Science



Glu50Lys
mutazione

Met98Lys
polimorfismo

M98K potrebbe avere un effetto "modificatore" sul fenotipo del glaucoma

Melki et al. J. Med.Genet 2003

Il polimorfismo M98K potrebbe aumentare la sensibilità delle cellule gangliari a fattori di rischio per il glaucoma

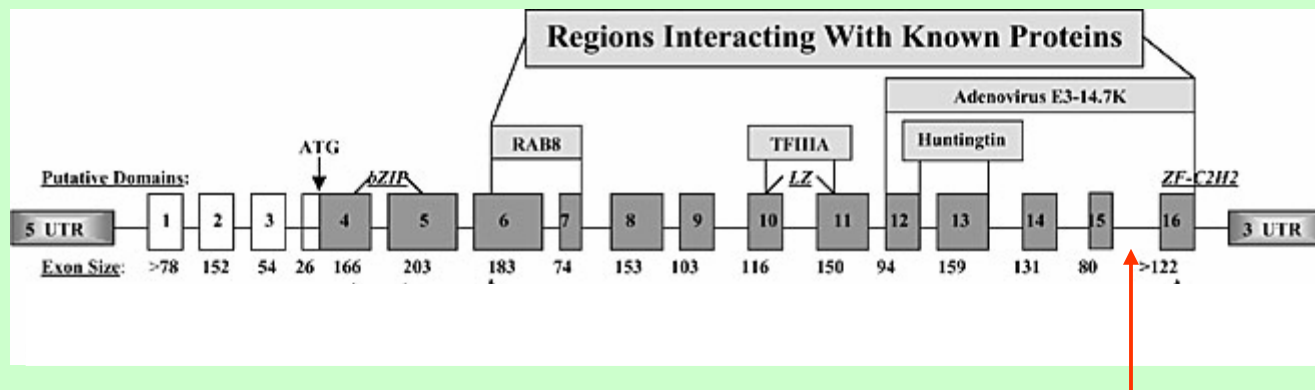
QUINDI

In presenza del polimorfismo M98K potrebbe bastare una minore IOP per danneggiare il nervo ottico

Per il gene OPTN abbiamo analizzato

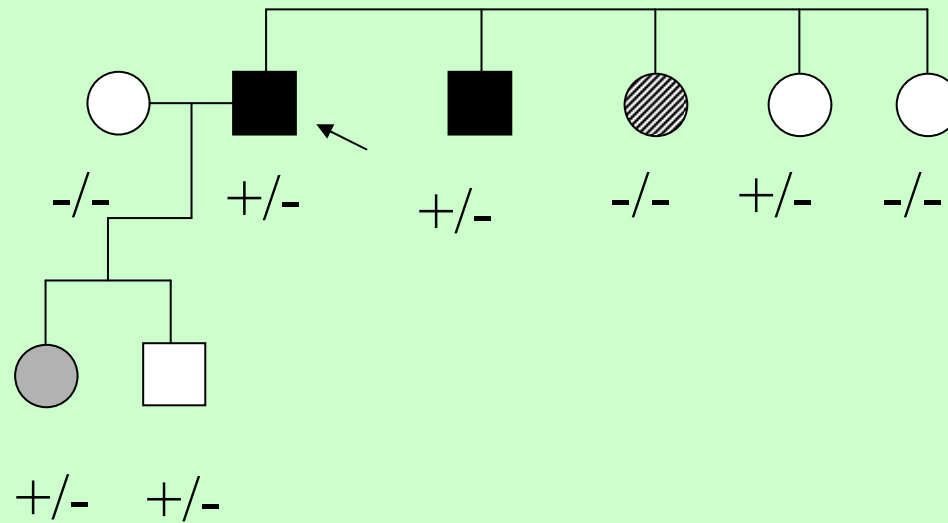
- 18 casi sporadici
- 35 probandi da 35 casi familiari, tre di questi avevano NTG

