

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Genetik

Age-Related Macular Degeneration and Genetic

Ümit Übeyt İNAN¹

Derleme

Editorial Review

ÖZ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş ülkelerde ciddi görme kaybının en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Kompleks genetik geçişe sahip olduğu en iyi belirlenmiş hastalıklardan birisidir. Çok sayıda genetik ve çevresel faktörler patogeneizde rol oynamaktadır. Bir çok farklı biyolojik yolağın ve ilgili gen polimorfizmlerinin etiolojide sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Yaşa bağlı makula dejenerasyonundan sorumlu genetik risk faktörlerini ortaya çıkarmak için çok sayıda kromozomal lokasyon çalışılmıştır. YBMD ile ilişkili olduğu en az bir çalışmada ortaya konmuş olan genetik varyantların çoğu daha sonraki çalışmalarda teyit edilmemiştir. Bununla birlikte son yıllarda kompleman sistemi ile ilgili ve kromozom 10q26 yakınında yerleşmiş tek nükleotid polimorfizmlerin YBMD'na duyarlılıkta güçlü predispozisyon oluşturdukları belirlenmiştir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonundaki yeni genetik gelişmeler, patogenezin daha iyi anlaşılması yanında daha iyi bir sınıflama, erken tanı veya daha iyi tedavi seçeneklerinin gelişmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, genetik.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) remains the largest single cause of severe visual impairment in developed countries. It is one of the best characterized complex trait diseases. Multiple genes and environmental factors play a role in pathogenesis. A number of different biological pathways and related gene polymorphisms are strongly implicated in its etiology. A lot of chromosomal location have been studied to figure out genetic risk factors responsible from the AMD. Many of genetic variants which have been found to be related to AMD at least in one study have not been verified in subsequent studies. However in recent years, single-nucleotide polymorphisms within the complement system and also chromosome 10q26 which may predispose individuals to the susceptibility to AMD have strongly been elicited. Developments in genetic insights may provide better understanding of pathogenesis of AMD as well as better classification and early diagnosis or treatment choices.

Key Words: Age-related macular degeneration, genetic.

Ret-Vit 2010;18:Özel Sayı:9-16

Geliş Tarihi : 11/06/2010

Kabul Tarihi : 25/06/2010

Received : June 11, 2010

Accepted : June 25, 2010

* Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Afyonkarahisar, Prof. Dr.

1- M.D. Professor, Kocatepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Afyon/TURKEY
İNAN U.U., uinan@superonline.com

Correspondence: M.D. Professor Ümit Übeyt İNAN
Kocatepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Afyon/TURKEY

GİRİŞ

Yaşa Bağlı makula dejenerasyonunun (YBMD) etiopatogenezinde genetik ve çevresel risk faktörlerinin kombinasyonu önemli yer tutmaktadır. YBMD oluşumundaki değişkenliğin %71'ine kadar genetik faktörlerdeki farklılıklar etken olarak görülürken %29 çevresel faktörlere bağlanmaktadır. Birçok farklı genin total genetik riske katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Son 10 yılda YBMD genetik komponenti üzerine araştırmalar odaklanmıştır. Genetik analizler üzerinde araştırmaların yoğunlaşmasının nedeni hayat boyu YBMD geliştirme riskini etkileyecek mutasyonlar veya polimorfizmlerin saptanmasıdır. Bununla birlikte hastalığın doğası gereği yaşlanma arttıkça sıklık arttığı için senil grupta genetik faktörlerin ortaya çıkarılması daha zordur. Çünkü genellikle tek nesil ile karşı karşıyayızdır ve ebeveyn ve çocuklarda hastalığı saptamak mümkün olmayabilir.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun fenotipik değişkenliklere sahip olması da genetik alt yapının ortaya çıkarılmasını zorlaştırmış olabilir. Çünkü farklı fenotipler için farklı genler sorumlu olabilir. Kompleks kalıtım şekillerinin bulunma ihtimali yine hastalıktan sorumlu pür bir genetik kusur veya özelliğin ortaya çıkarılmasını zorlaştırmaktadır.

Hastalığın multipl genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında olmasını bilmemize rağmen yine de genetik komponentlerin saptanması önemlidir. Eğer genetik komponentler belirlenirse hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasının mümkün olması yanında, hastalığın gelişimi ve progresyonunda etkili olan biyolojik sürecin aydınlatılması, hastalığın farklı fenotipleri arasındaki ilişkilerin saptanması, daha doğru bir tanımlama ve sınıflama da mümkün olabilir. Ayrıca hastalığın önlenmesine yönelik çabalar artabilir.

Daha erken tanı konulması ile birlikte tedavi yöntemlerinin iyileştirilmesi de mümkün olabilir. Açıkçası YBMD'nun her tipi için spesifik, daha etkili ve yeni tedaviler geliştirilebilir. Bu hastalarda hayat kalitesi artırılabilir. Son olarak ta yüksek risk saptanan bireylerde çevresel faktörlerin kontrolü için hastalara önerilerde bulunulabilir. Örneğin YBMD erken dönem bulguları saptanan bir hastada koroid neovaskülarizasyonu için genetik olarak yüksek riskli olduğu ortaya konmuş komponentler saptanırsa, hastalığın yaş tipe dönüşümünü yavaşlatmak (veya durdurmak!) için çevresel faktörlerden sigara yasaklanması, egzersiz ve fiziksel aktivite ile antioksidan-mineral desteği gibi önerilerde bulunulabilir ve de yakın takip ile erken dönemde tedavi şansı yakalamak mümkün olabilir.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun genetik yönü ile ilgili ilk bilgiler ailesel agregasyon çalışmaları ile elde edilmiştir. Ailesel agregasyon çalışmaları, kardeş ve çocuklardaki YBMD sıklığını kontrol bireylerin kardeş ve çocuklarındaki YBMD sıklığı ile karşılaştıran çalışmalardır.

