

# PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROM/GLOKOM HASTALIĞININ CLUSTERİN rs11136000 GEN POLİMORFİZMİYLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

## Investigation of Association with Clusterin Rs11136000 Gene Polymorphism of Pseudoexfoliation Syndrome

Sabire KILIÇARSLAN<sup>1</sup>, Akın TEKCAN<sup>2</sup>, Helin Deniz DEMİR<sup>3</sup>, Serbüent YİĞİT<sup>4</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Psödoeksfoliasyon (PEX), tanısı klinik olarak konan, lens ön kapsülü ve/veya pupil kenarında gri beyaz fibrogranüler psödoeksfoliasyon materyali adı verilen maddenin ön segment muayenesinde görülmesi ile karakterize bir hastalıktır. Glokom genellikle göz içi basıncının artışı ile seyreden, optik sinir başında çanaklaşma; retina ganglion hücre dejenerasyonu ve görme alanı kaybı oluşturan, kronik optik nöropatidir. Bu çalışmada biz Türk populasyonunda CLU geninde yer alan bu tek nükleotid polimorfizminin (SNP) PEX ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**Metod:** Vaka grubunda birbirleri ile akrabalık ilişkisi bulunmayan 100 PEXG hastası yer aldı. Kontrol grubunda ise akrabalık ilişkisi bulunmayan 100 sağlıklı gönüllü yer aldı. CLU geninde yer alan SNP'nin (rs11136000) genotiplendirmesi polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** CLU geninde yer alan bir dizi varyantının (rs11136000) farklı populasyonlarda PEX ile ilişkisi saptanmıştır. Hasta grubunda C allel sıklığının fazla olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise T allel sıklığı fazla idi. Buna göre, hastalığın görülme olasılığı C alleli olan kişilerde daha fazla iken, T alleli bulunan kişilerde daha azdır.

**Sonuç:** Değerlendirmeler sonucunda, CLU geni rs11136000 T>C polimorfizmi ile PEX hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

**Anahtar Sözcükler:** *Psödoeksfoliasyon Sendromu, CLU Geni, rs11136000, Polimorfizm*

### ABSTRACT

**Objectives:** Pseudoexfoliation (PEX), diagnosed as clinically, is a disease characterized by the presence of the gray-white fibrogranular pseudoexfoliation material located on the anterior lens capsule and/or pupillary edge, in the anterior segment examination of the substance. Glaucoma, a chronic optic neuropathy, is usually associated with increased intraocular pressure, optic nerve head cupping; make up the loss of retinal ganglion cells and degeneration of the visual field. Glaucoma is the leading cause of irreversible and preventable blindness. In this study, we aimed to investigate if there is a relationship between this single nucleotide polymorphism (SNP) of CLU gene, and PEX in Turkish population.

**Material and Methods:** The case group included 100 PEX patients who don't have any kind ship with each other. The control group included 100 healthy volunteers who don't have any kind ship with each other. Genotyping of SNP (rs11136000) on CLU gene, was determined by using polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) method.

**Results:** A relationship between a sequence variant (rs11136000) on CLU gene and PEX was observed in different populations. C allele frequency was observed higher in the patient group. In the control group, T allele frequency was higher.

**Conclusion:** According to this, the possibility of the disease is high in people who has C allele; and the possibility of the disease is low in people who has T allele. We didn't observed a statically significant correlation between rs11136000 T> C polymorphism of CLU gene and PEX disease.

**Keywords:** *Pseudoexfoliation Syndrome, Clusterin gene, rs11136000, Polymorphism*

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tokat

<sup>2</sup>Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kırşehir

<sup>3</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

<sup>4</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tokat

Sabire KILIÇARSLAN, Uzm. Dr.  
Akın TEKCAN, Uzm. Dr.  
Helin Deniz DEMİR, Uzm. Dr.  
Serbüent YİĞİT, Uzm. Dr.