Individuata una nuova mutazione -12C>A IVS 15



-12C>A IVS15

Segregazione nella famiglia



■ = POAG

□ = Sano

■ (grey) = JOAG

▨ (hatched) = Ipertensione Oculare

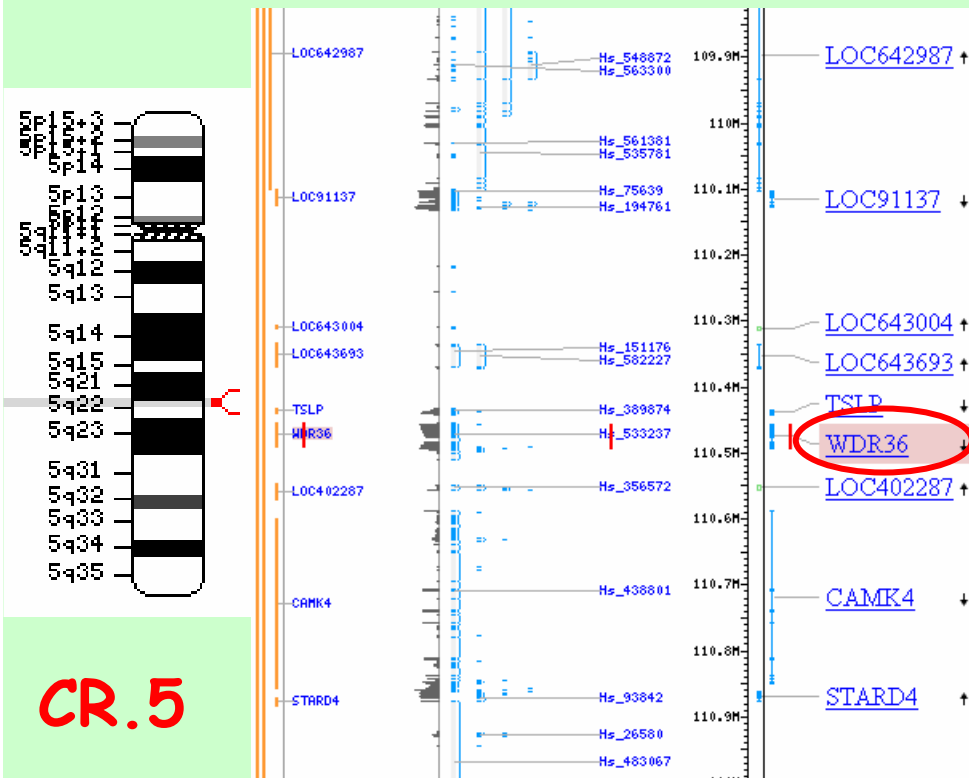
+ = allele mutato

- = allele normale

gene WDR36 e POAG

Monemi S. et al, Hum Mol Genet 2005

Locus GLC1G



? Funzione?
Sembra coinvolto
nell'attivazione delle cellule T

5q22.1

Analisi mutazionale WDR36

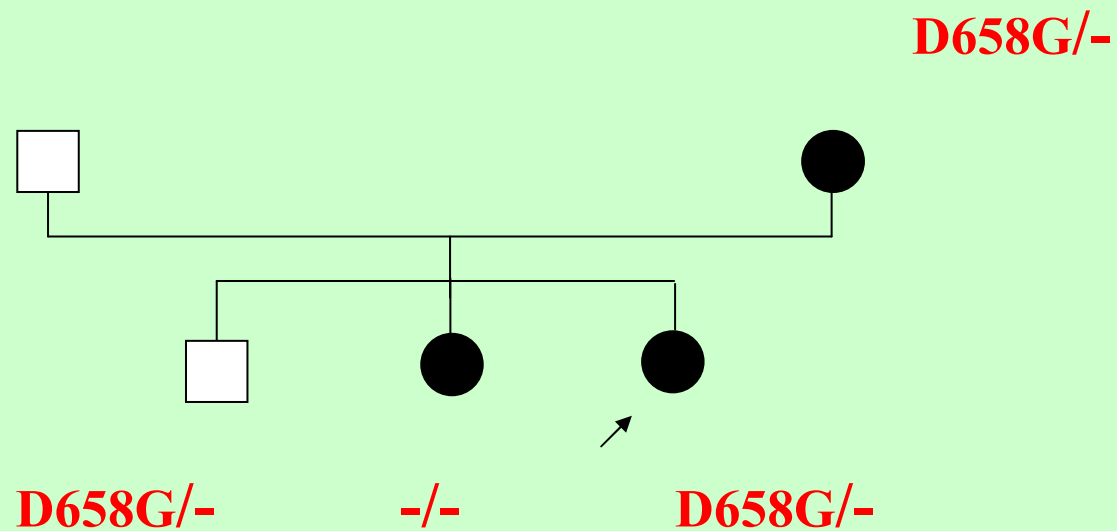
Due pazienti POAG eterozigoti per polimorfismi mai descritti in letteratura

Identificata una mutazione già riportata come patogenetica (Monemi S. et al), in un paziente POAG

c.1973A>G, p.D658G

ma

Analisi mutazionale WDR36



La mutazione non segrega con la malattia !!!!!