Yaşa Bağlı makula dejenerasyonunun genetik komponentinin olabileceği önceleri düşünülmüyordu. Ancak 1973'te Gass tarafından YBMD'na sahip bireylerin aile üyelerinde % 19 oranında santral görme kaybı öyküsü olduğu bildirildikten sonra hastalığın herediter özellikte olduğu düşünülmeye başlanmıştır. 1983'te Hymann, YBMD hastalarında kontrol bireylerdeki aile öyküsü oranına göre 3 kat daha fazla olarak %21.6 oranında aile öyküsü, 1998'te ise Keverline, 398 YBMD hastasında %28.4 oranında aile öyküsü olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmalarda hastalardaki aile öyküleri sorgulanarak bilgiler elde edilmeye çalışılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise hastalık saptananların çocuk veya kardeşleri gibi 1 derece akrabaları muayene edilerek hastalığın herediter özelliği ile ilgili bilgiler edinilmiştir.

Seddon, YBMD hastalarının 1. akrabalarında %23.7, kontrol bireylerin 1. akrabalarında ise %11.6 YBMD oranı saptamıştır. Klaver (Rotterdam Study): İleri evre YBMD hastaların 1. derece akrabalarında erken-ileri YBMD sıklığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. İleri evre YBMD hastası 1. derece akrabasında ömür boyu YBMD geliştirme riski %50 olduğu ve hasta akrabalarında kontrol akrabalarına göre daha genç yaşta hastalığın gelişmekte olduğu ileri sürülmüştür. Aynı şekilde yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastasının 1. derece akrabasında YBMD gelişme olasılığının 5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{1,2}

İkiz çalışmaları YBMD'nun genetik yönü hakkında ilave bilgiler sağlamıştır. Monozigot ikiz çalışmaları fenotipik korelasyonlar olduğunu da göstermiştir. Monozigot ikizlerde dizigotlardan daha fazla geçişkenlik gösterilmiştir. Erken YBMD için genetik geçişkenlik monozigotlarda %37, dizigotlarda ise %19 olarak saptanmıştır. Erken YBMD'nda en sık fenotipik geçişkenliğin yumuşak druzen için söz konusu olduğu gözlenmiştir. Geç evre YBMD hastalarında geçişkenlik daha fazla saptanırken genetik geçişkenlik 0.46-0.71 arasında bulunmuştur. Tüm evreler dikkate alındığında 0.46, evre 3-5 dikkate alındığında 0.67 ve evre 4-5 dikkate alındığında 0.71 oranında genetik geçişkenlik tespit edilmiştir.³⁻⁵

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun genetik kimliğinin ortaya çıkarılmasına yönelik çabalarda bir sonraki aşama bu hastalık ile ilişkili olabilecek genlerin saptanması olmuştur. En son araştırmalar YBMD'na genetik predispozisyonu belirleme üzerine odaklanmıştır. İnsan genomu %99.9 aynı kimliği paylaşmaktadır. Ancak %0.01 oranında farklılıklar olmaktadır. İnsan genomunda 3 milyar baz çifti olduğu düşünülecek olursa bu fark, 3 milyon genetik farklılık oluşturur.

Farklılıkların çoğu genler arasında aminoasit değişikliği ile sonuçlanmayabilir. Protein yapısında değişikliklere yol açan varyasyonlar, farklı hastalıklara duyarlılıktaki farklılıklardan sorumlu bulunmaktadır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonundan sorumlu genlerin tespit

edilmesi amacı ile 3 farklı yöntem takip edilmiştir. Bunlar aday gen taraması, hasta-kontrol asosiyasyon çalışmaları ve "Linkage" analizidir. Aday gen taramasında, YBMD'na fenotipik olarak benzer hastalıklardan sorumlu genler ve YBMD patofizyolojisine karışan mekanizmalarda yer alan genler araştırılmaktadır. Hasta-kontrol asosiyasyon çalışmalarında YBMD ile ilişkili genlerin genetik varyantlarını YBMD ve yaş eşlemeli kontrol gruplarında bu varyantlar arasındaki sıklık farklılıklarının değerlendirilerek bulunması hedeflenmektedir. "Linkage" analizinde ise YBMD saptanan ailelerde kromozomal bölgelerin ayırt edilmesini değerlendirerek YBMD ile aynı ayrımı gösteren kromozom bölgelerinin araştırılması yapılmaktadır. Aday gen taramalarında YBMD ile ilişkili olduğu bildirilmiş ancak sonradan verifiye edilmemiş gen listesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

ABCA4 (ABCR) geni kromozom 1 p üzerinde yerleşmiş olup Stargardt hastalığındaki mutasyondan sorumlu tutulmaktadır. Fotoresptör dış segmentlerinde vizüel siklus sırasında Vitamin A türevlerinin transportunda görevlidir. ABCA4 transport aktivitesindeki defekt, N-retinylidene-PE (Ret-PE) seviyesinin artışı ile sonuçlanır. Ret-PE ise A2PE üretimi için all-trans retinal ile reaksiyona girer. Dış segmentlerin fagositozu ile, A2PE, A2E'ye hidrolize olur. A2E RPE hücrelerinde lipofussin depozitleri olarak birikir ve RPE-fotoresptör dejenerasyonuna neden olur. ABCA4 geni YBMD hastalarında %3 sorumlu bulunmuş ancak YBMD ile ilişkisi sonraki çalışmalar ile desteklenmemiştir.⁶ Elongation of very long chain fatty acids-4 (ELOVL4) geni kromozom 6q üzerinde olup otozomal dominant Stargardt-like makular dejenerasyon(STGD3) ve otozomal dominant atrofik makular dejenerasyon (adMD)'de sorumlu gen (delesyon) olduğu düşünülmektedir. ELOVL4 geni retinal fotoresptör spesifik faktörü kodlar. ELOVL4 geni Met299Val varyantı ile YBMD has-

taları arasında ilişki bildirilmiş ancak diğer çalışmalar ile desteklenmemiştir.^{7,8}

Fibulin 3 geni, Maattia Leventinese/Doyle Honeycomb distrofininden sorumlu olduğundan dolayı fibulin gen ailesi YBMD hastalarında da araştırılmıştır. Fibulin 5 geni kromozom 14 q 32.1 üzerinde yerleşiktir. Fibulin 5, ekstrasellüler matriks komplekslerinin (EMC) stabilizasyonunda rol oynayan proteindir. YBMD'da en erken değişikliklerden birisi EMC yeri olan Bruch membran olduğu için bu proteinin patogeneizde yer alması ve bu proteini kodlayan genin araştırılması mantıklı gözükmemektedir. Nitekim, fibulin 5 geni ile YBMD arasında ilişki bulunmuş ve YBMD Hastalarında %1.7 sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte bu ilişki henüz diğer çalışmalar ile teyit edilmemiştir.