### İletişim:

Uzm. Dr. Akın TEKCAN,  
Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kırşehir  
Tel: 0386 280 39 00  
e-mail:  
akin.tekcan@ahievran.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 14.06.2016  
Kabul tarihi/Accepted: 15.02. 2017

Bozok Tıp Derg 2017;7(2):1-6  
Bozok Med J 2017;7(2):1-6

## Giriş

Glokom genellikle göz içi basıncının artışı, optik sinir başında çanaklaşma, retina ganglion hücre yozlaşması ve görme kaybıyla karakterize kronik optik nöropati hastalığıdır (1). Dünya çapında geriye dönüşü olmayan ve önlenemez körlüğün en önde gelen nedeni glokom hastalığıdır. Etkilediği insanların % 10'unda körlüğe yol açmasıyla tedavisi olmayan körlük nedenlerin de ilk sıralarını almaktadır (2). Ekstrasellüler matriks materyalinin fazla üretimi ve yıkılmasındaki azlık nedeniyle ortaya çıkan psödoeksfolyasyon fibrillerinin; iris pigment epitel hücreleri, siliyer cisim nonpigmente epitel hücreleri, preekvatoryal lens epitel hücreleri, endotel ve trabeküler ağ hücrelerinde meydana geldiği ifade edilmektedir (3-6). Eksfoliyasyon materyalinin gözde yığılma gösterdiği olgular psödoeksfolyasyon sendromu (PEXS), bu birikimin göz içi basıncını artırdığı olgular ise psödoeksfolyasyon glokomu (PEXG) olarak tanımlanmaktadır (7). PEXS ileri yaşlarda görülen gözün lens ön kapsülü ve/veya pupil kenarında gri beyaz fibrogranüler psödoeksfolyasyon bir maddenin oluşumu ve birikimiyle karakterize yaygın ekstrasellüler matriks bozukluğu olarak tanımlanır (8,9). PEXS dünyada 60 yaş üstü genel popülasyonda PEX yaygınlığı %10 ila %20 civarında olduğu düşünülmektedir (10). PEX sendromuna sahip hastalarda glokom sıklığı %34,3'iken, glokom hastalarında PEX sıklığı ise %46,9 olarak saptanmıştır (11).

PEX'li gözlerde tüm ön segment dokularında glokom oluşması normal gözlere ve primer açık acılı glokom(PAAG)'li gözlere göre clusterin mRNA düzeyinde down regülasyon görülmektedir. in-vitro analizlerde TGF-β1 ilavesi sonrası pigmente bulunmayan siliyer epitelium hücresinde clusterin mRNA'sında ve protein ekspresyonunda belirgin down regülasyon meydana çıkmıştır (12,13). PEX depozitlerinde clusterin varlığı ve PEX'li gözlerde aköz humörde azalmış clusterin miktarı clusterin geninin (CLU) genetik varyantlarının PEX ile ilişkisinin araştırılması gündeme gelmiştir (13,14). Clusterin 8p12-8p21 üzerinde lokalize, 9 ekson' lu tek kopyalı ve 17 kb uzunluğunda bir genidir (13,15). CLU beyin, böbrek, pankreas, karaciğer, mide ve testis gibi farklı dokuda belli aralıklarla üretilen, plazma, semen ve serebrospinal sıvıda bulunan bir glikoproteindir (16,17). Beyin-omurilik sıvısında (BOS) clusterin'in çö-

zünür Amiloid Beta (Aβ) peptidlerine bağlanabildiği ve Aβ çözünürlüğünü artırarak birikimini engellediği gösterilmiştir. Ayrıca clusterin'in PEXG'da görülen oksidatif stresin neden olduğu nörotoksik etkiyi azalttığı gösterilmiştir (18). Bu çalışmada, Türk popülasyonunda CLU geninde yer alan rs11136000 tek nükleotid polimorfizminin (SNP) ve CLU genotiplerinin PEXG ile olası ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOT

### Örnekler

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Göz polikliniğine başvuran Psödoeksfolyasyon Sendrom/Glokom (PEXG) tanısı konulmuş 100 PEXG hastası (%61,0 Erkek – %39,0 Kadın) ve klinik olarak Psödoeksfolyasyon Sendrom/Glokom tanısı almamış 100 kişilik (%47 erkek ve %53 kadın) sağlıklı kontrol grubunun kanlarından elde edilen DNA'lar çalışmamızda kullanıldı. Çalışma öncesinde hasta ve kontrol grubunun tüm bireyleri çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak hazırlanan formlarla onayları alınmıştır. Ek olarak, hasta ve kontrol grubunda bulunan tüm bireylerin kişisel bilgileri ve aile öyküleri alınmıştır. Bu çalışma, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (15-KAEK-001).

