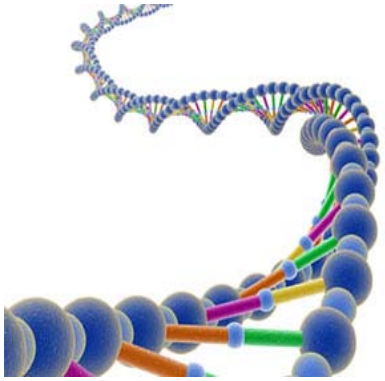
PATOLOGIE OCULISTICHE - GLAUCOMA

EREDITARIETA'

Aspetti genetici del glaucoma



La prevalenza del glaucoma è intorno al 16-20% fra i consanguinei di pazienti glaucoma tosi, contro meno del 2% nella popolazione non selezionata. La genetica tradizionale ha segnalato, accanto a casi di glaucoma apparentemente sporadici, ceppi in cui la malattia è trasmessa come tratto dominante, pseudo dominante o recessivo.
Studi condotti qualche decennio fa indicano che alcune caratterische personali, più o meno strettamente collegate al glaucoma, sono trasmesse ereditariamente come caratteri separati. Tra queste: la risposta ipertensiva ai corticosteroidi, la facilità di deflusso e il rapporto tra escavazione fisiologica e diametro papillare.
Nel complesso un concetto largamente accettato è che il glaucoma primario ad angolo aperto abbia una genesi multifattoriale, cui partecipano fattori genetici multipli e probabilmente fattori ambientali non ancora bene identificati.

Già da diversi anni è stata identificata una forma particolare di glaucoma primario ad angolo aperto che in alcune famiglie si trasmette moloto chiaramente con modalità autosomica dominante. Questo tipo di glaucoma è caratterizzato da insorgenza giovanile e particolare gravità del quadro clinico. Questo sottotipo di glaucoma è collegato ad un locus che ha preso il nome di GLCA1 e che è situato sul braccio lungo del cromosoma 1 nella regione q23-25.
Più recentemente il gene in questione è stato caratterizzato, esso codifica per una proteina di 57 kDche originariamente era indicata con l'acronimo TIGR (trabecular meshwork induced glucocorticoid response protein) e che attualmente ha preso il nome di myocillin (MYOC).
La funzione di questa proteina non è del tutto chiarita, tuttavia è sicuro che essa abbia a che fare con la risposta del trasecolato ai corticosteroidi (provocando un glaucoma steroido-responder), con la produzione della matrice intercellulare e con la permeabilità del trasecolato; in ultima analisi determina un aumento della pressione oculare.
Mutazioni del gene MYOC sono state riportate nel 2-4% dei pazienti con glaucoma cronico semplice e nel 33% nei soggetti con glaucoma ad insorgenza giovanile.

A livello di GLC1A sono stati identificati geni che codificano per una proteina di 577 aminoacidi. Non è stata ancora vista che interagisce, ma è stata comunque vista che interagisce con la miocilina, e ne è stata ipotizzata una funzione di regolazione del processo di secrezione della miocilina. Tuttavia non è stato ancora identificato il gene della malattia, chiamato WDR36 codifica per una proteina di 951 aminoacidi per l'attivazione delle cellule T. Il gene WDR36 è stato analizzato in un totale di 130 famiglie con glaucoma, tra i soggetti ci sono casi sia ad elevata pressione che casi di glaucoma normoteso.

Inoltre nelle patologie geneticamente eterogenee come il glaucoma, alcuni lavori suggeriscono che dei geni modificatori possano variare l'espressione fenotipica. Infatti si è riscontrata, nel 2002, una mutazione del gene CYP1B1 (gene mutato in circa l'85% dei pazienti con glaucoma congenito) che ha un effetto modificatore sull'espressione fenotipica di mutazioni a carico del gene MYOC, portando ad un fenotipo più precoce e severo. In un recente lavoro è stato riportato un potenziale effetto modificatore del gene OPTN su mutazioni a carico del gene MYOC suggerendo che questi possano agire su una comune via metabolica. Infatti, individui che hanno una modificazione del gene MYOC e del gene OPTN hanno un fenotipo più severo.