Öte yandan fibulin ailesinden fibulin 1 (22 q13.3), fibulin 2 (3 p24-25) ve fibulin 4 (11 q13) ile YBMD arasında ilişki bulunmamıştır.⁹ Fibulin 6 geni- HEMICENTIN-1 ise kromozom 1 q25.3-31.1 üzerinde yerleşik olup Fibulin 3 ile benzerdir. Fibulin 6 geni (HEMICENTHIN-1) ile YBMD arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Fibulin 6 geni, 107 ekzon içeren büyük bir gen olup, Gln5346Arg varyantında (ekzon104) mutasyon bildirilmiştir. Bununla birlikte bu ilişki ileri çalışmalar ile kanıtlanmamıştır. Ayrıca diğer tüm ekzonlar çalışılmış değildir.¹⁰

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkisi gösterilmiş olan diğer bir genetik bölge kromozom 19q üzerinde bulunan APOE genidir. Apolipoproteinler sinir sisteminde lipidler ve kolesterolün transportunda görevlidirler. ApoE geninin ε2, ε3 ve ε4 olmak üzere 3 baskın alleli vardır. YBMD ile ilişkisinde miks sonuçlar bildirilmiştir.

Neovasküler YBMD hastalarında ε2ε3 genotipi bulunanlar ε3ε3 genotipine sahip olanlara kıyasla daha erken yaş grubunda oldukları gözlenmiştir. Öte yandan ε3

Tablo 1: YBMD ile ilişkisi olduğu bildirilmiş ancak ileri çalışmalar ile teyit edilmemiş genler.

| GENLER | KROMOZOMAL LOKASYONU | TANIMLANDIĞI YIL |
|------------------------|----------------------|------------------|
| ABCA4 | 1p22 | 1997 |
| ACE | 17q23 | 2002 |
| CFI | 4q25 | 2009 |
| CST3 | 20p11 | 2002 |
| CX3CRI | 3p21 | 2004 |
| ERCC6 | 10q11 | 2006 |
| Fibulin 5 | 14q31 | 2004 |
| Fibulin 6 (hemisentin) | 1q25 | 2003 |
| HLA | 6q | 2005 |
| LRP6 | 12p11 | 2006 |
| PEDF | 17p13 | 2008 |
| PON1 | 7q21 | 2001 |
| SERPING1 | 11q12 | 2008 |
| SOD2 | 6q25 | 2005 |
| TLR3 | 4q35 | 2008 |
| TLR4 | 9q32 | 2005 |
| VEGF | 6p12 | 2006 |
| VLDLR | 9p24 | 2006 |

Tablo 2: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile yakın ilişkisi gösterilmiş ve müteakip çalışmalar ile teyit edilmiş olan gen polimorfizmleri ve kromozomal bölgeleri.

| GEN | VARYANT | SİNONİM | KROMOZOM | YIL |
|------------|------------|-------------|----------|------|
| CFH | rs1061170 | Y402H | 1q32 | 2005 |
| CFH | rs1410996 | | 1q32 | 2005 |
| LOC 387715 | rs10490924 | A69S, ARMS2 | 10q26 | 2005 |
| HIRA1 | | | 10q26 | 2006 |
| CFB | rs641153 | R32Q | 6p21 | 2006 |
| C2 | rs9332739 | E318D | 6p21 | 2006 |
| C3 | rs2230199 | R102G | 19p13 | 2007 |

ε4 genotipi saptananlarda ileri YBMD riski daha düşük bulunmuştur. Gözlenen bu protektif etki atrofik YBMD olanlarda daha belirgin bulunmuştur. Epsilon 4 koruyucu etkisi diğer çalışmalarla ile de desteklenmektedir. Epsilon 2 allelinin ise bahsedildiği gibi YBMD riskini artırıcı etkiye sahip olduğu bulunmuştur. İlginç olarak YBMD için protektif olan Epsilon 4 allelinin, Alzheimer hastalığı için risk içerdiği ileri sürülmüştür.^{11,12}

ACE (Angiotension Converting Enzyme) geni, kromozom 17 q üzerinde yerleşik olan ve YBMD ile ilişkisi olduğu öne sürülmüş genlerden birisidir. Renin-angiotensin sisteminin hücre proliferasyon ve ölümünü regüle edebilme özelliği vardır. ACE genine ait Alu polimorfizmi kontrol grubunda kuru/atrofik YBMD hasta grubundan daha yüksek bulunmuştur. Ancak yaş tip YBMD ile fark saptanmamıştır. ACE Alu polimorfizminin, yaş tip YBMD için protektif olabileceği düşünülmüştür. İleri sürülen bu ilişki ileri çalışmalarla desteklenmemiştir.¹³ Kromozom 7q üzerinde bulunan PON 1 geni, LDL oksidasyonunu önleyen paraoksinaz proteinini kodlar. PON1 2 polimorfizmi (L/M-Leu-Met54 ve A/B-Gln-Arg192) eksudatif YBMD grubunda kontrolden yüksek bulunmuştur.