### Genotipleme

DNA kit prosedürü doğrultusunda 2ml venöz kan örneklerinden izole edildi (Sigma, USA) ve -20 °C'de saklandı. Clusterin geninin rs27464519 bölgesindeki T>C polimorfizmi F: 5' – CCC TGA ATC TTA CCT TTC TAT TGC-3' ve R: 5' –ATG GAG TTT CAC CAT GTT AGC C-3' primerleri kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ve ardından restriksiyon parça uzunluk polimorfizm yöntemleri (RFLP) ile belirlenmiştir. PZR; 2 µl 50 ng'lık DNA, 1,6 µl primerler, 1,5 µl MgCL2 (Thermo Scientific), 0,2 µl Taq DNA polimeraz (10X GeneAll), 0,5 ul dNTP karışımı (100mM fermentas), 2,5 ul PZR bufferdan oluşan 26,1 µl'lik reaksiyon karışımında gerçekleştirilmiştir. PZR şartları ise; 1 döngü 94°C'de 5 dk ile denatürasyon, 94°C'de 1 dk denatürasyon, 60 °C'de 1 dk primer bağlanma (annealing)(33 döngü) ve 72 °C'de 1 dk sentez (extension), en son 1 döngü 72 °C'de 5 dk son sentez şeklindedir. Amplifikasyon işleminden

sonra, 10 µl'lik PZR ürünleri Xap1 (Thermo Scientific) restriksiyon enzimi ile 37°C'de kesim işlemine tabi tutuldu. Kesilen PZR ürünlerinin ethidium bromide içeren %3'lük agarose jelde ayrışması sağlanarak, ultraviyole transilluminator'de görüntülendi. Kesim sonuçları beklendiği gibi homozigot TT bireylerde 169 ve 90 baz çiftlik DNA parçaları, heterozigot CT bireylerde 259, 169, 90 baz çiftlik DNA parçaları ve homozigot CC bireylerde ise 259 baz çiftlik DNA parçaları halinde gözlemlendi. Sonuçların kontrolü amacıyla rastgele seçilen örnekler üzerinde aynı işlemler ve analizler tekrar edildi ve sonuçlarda herhangi bir tutarsızlık belirlenmedi.

### İstatistiksel Analiz

Clusterin rs11136000 T>C polimorfizminin kontrol ve hasta gruplarındaki genotip dağılımının Hardy-Weinberg eşitliğine uygunluğu Ki-Kare ( $\chi^2$ ) testi ile belirlendi. rs11136000 T>C polimorfizmine ait elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "SPSS 16,0 for windows" paket programı kullanıldı. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare ( $\chi^2$ ) veya Fisher'in exact testi kullanıldı. Referans kategorilerine göre hasta ve kontrol grupları arasında hem genotip hem de allel bazında Olasılık Oranı (OO) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplandı.  $p<0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

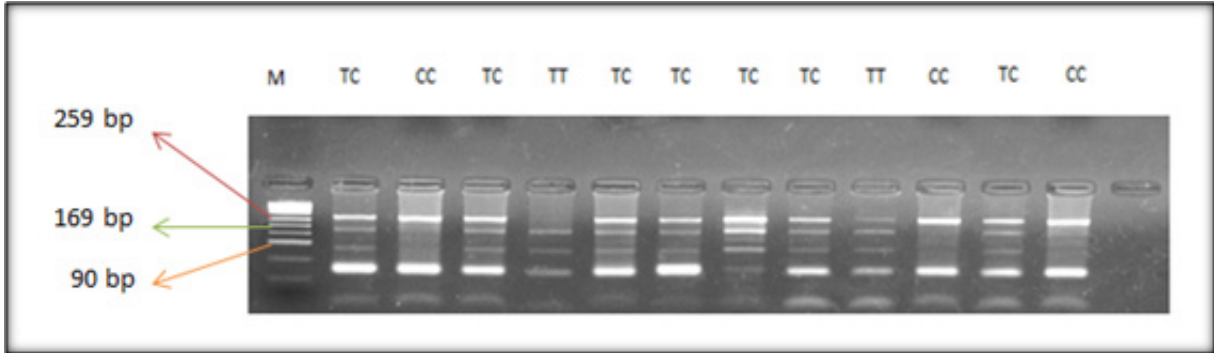
**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun tanımlayıcı ve klinik özellikleri