NUOVO GENE del POAG
NTF4 (Neurofilina 4)
Sett.2009

Please cite this article in press as: Pasutto et al., Heterozygous *NTF4* Mutations Impairing Neurotrophin-4 Signaling in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma, *The American Journal of Human Genetics* (2009), doi:10.1016/j.ajhg.2009.08.016

ARTICLE

Heterozygous *NTF4* Mutations Impairing
Neurotrophin-4 Signaling in Patients
with Primary Open-Angle Glaucoma

Francesca Pasutto,¹ Tomoya Matsumoto,⁵ Christian Y. Mardin,² Heinrich Sticht,³
Johann H. Brandstätter,⁴ Karin Michels-Rautenstrauss,¹ Nicole Weisschuh,⁶ Eugen Gramer,⁷
Wishal D. Ramdas,^{8,9} Leonieke M.E. van Koolwijk,⁸ Caroline C.W. Klaver,^{8,9} Johannes R. Vingerling,^{8,9}
Bernhard H.F. Weber,¹⁰ Friedrich E. Kruse,² Bernd Rautenstrauss,^{1,11} Yves-Alain Barde,⁵
and André Reis^{1,*}

CONCLUSIONI

1: *MYOC* è responsabile di una piccola parte di famiglie con POAG

2: *OPTN* è un gene minore

3: *WDR36* probabilmente non è un gene del glaucoma

**4: Il principale gene responsabile del POAG
è ancora sconosciuto**

CONCLUSIONI

INFINE

Il test genetico può avere una grande rilevanza

DIAGNOSI PRESINTOMATICA

i parenti possono così avere un trattamento precoce

PROGNOSI

Per una migliore gestione delle terapie

Nomenclatura da HUGO Genome Database (Human Genome Organization)

<http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/>

GLC

Geni del Glaucoma

Ad esempio:

GLC1

GLC2

GLC3

Geni del Glaucoma ad Angolo Aperto

Geni del Glaucoma ad Angolo Chiuso

Geni del Glaucoma Congenito

Ad esempio:

GLC1A

GLC1B, C, D, etc

GLC1E

GLC3A

Geni del POAG e del JOAG

...Vari tipi di Glaucoma

Geni del Glaucoma Pigmentario

Tipico Glaucoma Congenito

Mutations in the Myocilin Gene in Families With Primary Open-angle Glaucoma and Juvenile Open-angle Glaucoma

Mirella Bruttini, MS; Ilaria Longo, MS; Paolo Frezzotti, MD; Rossella Ciappetta, MD; Alessandro Randazzo, MD; Nicola Orzalesi, MD; Elena Fumagalli, MD; Aldo Caporossi, MD; Renato Frezzotti, MD; Alessandra Renieri, MD, PhD

Arch Ophthalmol 2003 Jul;121(7):1034-8.

Francesca Ariani
Ilaria Longo
Paolo Frezzotti
Chiara Pescucci
Francesca Mari
Aldo Caporossi
Renato Frezzotti
Alessandra Renieri

**Optineurin gene is not involved in the common
high-tension form of primary open-angle
glaucoma**

LOCI MAPPED FOR GLAUCOMA OR OCULAR DISEASES ASSOCIATED WITH SECONDARY GLAUCOMA

ACQUIRED GLAUCOMA

Locus	Location	Disorder	Onset	Gene / protein
GLC1 A	1q23-q24	POAG or JOAG	5-45	[TGC] MYOC / myocilin
GLC1 B	2q1-13	Late onset-moderate POAG	> 40	
GLC1 C	3q21-q24	Late onset POAG	> 40	
GLC1 D	8q23	Moderate POAG	> 30-40	
GLC1 E	10p15-p14	NTG	$\mu=44 \pm \sigma 12$	OPTN / optineurin
GLC1 F	7q35-q36 18q11-q21	PDS Pigment Dispersion Syndrome	18-37	
---	2p16 (?) mitochondrial (?)	PEX Pseudoexfoliation Syndrome		

CONGENITAL GLAUCOMA

GLC3 A	2pter-qter, 2p21	Congenital glaucoma	< 3	CYP11B1
GLC3 B	1p36	Congenital glaucoma	< 3	
RIEG 1	4q25-q27	Rieger syndrome, type I		RIEG 1
RIEG 2	13q14	Rieger syndrome, type II		(RIEG 2)
IGDA	6p25	Axenfeld-Rieger anomaly		FKHL7
AN2	11p13	Aniridia		PAX6

LOCI associati a glaucoma ad angolo aperto

GLC1A	1q23-q24	POAG, JOAG
GLC1B	2q1-q13	POAG moderato e ad insorgenza tardiva
GLC1C	3q21-q24	POAG ad insorgenza tardiva
GLC1D	8q23	POAG moderato
GLC1E	10p14-p15	NTG
GLC1F	7q35-q36	PDS

GLC=glaucoma 1=angolo aperto A/F=loci