Japon popülasyonunu içeren bir çalışmada 54 pozisyonunda LL genotipi (%91.7'ye karşı %77.1) ve 192 pozisyonunda BB genotipi (%52.8'ye karşı %35) hasta grupta yüksek saptanmıştır. Beyaz popülasyonda fark saptanmamıştır. CX3CR1 geni kromozom 3 p üzerinde bulunmakta olup kemokin reseptörünü kodlamaktadır.^{14,15} Kemokin reseptörü gözde ekspres edilmektedir. CX3CR1 geninin V249I ve T280M olarak 2 polimorfizmi bulunmaktadır. İleri YBMD hastalarında daha yüksek oranda I249 genotipi (%55.3'ye karşı %39.7) ve M280 genotipi (%35.3'e karşı %21.9) saptanmıştır, ancak bu ilişki de ileri çalışmalarla desteklenmemiştir.¹⁶

Toll-like receptor 4 (TLR4) proenflamatuar sinyal yolağı ve kolesterol atık regülasyonunda rol almaktadır. Fotoreseptör dış segmentlerinin RPE tarafından fagositonda yer alır. TLR4 geni, kromozom 9q32-33 üzerinde yer almaktadır. TLR4 G alleli taşıyıcılarında YBMD riski daha yüksek bulunmuştur. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu riskini artıran TLR4-D299G varyant G alleli (odds ratio: 2.65)'nin APOE ve ABCA1 varyantlarıyla aditif etki

gösterdiği öne sürülmüştür. Bu bulgular ileri çalışmalarla desteklenmemiştir.¹⁷ VEGF geni YBMD için iyi bir aday görülmüştür. Çünkü VEGF, vasküler gelişme ve rejenerasyondaki rolü yanında etiyopatogenezindeki yeri iyi bilinmektedir. VEGF gen polimorfizminin araştırıldığı ve 399 Hasta -159 Kontrol birey içeren çalışmada eksudatif YBMD ile VEGF geni arasında anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Aile serisinde hCV1647373 polimorfizminin, hem erken ve hem de ileri evre YBMD ile anlamlı ilişkisi bildirilmiştir. VEGF geninin etkisi ileri çalışmalarla desteklenmemiştir.¹⁸ CST3, LRP6, MMP9, HLA Genleri, VDLR, CFI, PEDF, SERPING1, SOD2 ve TLR3, YBMD ile ilişkisi replike edilmemiş diğer genlerdir (Tablo 1).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda genetik zemini aydınlatmaya çalışan ancak bulguları müteakiben teyit edilmeyen tüm bu aday gen çalışmalarının aksine son yıllarda YBMD ile arasında güçlü ilişkinin saptandığı genlerin ortaya konduğu çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda YBMD riskini anlamlı olarak artıran gen polimorfizmlerinden en sık çalışılanların listesi Tablo 2'te verilmiştir. Genetik değişkenler (özellikle kromozom 1 ve 10'da olanlar) YBMD'nun fenotipik ifadesi ile korelasyon göstermektedir. Linkage analiz çalışmaları insan genomunda YBMD genlerini saklayan multipl loküs ortaya çıkarmıştır. Bunlardan 2 baskın loküs: ARMD1 ve ARMS2(ARM susceptibility 2) genleridir. Belirli bir loküs içinde bulunan aday genler YBMD oluşturan genlerdeki mutasyonları araştırmak için nereden başlanacağını gösterir. ARMD1 loküsü içinde bulunan kompleman faktör H (CFH) bu şekilde ortaya çıkarılmıştır.

İlk defa 2005 yılında 'Science' dergisinde birbirinden bağımsız 3 grup tarafından yayımlanan çalışmalarda CFH ile YBMD ilişkisi bildirilmiştir.¹⁹⁻²¹ YBMD 'nda %50 olgu Kompleman Faktör H (CFH) adlı gendeki varyasyonlar ile açıklanabilir. Bu gen immün ve enflamatuar cevaplarını düzenleyen bir protein yapımından sorumludur. CFH geni kromozom 1q31' de lokalizedir. YBMD ile ilişkili ilk major risk genidir. Bu gen immün ve enflamatuar cevaplarını düzenleyen bir protein yapımından sorumludur. Faktör H'yi kodlayan gendeki varyantlar YBMD'na duyarlılıkta santral rol almaktadırlar. CFH Kompleman kaskatının ana inhibitörü olup alternatif yolağın da ana

solubl inhibitördür. Ortak yolun da regülatörü olan Faktör H proteini %80-90 KC'de yapılmaktadır. Göz içinde CFH ve diğer kompleman komponentleri üretilebilmektedir. Faktör H druzenin moleküler içeriklerindedir. CFH kendi ligandı C3b ile birlikte druzen içinde lokalizedir. Faktör H ve MAC (C5b-9) druzen içinde ve RPE-koroid ara yüzeyinde (makulada yoğun) dağılmışlardır. Bruch membran düzeyinde alternatif kompleman yolağının kontrolsüz aktivasyonu druzen oluşumu sürecinde anahar rol oynamaktadır.

Avrupa kökenli Amerikalılarda yapılan çalışmalarda CFH ile ilgili SNP (single nucleotid polymorphism) ve haplotipler ortaya konmuştur. CFH ekzon9'da lokalizedir. Allelik varyant (SNP), amino asit dizilimi 402'de tirozin yerine histidin geçmesi ile sonuçlanır (Tyr402His). Bu yer değiştirmenin dış retinada enflamasyon seviyesini değiştirdiği düşünülmektedir. Azalmış CFH aktivitesi RPE-Bruch membran seviyesinde enflamasyona bağlı druzen oluşumu ile sonuçlanıyor olabilir. CFH polimorfizminde risk alleli için heterozigot bireylerde 2.45-4.6 kat artmış YBMD riski, homozigot olanlarda ise 5.57-7.4 kat artmış YBMD riski saptanmıştır. Geç evre YBMD için 95 yaşına kadar olan popülasyonda CFH risk alleline bağlı YBMD riski yaklaşık %48 tahmin edilmektedir.