Özellikler	Kontrol grubu, n (%)	Hasta grubu, n(%)
Cinsiyet, erkek/kadın	47/53 (47.0/53.0)	61/39 (61.0/39.0)
Yaş, ortalama $\pm$ SS, yıl	36.37 $\pm$ 13.90	71.10 $\pm$ 11.48
Hastalık tarafı		
	Tek taraflı (%)	19.6
	İki taraflı (%)	80.4
Göz Hipertansiyonu		
	Sağ, ortalama $\pm$ SD	17.59 $\pm$ 6.81
	Sol, ortalama $\pm$ SD	21.76 $\pm$ 13.96
SS: Standart Sapma		

## BULGULAR

Hastaların tanımlayıcı ve klinik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya 100 adet kontrol (%47 Erkek, %53 Kadın) ve 100 adet hasta (%61 Erkek, %39 Kadın) olmak üzere toplam 200 birey katılmıştır. Çalışmaya dahil edilen PEX Glokom hasta grubunun yaş ortalaması 71.10 $\pm$ 11.48 yıl, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması ise 36.37 $\pm$ 13.92 yıl olarak belirlenmiştir. Tablo 2'de hasta ve kontrollerde Clusterin rs11136000 T>C polimorfizminin genotip dağılımları verilmektedir. Hasta ve kontroller arasında rs11136000 T>C polimorfizmi dağılımlarının karşılaştırılması neticesinde Clusterin genotipleri ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Genotip dağılımları incelendiğinde hasta ve kontrollerin CC:CC+TT genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ; OR: 1,89; CI 95%: 1,04-3,48). Polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PZR-RFLP) işlemleri sonrasında örneklerin agaroz jel görüntüleri Şekil 1'de verilmiştir.



**Şekil 1.** CLU geninin 27464519 T>C bölgesindeki polimorfizminin belirlenmesinde kullanılan PZR ürünlerinin XapI enzimi ile kesilmesi sonucu oluşan kesim ürünlerinin %3'lük nüsvilü agaroz jeldeki görüntüsü (Marker:pUC19)

**Table 2.** PEXG hasta grubu ve kontrol grubunda IL-4 70 bç VNTR gen polimorfizminin genotip ve allel frekansları

Gen	PEXG Hastaları n=100	Kontroller n=100	p	OO (GA 95%)
Clusterin				
Genotipler				
CC	40 (40 %)	26 (26 %)		
CT	55 (55 %)	67 (67 %)	0,10	
TT	5 (5 %)	7 (7 %)		
CC:CT+TT	40:60	26:74	<b>0,03</b>	<b>1.891 (1,039-3,478)</b>
CC+CT:TT	95:5	93:7	>0,05	1,428 (0,426-5,08)
Alleller				
C	135 (67.50 %)	119 (59.5 %)	0,09	1,412 (0,938-2,131)
T	65 (32.50 %)	81 (40.5 %)		

OO: Olasılık Oranı, GA: Güven Aralığı

## TARTIŞMA

PEX başlıca pupilla kenarı ve lens ön kapsülünde olmak üzere, irido-korneal açığı, siliyer cisim ve zonüller, ön hyaloid yüz, trabeküler ağ, kornea endoteli, kapak konjonktivası gibi gözüçi ve göz dışı yapılarda grimsi-beyaz renkli, kepek benzeri fibriller ekstrasellüler bir materyalin üretilmesi ve progresif birikimi ile karakterize, sıklığı yaşla birlikte artan bir hastalıktır (8). Ülkemizde yapılan psödoeksfoliyasyon prevalansı ile ilgili çalışmalarda; 60 ve üzeri yaş üstünde %11-13 oranlarında PEX olgusu bildirilmiştir (10). Ayrıca, olgularının %88,1'inde PEX hastalığına kataraktın da eşlik ettiği bildirilmiştir (11). PEX'in görülme sıklığını etkileyen en önemli fak-

törlerden birisi de yaş faktörüdür. Tüm çalışmalarda PEX'in ilerleyen yaşla beraber artış gösterdiği ve 50'li yaşlardan sonra insidansın her bir dekat da iki kat artış gösterdiği ifade edilmiştir.

PEX'li hastalar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda göz siliyer cisim örneklerinde CLU ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (6). PEX hastalığının patogenezinden sorumlu genlerin tespit edilmesini amaçlayan çalışmalar; Clusterin (8), LoxL1 (19), LTBP2 (8), CNTNAP2, FBN1, MFAP2, TGM2 ve TGF- $\beta$ 1 (8) genleri üzerine yoğunlaşmaktadır. Çalışmamızda PEX hasta ve kontrol grubu ile

CLU rs11136000 polimorfizminin allel ve genotip dağılımları açısından anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ( $p>0.05$ ). Ayrıca yine yapılan çalışmalarda PEX'in unilateral veya bilateral olarak görülmesi gibi fenotipik farklılıkları ayırt etmede de bu polimorfizmler etkili bulunmamıştır (20-22). Yine oküler CLU ekspresyonunu inceleyen bir çalışmada PEX'in erken dönemlerinde CLU düzeyinin genotiplerden bağımsız arttığı ancak hastalığın ilerlemesiyle birlikte CLU ekspresyonunun yine genotipten bağımsız bir şekilde azaldığı saptanmıştır (23). Bu sonuçlar CLU geni genotipik farklılıklarının PEX başlangıcında etkili bir faktör olmadığı, ancak yine de hastalığın oluşumunda etkili sinyal yollarında CLU gen ürünlerinin etkilerinin araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

PEX'in sıklıkla tek taraflı olarak görüldüğü bildirilmiştir. Tanı anında hastaların %27-%76'ında tek gözde eksfoliyasyon materyalinin bulunduğu rapor edilmiştir (24-26). Bununla birlikte, hastaların %13'ünde ilerleyen yaşla birlikte PEX'in her iki gözde de ortaya çıktığı görülmüştür (27). Bizim çalışmamızda hastaların PEX'in sıklıkla tek gözde olduğu ortaya çıkmıştır. Muayene sırasında hastaların sağ gözde görülme oranı  $17,59\pm 6,81$  ve sol gözde görülme oranı  $21,76\pm 13,96$  olarak tespit edilmiştir. Ancak, yaşa bağlı olarak hastaların çalışmamızda her iki gözünde de hastalığın olma oranı yüzde 19,6 olarak bulunmuştur. İstatistiksel sonuca göre 70 yaş ve üzeri hastalar için her iki gözdede PEX hastalığının rastlanma oranının yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda tek gözde PEXG hastalığının olma olasılığı daha yüksek çıktığı görülmektedir. Tek gözde (unilateral) görülme olasılığı % 80,4 iken, iki gözde (bilateral) görülme olasılığı ise % 19,6 olarak belirlenmiştir.

CLU genotipleri ve PEX ilişkisi geniş çapta araştırılmakla birlikte farklı popülasyonlarda çalışılmıştır ve ilişkinin varlığına yönelik birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir. PEX etiopatogenezine yönelik çalışmalara baktığımızda PEX gerçek bir amiloidozis olmamakla birlikte bu grup hastalıklarla bir takım benzer özelliklere sahiptir: PEX'li hastaların aköz hümlerinde Kongo kırmızısı ile boyanan materyal ve amiloid- $\beta$  peptid saptanmıştır (28). Amiloid-P ve apolipoproteinler PEX fibrilleri ile ilişkili bulunmuştur (29) ve PEX depozitlerinde APOE saptanmıştır (30). Bu benzer özelliklerin yanı sıra Alz-

heimer hastalığı ve PEX arasında kontrol işlemlerinde ortak yönlerinin de olduğu saptanmıştır (31).

## SONUÇ

Gerçekleştirmiş olduğumuz bu araştırmada hasta ve kontrol grubu arasında CLU rs11136000 polimorfizmi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, CC homozigot genotiplerin PEXG hastalarında kontrollere oranla istatistiksel olarak daha fazla görülmesi, sonuçların teyit edilmesi açısından, daha fazla örneklem ile gerçekleştirilecek ilave çalışmalara ihtiyaç olduğunu işaret etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Donald L, Budenz MD; Subspecialty Day 1998-Glaucoma. Update on early diagnosis and Progression of glaucoma. 1998; 34-7.
2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol. 1996;80:389-93.
3. Schlotzer-Schrehardt U, Von der Mark K, Sakai LY, Naumann GO. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38:970-84.
4. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation (pseudoexfoliation) syndrome: toward a new understanding. Proceedings of the First International Think Tank. Acta Ophthalmol Scand. 2001;79:213-7
5. Seland JH. The ultrasutstructural changes in the exfoliation syndrome [review]. Acta Ophthalmol Suppl 1988;184:28-34
6. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol. 1994;15:730-43
7. Savona, İtalya, Editrice DogmaRS.r.l., Avrupa Glokom Cemiyeti, 2004, Giriş, 1-4. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. Surv Ophthalmol 2001; 45; 4:265-301.
8. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 2006;141:921-37.
9. Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: Intraocular and systemic manifestations. Ophthalmology 1998;105:951-68.
10. Doğan H, Patroğlu T, Baykal E, Erkiç K. Association of HLA Type with pseudoexfoliation of the lens capsule. Tr. J. Medical Sciences 1998;28:661-7.