Düşük risk allele sahip olanlarda bu risk %22'i geçmemektedir. Sonradan yapılan çalışmalar bu sonuçları teyit etmiştir. Rotterdam popülasyonunda homozigot allel varlığı YBMD gelişme riskini 12.5 kat artırmıştır. Homozigot allel polimorfizmi sigara içimi ile kombine olduğunda riski 34 kat artırmıştır. Oysa sadece sigara içimi riski 3.3 artırmaktaydı. YBMD hastalarında riskin %60'ı ve kontrollerde korunmanın %65'i sadece CFH gen loküsüne bağlanabilir. Bununla birlikte Japon popülasyonunda CFH polimorfizmi ile YBM arasında aynı oranda güçlü bir bağıntı gösterilememiştir. Dolayısı ile Avrupa kökenli olmayan diğer etnik popülasyonlarda Tyr402His allelinde geniş varyasyonlar olduğu varsayılmaktadır. Yani, bazı etnik toplumlarda CFH polimorfizmi YBMD için önemli risk olmayabilir. Örneğin, Latinlerde bu allelin YBMD için risk faktörü olmadığı bulunmuştur. Ancak, sonraki çalışmalarda erken evre YBMD hastalarının dahil edilmesi farklılığa yol açmış olabilir. CFH polimorfizmin evre 3-5 YBMD için risk faktörü & evre 1-2 için risk olmadığı da bildirilmiştir.

CFH'nin bazı varyantları (SNPs)'nin, YBMD için daha düşük risk oluşturabileceği ortaya konmuştur. Bunlardan H2, ve H4 varyantlarının protektif olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde, CFH-ilişkili genlerin delesyonu (CFHR1 ve CFHR3) YBMD için düşük riske sahiptir. CFH riskinin, koruyucu varyantları ile kombinasyonu YBMD için genel predispozisyonunu belirleyebilir. Bu durum risk alleline sahip bazı kişilerin niçin hastalığı geliştirmedini açıklayabilir.^{22,23}

Kompleman faktör H'nin gen polimorfizmlerinin yaşa bağlı makula dejenerasyonuna yüksek predispo-

zasyon oluşturduğunun anlaşılmasından sonra hastalığın artık gelişmiş olduğu bireylerde bu polimorfizmlerin varlığına göre tedaviye cevapta farklılık olup olmadığı merak konusu olmuştur. İntravitreal lucentis ile tedavi edilen hastalarda, Lucentise yanıtın CFH genotipine göre değişmekte olduğu görülmüştür. CFH yüksek risk genotipine sahip (CC) hastalarda daha fazla Lucentis enjeksiyonu gerektiği ortaya çıkmıştır. Homozigot CFH polimorfizmi olanlarda %37 daha fazla ilave Lucentis enjeksiyonu gereksinim riski saptanmıştır. Lezyon tipi ve büyüklüğü ile görme keskinliği, genotip gruplarında farklı bulunmuştur. Öte yandan CFH C aleli anti-VEGF sonrası daha iyi görme keskinliği ile ilişkili bulunmuştur.^{24,25}

Avastin cevabının da CFH genotipine göre değişmekte olduğu görülmüştür. Avastin ile tedavi edilen 86 hastalık çalışma grubunda CFH yüksek risk genotipine sahip (CC) hastalarda %10.5 görme keskinliği artışı saptanırken, CFH düşük risk (TT) ve heterozigot genotipe sahip (CT) hastalarda %53.7 görme keskinliği artışı saptanmıştır. Görme keskinliği yanında lezyon büyüklüğü de genotip gruplarında farklı bulunmuştur. Görüldüğü gibi genotip tayini anti-VEGF tedavi planında yararlı olabilmektedir.²⁶

Benzer şekilde PDT tedavisine yanıt, CFH genotipine göre değişebilmektedir. PDT ile tedavi edilen hastalarda lezyon büyüklüğü ve görme keskinliği genotip gruplarında farklı idi. CFH düşük risk genotipine sahip (TT) Klasik Baskın KNVM hastalarında görme, CT ve CC genotiplerine sahip olanlardan daha kötü bulunmuştur. Okült KNVM hastalarında genotipler arasında görsel cevap farklılığı bulunmamıştır. LOC387715 gen polimorfizmi PDT cevabında etken bulunmamıştır. Diğer bir çalışmada PDT cevabında CFH genotipleri farklılık göstermezken, CRP polimorfizmi pozitif cevapla ilişkili bulunmuştur. CFH polimorfizmi fotodinamik tedaviye cevabı önceden öngörebilir. Genotip tayini PDT tedavi planında yararlı olabilir.^{27,28}

Başka bir merak konusu ise genetik polimorfizmin varlığına göre AREDS destek tedavisinin etkinliğinin değişip değişmediğidir. CFH (Y402H, rs1061170) yüksek risk alleli (CC) için homozigot olanlarda düşük risk alleli (TT) homozigot olanlara kıyasla AREDS vitamin/mineral destek tedavisine cevap daha küçük bulunmuştur. Çinko desteği YBMD progresyon oranını CFH yüksek risk alleli olmayanlarda (TT) %68, olanlarda (CC) %11 azaltmaktadır. AREDS desteği, LOC387715/ARMS2 ile etkileşim göstermemiştir. Sonuç olarak genetik predispozisyon, Zn+antioksidan tedavi ile etkileşmektedir. Balık tüketiminin faydası bile genetik predispozisyona göre değişebilmektedir. Haftalık balık tüketiminin, yüksek risk CFH genotipli(CC) bireylerde ileri evre YBMD riskini azalttığı gösterilmiştir.^{29,30}

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun bilateral gelişimi ile genetik polimorfizm arasındaki ilişki de araştırı-

rılmıştır. CFH Y402H homozigot CC taşıyıcılarında bilateral YBMD olasılığı daha yüksek bulunmuştur. CFH polimorfizmi ile bilateral yumuşak druzen (OR:2.5), ve pigmenter bozukluklar (OR:1.7) arasında, yaş, cinsiyet, sigaradan bağımsız ilişki saptanmıştır. Erken dönem bilateral YBMD tutulumu açısından genetik predispozisyon mevcuttur. CFH CC veya CT genotiplerinin bilateral tutulumun başlangıç yaşını etkileyip etkilemediği açık değildir.³¹

Görüldüğü üzere kompleman faktör H geni Y402H varyantının risk alleli belirlenmiştir. Risk allelinin saptanması ileri evre YBMD için predispozisyon oluşturmaktadır. Yine bu risk allelinin varlığı fotodinamik tedavi, anti-VEGF tedavi ve diğer suplemental tedavilerin etkinliğinde farklılık oluşturabilmektedir. Kompleman faktör H dışında kompleman sisteminin diğer basamaklarının da YBMD patogenezinde yer alması nedeniyle bu basamaklarda görevli diğer faktörlere ait gen polimorfizmleri de çalışılmıştır. Kompleman komponent C5 ve membran atak kompleksi (C5b-9) druzen ve RPE içinde saptanmaktadır. Sub-RPE nodüller RPE hücrelerinden dökülen sitoplazmik granüllerden kaynaklanır ve kompleman atağının hedefidir. RPE hücrelerinde C5 immünoreaktivitesine göre farklı derecede dejenerasyon olabilir.

Kompleman C5 komponenti 1802V polimorfizmi artmış YBMD riski ile ilişkili bulunmuştur. Kompleman C5 1802V polimorfizmi aynı zamanda koroid neovaskülarizasyon hastalarında başlangıç önemli kovaryansların düzeltilmesine rağmen Lucentis tedavisine farklı cevapla ilişkili olduğu saptanmıştır (ARVO 2009). C5 genotipi PDT tedavisi alan 352 KNVM Hastasında daha kötü GK ile ilişkili olduğu görülmüştür. Kompleman sisteminin ARMD patogenezindeki öneminin anlaşılması alternatif tedavi ajanlarının geliştirilmesi düşüncesine neden olmuştur.

ARC1905 (pegile aptamer) bir komponent C5 selektif inhibitörüdür. C5 inhibe edildiğinde C5a ve MAC oluşumu engellenirken savunma sistemimizde önemli yeri olan C3b korunur. ARC1905+Lucentis faz 1 çalışması ve ARC1905 (Kuru YBMD) -Faz 1 çalışması devam etmektedir. Kompleman Komponent 2(CC2) ve kompleman faktör B (CFB), kromozom 6p21 üzerinde lokalizedir. Paralog genler olan (6p21 üzerinde 500bp aralıkta yerleşikler) CFB ve CC2 geni kromozom 6 üzerinde MHC (major histokompatibilite kompleksi) klas III bölgesindedir. CFB geni alternatif yolun bir komponenti olan B faktörü kodlar iken C2 geni klasik yolun bir komponenti olan kompleman C2 proteinini kodlar.

CFB/C2 bölgesi 1 risk haplotip & 2 koruyucu haplotip içermektedir. Hem C2 IVS10 hem de CFB R32Q varyantına sahip olanlarda YBMD riski %29 daha düşük bulunmaktadır. Bu nedenle bu kombinasyona protektif haplotip denmektedir. CFB (L9H varyantı) ve CC2 (E318D varyantı) polimorfizmleri de YBMD için protektif

bulunmuştur. CFH, C2 ve CFB risk alelleri YBMD hastalarının %75'ini açıklamaktadır. Bu hastalarda bu koruyucu haplotipler bulunmamaktadır. Kontrollerin %56'sında en az 1 koruyucu haplotip (CFH&CFB) saptanmaktadır. C2/CFB hastalığın derecesi ile ilişkisiz bulunmuştur.^{32,33}

Diğer bir kompleman komponenti olan kompleman komponent 3 (CC3), kromozom 19p13 üzerinde lokalizedir. CC3 geni, CC3 proteinini kodlar. CC3, kompleman sisteminde santral rol oynamaktadır. Klasik ve alternan yolun aktivasyonu için gereklidir. Klasik yolda C3a ve C3b oluşur. Kompleman C3 (CC3) aktive olup diğer kompleman faktörlerine katıldığında kaskatı amplifiye eder ve kompleman sisteminin ortak son yolu olan membran atak kompleksi (MAC) ile sonuçlanır.

CC3 geninin bir varyantının (R102G/ Arg80Gly polimorfizmi) YBMD ile güçlü ilişkisinin olduğu (OR:2.6) bildirilmiştir. Geografik atrofi ve KNV hastalarında benzer bulgular elde edilmiştir.³⁴ CC3 proteinin inhibisyonunun YBMD tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür. POT-4 (Kompstatin), kompleman C3 inhibitörüdür. Kuru ve yaş tip YBMD tedavisinde faz 1 çalışması tamamlanmıştır. ASaP (Assessment of safety of intravitreal POT-4 therapy for patients with neovascular ARMD) çalışması POT-4 ilacının hastalarda iyi tolere edildiğini göstermiştir.

Kompleman sistemini kodlayan genler dışında YBMD ile güçlü ilişkisi gösterilmiş olan ve özellikle kromozom 10 üzerinde yerleşik olan gen varyantları bulunmuştur. Bunlar LOC387715/ARMS2, HTRA1 ve PLEKHA1 genleridir. LOC387715 varsayımsal bir gen olup Genome Gen Prediction Program tarafından İnsan Genom sekansının açıklaması sırasında bulunmuştur. HUGO (Human Genom Organisation- Gene nomenclature Committee/ HGNC) tarafından ARMS2 olarak isimlendirilmiştir. LOC387715/ARMS2, kromozom 10 üzerinde olduğu varsayılan ve fonksiyonu tam bilinmeyen bir genidir. İnsan plasenta dokusu ve retinada eksprese edildiği ileri sürülmüş olan mitokondriyal bir proteini kodlar. Kompleman faktör H geninden sonra, YBMD gelişimi için ikinci major risk geni olarak kabul edilmektedir. LOC387715 polimorfizmi homozigot olanlarda YBMD riskinde 7.6 kat artış saptanmıştır.