11. Yalaz M, Ofman I, Nas K, et al. The frequency of the pseudoexfoliation syndrome in the Eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol* 1992;70:209.
12. Zenkel M, Kruse FE, Junemann AG, Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U: Clusterin deficiency in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation and deposition of pseudoexfoliative material. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1982–90.
13. Alaylıoğlu M. Clusterin polimorfizmleri ile alzheimer hastalığı arasındaki ilişkinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. 2014. 86.
14. Tuncay Yaylıoğlu F. Türk populasyonunda psödoeksfoliyasyonda LOXL1 polimorfizmlerinin ve APOE genotiplerinin araştırılması. *Gazi Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Göz Hastalıkları Anabilim Dalı*. 2013, 213.
15. Leskov KS, Klokov DY, Li J, Kinsella TJ, Boothman DA. Synthesis and functional analyses of nuclear clusterin, a cell death protein. *J Biol Chem* 2003, 278: 590-600.
16. Redondo M, Villar E, Torre-Munoz J, Tellez T, Morrel M, Petit CK. Overexpression of clusterin in human breast carcinoma. *Am J Pathol* 2000, 157: 393-9.
17. Wilson MR, Easterbrook-Smith SB. Clusterin is a secreted mammalian chaperone. *TIBS* 2000;25:95-8.
18. Nuutinen T, Suuronen T, Kauppinen A, Salminen A. Clusterin: A forgotten player in Alzheimer's disease. *Brain Research Reviews* 2009; 61: 89-104.
19. Khan TT, Li G, Navarro ID, Kastury RD, Zeil CJ, Semchyshyn TM. LOXL1 expression in lens capsule tissue specimens from individuals with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Mol Vis*. 2010;2;2236-41.
20. Micheal S, Khan MI, Akhtar F, Ali M, Ahmed A, den Hollander AI, Qamar R. Role of Lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in Pakistani patients with pseudoexfoliative glaucoma. *Mol Vis*. 2012;18:1040-4.
21. Rautenbach RM, Bardien S, Harvey J, Ziskind A. An investigation into LOXL1 variants in black South African individuals with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:206-10.
22. Sagong M, Gu BY, Cha SC. Association of lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms with exfoliation syndrome in Koreans. *Mol Vis*. 2011; 17: 2808-17.
23. Kuhlenbäumer G, Friedrichs F, Kis B, Berlit P, Maintz D, Nassenstein I, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the lysyl oxidase-like 1 gene and spontaneous cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:343–8.
24. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1319-24.
25. Arvind H, Raju P, Paul PG, Baskaran M, Ramesh SV, George RJ, McCarty C, Vijaya L. Pseudoexfoliation in South India. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1321-3.
26. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambarlakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:726-9
27. Roth M, David Le: Exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1980;89:477-81
28. Berlau J, Lorenz P, Beck R, Makovitzky J, Schlotzer-Schrehardt U, Thiesen HJ, Guthoff R. Analysis of aqueous humour proteins of eyes with and without pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:743-6.
29. Li ZY, Streeten BW, Yohai N. Amyloid P protein in pseudoexfoliative fibrilloglycopathies. *Curr Eye Res* 1989;8:217-27.
30. Sharma S1, Chataway T, Burdon KP, Jonavicius L, Klebe S, Hewitt AW, Mills RA, Craig JE. Identification of LOXL1 protein and Apolipoprotein E as components of surgically isolated pseudoexfoliation material by direct mass spectrometry. *Experimental Eye Research* 2009;89:479-85.
31. Linner E, Popovic V, Gottfries C-G, Jonsson M, Sjögren M, Wallin A. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:283-5.