YBMD için oluşturduğu risk CFH'den bağımsızdır. Geografik atrofi ve koroid neovaskülarizasyonu ile de ilişkisi desteklenmiştir. Polipoidal koroidal vaskülopati hastalarında eksudatif aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Rs1040924 polimorfizmi en olası duyarlılık varyantıdır. Proteinin 69 aa pozisyonunda serin yerine alanin değişikliği (A69S polimorfizmi) vardır. LOC387715 ile sigara arasında güçlü ilişki gösterilmiştir. LOC387715 risk T aleli aynı zamanda daha kötü görme keskinliği ile ilişkili bulunmuştur.^{35,36}

Kendi kliniğimizde yaptığımız çalışmada YBMD (KNVM, GA ve yüksek riskli druzen hastaları) tanısı kon-

muş olan 151 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak uyumlu olan 100 kontrol bireyde genetik analiz yapılmıştır. Fakülte etik kurulu izni ve hastaların yazılı onamları ile tüm hasta sağlıklı bireylerde LOC387715 geni A69S ve Kompleman faktör H Y402H polimorfizmleri restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile analiz edilmiştir. CFH Y402H risk aleli homozigot ve heterozigot genotip sıklığı YBMD hastalarında (%30.5 ve %48.3) kontrol bireylere (%14 ve %40) kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti [p:0.0001, OR: 4.72 (%95CI:2.23-9.99) ve 2.62 (%95:1.44-4.75)]. LOC387715 varyantı homozigot ve heterozigot genotip sıklığı YBMD hastalarında (%31.1 ve %39.1) kontrol bireylerden (%2 ve %40) yüksek bulundu [p:0.024, OR:30.3 (%95CI:6.98-131.4) ve 1.90 (%95CI:1.09-3.33)]. Genetik loküsteki varyantı oluşturan, CFH Y402H için C alleli sıklığı ve LOC387715 için T aleli sıklığı YBMD hastalarında (%54.6 ve %50.7) kontrol bireylere göre (%34 ve %22) anlamlı olarak daha yüksekti [p:0.0001, OR:2.34 (%95CI:1.62-3.39) ve 3.64 (2.43-5.45)]. (Henüz yayınlanmamış veriler).

CFH Y402H polimorfizmi varlığı, batılı popülasyonlardan bulunandan daha zayıf risk oluşturmakla birlikte anlamlı olarak YBMD'na katkıda bulunmaktadır. Devam etmekte olan çalışmamızın ilk verilerine göre toplumumuzda LOC387715 G207T polimorfizmin daha yüksek YBMD oluşturma riskine sahip olduğu gözlenmiştir. Kendi toplumumuzda genetik analiz ile risk genotiplerinin saptanması ileri YBMD geliştirme riskine sahip hastaların belirlenmesinde faydalı olabilir.

HTRA1 geni kromozom 10q26 üzerinde yerleşiktir. HTRA1 proteini : "Heat shock" proteini serin proteaz proteinlerinin bir üyesidir. Protein kalite kontrol ve hücre ölümünde yer alır. Vasküler permeabilite ve ekstrasellüler matriks proteoglikanların degradasyonunu regüle etmektedir. HTRA1 risk aleli olan YBMD hastalarında RPE ve druzen içinde HTRA1 proteini artmıştır.

Neovasküler ve atrofik YBMD lezyonlarında HTRA1 ekspresyonu artmıştır. HTRA1 geninin rs11200638 polimorfizmi tanımlanmıştır. Neovasküler ve kuru YBMD ile anlamlı ilişki gösterilmiştir. CFH ile kombinasyonu YBMD duyarlılığını artırmaktadır. Sigara ile kombinasyonu da aynı şekilde YBMD riskini artırmaktadır.³⁷⁻³⁹

PLEKHA1 (pleckstrin homology domain-containing family member 1) geni de kromozom 10q26 üzerinde yerleşik olup LOC387715 ile aynı lokustadır. Lenfosit aktivasyonunda rol oynayan TAPP1 proteinini kodlar. YBMD ile ilişkili 5 polimorfizmi tanımlanmıştır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda mitokondriyal DNA bozuklukları olup olmadığı da araştırılmıştır. Mitokondriyal DNA oksidatif hasara daha duyarlı ve nükleer DNA'dan daha fazla mutasyon hızına sahiptir. Mitokondriyal DNA kontrol bölgesi replikasyon ve transkripsiyon için önemlidir. Kontrol bölgesindeki mutasyonlar oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda tanımlanmıştır.

Yüksek enerji ihtiyacı olan retina mitokondriyal bozukluklardan dramatik olarak etkilenir.

YBMD hastalarının retinalarındaki mitokondriyal DNA genom bölgesinde daha fazla polimorfizm (SNPs) içermektedir. YBMD hastalarında J, T ve U haplogruplarıyla ilişkili mitokondriyal DNA SNP sıklığı yüksek bulunmuştur. T haplogrup için tanımlayıcı polimorfizm olan A4917G, YBMD için bağımsız prediktör olduğu bildirilmiştir. Bu konuda henüz kesin bilgilere ulaşılmamış olsa da YBMD etiyojisinde mitokondriyal değişikliklerin söz konusu olabileceği de akla getirilmelidir.⁴⁰

Son yıllarda çalışılmış olan ve YBMD ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiş gen polimorfizmlerinden gerek risk allellerinin gerekse de koruyucu haplotiplerinin varlığı yanında diğer çevresel faktörler de hesaba katılarak YBMD için bir risk modeli oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu risk modelinde en yaygın olan 5 gen polimorfizmi dahil edilmiştir. Bunlar CFH, LOC387715/HTRA1 ve CFB/CC2 genlerine ait polimorfizmlerdir.

Spektrumun en yüksek risk grubunda olanlar 3 loküste de homozigot alel taşıyıcıları olup popülasyonun %1'ini oluşturmaktadır. En düşük risk grubunda olanlar ise 3 loküste de en düşük risk genotipleri içerenler olup popülasyonun %2'sini oluşturmaktadır. En yüksek risk grubuna girenler genetik olarak en düşük risk grubuna girenlere kıyasla 250 kat artmış YBMD riskine sahiptirler. Modifiye edilebilir risk faktörleri olarak sigara içimi, diyet, ırk ve kardiyovasküler özellikler riski artırmak üzere gen varyantları ile etkileşebilir.

Gen-çevre etkileşimleri henüz tam olarak ortaya konmamıştır.⁴¹ İleri YBMD gelişme riskini tahmin etmek için oluşturulmuş olan istatistiksel bir model AREDS hastalarını içeren 509 ileri YBMD ve 222 Kontrol bireyde genetik-demografik-çevresel özellikler yanında yaş-cinsiyet-eğitim-vücut kitle indeksi-YBMD evresi ve AREDS vitamin alımı gibi faktörler sorgulanarak oluşturulmaya çalışılmıştır.

Çalışılan 6 genetik polimorfizmin ileri YBMD prevalans ve insidansı ile bağımsız ilişkisi gösterilmiştir. Her bir gen polimorfizmi için odds oranları şu şekilde bulunmuştur: CFH Y402H:3.5; CFH rs1410996:3.7; LOC387715 A69S:25.4; C2 E318D: 0.3; CFB:0.3 ve C3:3.6. CFB dışında hepsi ileri hastalığa progresyonla ilişkili bulunmuştur. İleri evreye progrese olanlar ve olmayanlar arasında genetik ayırım yapılabilmektedir. Oluşturulan istatistiksel modelin ileri YBMD progresyonunu doğru tahmin edebilirliği %81.3 olarak bulunmuştur. Oluşturulan bu modelde bir kişinin bahsedilen genetik, demografik ve çevresel özellikleri girilerek ileri YBMD riskini hesaplamının mümkün olduğu bildirilmiştir.⁴²

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Seddon JM et al.: Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:199-206.
2. Klaver CC et al.: Genetic risk of age related maculopathy: population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1646-1651.
3. Klein ML et al.: Heredity and age related macular degeneration. Observation in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:932-937.
4. Hammond CJ et al.: Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology.* 2002;109:730-736.
5. Seddon JM et al.: The U.S. twin study of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmology.* 2005;123:321-327.
6. Allikmets R et al.: Mutation of the Stargardt disease gene in patients with age-related macular degeneration. *Science.* 1997;277:1805-1807.
7. Conley YP.: candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy. *Hum Mol Genet.* 2005;277:1991-2002.
8. Ayyagari R et al.: Evaluation of ELOVL4 gene in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Genet.* 2001;22:233-239.
9. Stone EM et al.: Missense variations in the fibulin 5 gene and age related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351:346-353.
10. Schultz DW, Klein ML.: Analysis of ARMD1 locus: evidence that a mutation in HEMICENTHIN-1 is associated with age related macular degeneration in a large family. *Hum Mol Genet.* 2003;12:3315-3323.
11. Baird PN et al.: The epsilon2 and epsilon4 alleles of the apolipoprotein gene are associated with age-related macular degeneration. *IOVS.* 2004;45:1311-1315.
12. Schmidt S et al.: A pooled case-control study of the apolipoprotein E (APOE) gene in age related macular degeneration. *Ophthalmic Genet.* 2002;23:209-223.
13. Hamdi HK et al.: Alu DNA polymorphism in ACE gene is protective for age-related macular degeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;295:668-672.
14. Ikeda T et al.: Paraoxonase gene polymorphism and plasma oxidized low density lipoprotein level as possible risk factors for exudative age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:191-195.
15. Baird PN et al.: Association of the M55L and Q192R paraoxonase gene polymorphisms with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:665-666.
16. Tuo J et al.: The involvement of sequence variation and expression of CX3CR1 in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J.* 2004;18:1297-1299.
17. Zarepari S et al.: Toll-like receptor 4 variant D299G is associated with susceptibility to age-related macular degeneration: *Hum Mol Genet.* 2005;14:1449-1455.
18. Churchill AJ et al.: VEGF polymorphisms are associated with age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006;15:2955-2961
19. Haines JL et al.: Complement factor H variant increases the risk of age related macular degeneration. *Science.* 2005;308:419-421.
20. Klein RJ et al.: Complement factor H polymorphism in age related macular degeneration. *Science.* 2005;308:385-389.
21. Edwards AO et al.: Complement factor H polymorphism and age related macular degeneration. *Science.* 2005;308:421-424.
22. Hageman GS et al.: A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:7227-7232.
23. Hughes AE et al.: A common CFH haplotype with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with susceptibility to age related macular degeneration. *Nat Genet.* 2006;38:1173-1177.
24. Lee AY et al.: Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:610-613.
25. Desai RU et al.: An analysis of CFH and LOC387715 Genotypes in Age-Related Macular Degeneration Patients: Response to Photodynamic Therapy versus Anti-VEGF Therapy. *ARVO.* 2009.
26. Brantley MA Jr et al.: Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology.* 2007;114:2168-2173.
27. Brantley MA Jr et al.: Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to photodynamic therapy. *Eye.* 2009;23:626-631.
28. Feng X et al.: Complement factor H Y402H and C-reactive protein polymorphism and photodynamic therapy response in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2009;116:1908-1912.
29. Klein ML et al.: CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for ARMD. *Ophthalmology.* 2008;115:1019-1025.
30. Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, et al.: Combined effects of complement factor H genotypes, fish consumption, and inflammatory markers on long-term risk for age-related macular degeneration in a cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169:633-641.
31. Pai AS et al.: Blue Mountains Eye Study. Complement factor H and the bilaterality of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1339-1344.
32. Gold B et al.: Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes are associated with ARMD. *Nat Genet.* 2006;38:458-462.
33. Richardson AJ et al.: Analysis of rare variants in the complement component 2 (C2) and factor B (BF) genes refine association for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:540-543.
34. Yates JR et al.: Complement C3 variant and the risk of age related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2007;357:553-561.
35. Rivera A 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;14:3227-3236.
36. Sakurada Y et al.: Angiographic lesion size associated with LOC387715 A69S genotype in subfoveal PCV. *Retina.* 2009;29:1522-1526.
37. Yang Z et al.: A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age related macular degeneration. *Science.* 2006;314:992-993.
38. DeWAn A et al.: HTRA1 promoter polymorphism in wet age related macular degeneration. *Science.* 2006;314:89-92.
39. Farwick A et al.: Variations in five genes and the severity of age related macular degeneration: results from the Muenster aging and retina study. *Eye.* 2009;23:2238-2244.
40. Udar N et al.: Mitochondrial DNA haplogroups associated with age related macular degeneration. *IOVS.* 2009;50:2966-2974.
41. Seddon JM et al.: CFH gene variant, Y402H, and smoking, body mass index, environmental associations with advanced age related macular degeneration. *Hum Hered.* 2006;61:157-165.
42. Seddon JM et al.: Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:2044-2053.