

(37)

# Dystrofia śródbłonna rogówki Fuchsa i ekspansja powtórzeń trójnukleotydowych w genie *TCF4* – znaczenie w diagnostyce i terapii

## *Fuchs endothelial corneal dystrophy and trinucleotide repeat expansion in *TCF4* – implications for diagnostics and therapy*

Dominika Oziębło<sup>1</sup>, Jacek P. Szaflik<sup>2,3</sup>, Monika Ołdak<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Zakład Genetyki Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie

Kierownik: dr hab. n. med. Monika Ołdak

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik

<sup>3</sup> Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie

<sup>4</sup> Zakład Histologii i Embriologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. Jacek Malejczyk

### Streszczenie:

Dystrofia śródbłonna rogówki Fuchsa jest najczęściej występującą genetycznie uwarunkowaną chorobą degeneracyjną rogówki. U polskich pacjentów stanowi ona główne wskazanie do zabiegów keratoplastyki warstwowej tylnej. Podłoże genetyczne tej choroby jest złożone i heterogenne. Dotychczas opisano wiele różnych wariantów genu *TCF4* wysoce predysponujących do dystrofii śródbłonna rogówki Fuchsa, w tym najważniejszym odkryciem ostatnich lat jest stwierdzenie obecności w tym genie ekspansji powtórzeń trójnukleotydowych CTG18.1. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie tego nowego i niezwykle silnego powiązania genetycznego z dystrofią śródbłonna rogówki Fuchsa. Badanie wpływu CTG18.1 na komórki śródbłonna może wyjaśnić mechanizm molekularny rozwoju tej choroby oraz znacząco usprawnić jej diagnostykę i terapię.

### Słowa kluczowe:

dystrofia śródbłonna rogówki Fuchsa, *TCF4*, ekspansja powtórzeń trójnukleotydowych, CTG18.1, DSAEK, TNR.

### Summary:

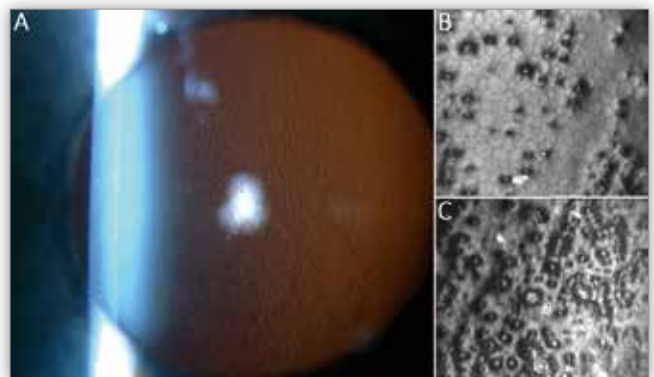
Fuchs endothelial corneal dystrophy is the most common genetically determined degenerative disease of the cornea. In Polish patients the dystrophy is a leading indication for lamellar posterior keratoplasty. The genetic background of Fuchs endothelial corneal dystrophy is complex and heterogeneous. A number of *TCF4* gene variants have been strongly associated with the development of this disorder with the most important of them being the trinucleotide repeat expansion CTG18.1. The aim of the study is to present this novel and extraordinarily strong genetic association with Fuchs endothelial corneal dystrophy. Studies on the impact of CTG18.1 on corneal endothelial cells may help to explain the molecular mechanism involved in the pathogenesis of the corneal dystrophy. This could significantly improve diagnostics and therapy of Fuchs endothelial corneal dystrophy patients.

### Key words:

Fuchs endothelial corneal dystrophy, *TCF4*, trinucleotide repeat expansion, CTG18.1, DSAEK, TNR.

### Dystrofia śródbłonna rogówki Fuchsa

Dystrofia śródbłonna rogówki Fuchsa (ang. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy – FECD) jest najczęściej występującą dziedziczną chorobą degeneracyjną rogówki. Szacuje się, że dotyka ona 5% osób powyżej 40. roku życia (1, 2), a kobiety prezentują objawy nawet trzykrotnie częściej niż mężczyźni (3). Charakterystyczne zmiany widoczne w rogówkach u pacjentów z FECD obejmują pogrubienie błony Descemeta i powstawanie w niej wyrosła, których obecność powoduje, że rogówkę określa się pojęciem „cornea guttata” (ryc. 1.). Zmiany te są konsekwencją nadmiernej ilości i nieprawidłowego ułożenia kolagenu 8. wydzielanego przez komórki śródbłonna rogówki do przestrzeni zewnątrzkomórkowej tworzącej ich błonę podstawną. Nieprawidłowej budowie błony Descemeta towarzyszy zmniejszona liczba komórek śródbłonna rogówki – w konsekwencji tego może dojść do obrzęku rogówki (4). W związku z pogorszeniem jakości widzenia spowodowanym stopniową utratą przejerności rogówki w końcowym stadium



**Ryc. 1.** Charakterystyczne dla FECD zmiany typu „guttatae” w retroiluminacji w lampie szczelinowej (A) oraz w mikroskopii konfokalnej *in vivo* w stadium mniej zaawansowanym (B) i bardziej zaawansowanym (C).

**Fig. 1.** Characteristic for FECD pathological „guttatae” in slit-lamp retroillumination (A) and confocal microscopy *in vivo* in less (B) and more (C) advanced stages.

choroby FECD jest głównym i coraz częstszym wskazaniem do przeszczepienia rogówki.

Obecnie w przypadku FECD standardową procedurą jest przeszczep warstwowo tylny typu DSAEK (ang. Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty), w której plątek dawcy składa się z błony Descemeta ze śródbłonkiem oraz z tylnej części istoty właściwej o niewielkiej grubości (5). Efekty leczenia pacjentów z FECD za pomocą keratoplastyki endotelialnej są bardzo dobre. W początkowych etapach rozwoju tej techniki przeziernie przeszczepy stanowiły około 80% przypadków (6), a współcześnie wyniki są znacznie lepsze (J. P. Szaflik dane nieopublikowane).

### Etiologia i klasyfikacja FECD

Chociaż etiologia FECD nie jest do końca poznana, wyniki licznych badań potwierdzają istotną rolę uwarunkowań genetycznych, które są złożone, heterogenne i mogą cechować się zmienną ekspresją oraz niepełną penetracją. Dotychczas związek z patogenezą FECD wykazano dla: (i) mutacji w 5 genach, tj. *ZEB1*, *AGBL1*, *LOXHD1*, *SLC4A11*, *COL8A2*, (ii) 4 różnych obszarów chromosomowych, tj. 5q33.1–q35.2 (FCD3), 9p22.1–p24.1 (FCD4), 13pter-q12.13 (FCD1) i 18q21.2–q21.32 (FCD2), oraz (iii) licznych wariantów genetycznych typu polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (ang. Single Nucleotide Polymorphism – SNP) (7–10).

Typowo FECD charakteryzuje się późnym początkiem wystąpienia objawów, zwykle w 5. dekadzie życia. Można tu wymienić tych pacjentów, w rodzinach których choroba dziedziczy się jak cecha autosomalna dominująca. Większość osób z FECD jednak stanowią przypadki sporadyczne z negatywnym wywiadem rodzinnym w kierunku tej choroby. Należy zwrócić uwagę, że dystrofia śródbłonka rogówki powodowana mutacjami w genie *COL8A2* (kodującym łańcuch alfa kolagenu 8.) jest klasyfikowana jako postać FECD o wczesnym początku z objawami choroby już w 1. dekadzie życia (11). Niektórzy autorzy ze względu na różnice w morfologii i rozmieszczeniu zmian w rogówce klasyfikują jednak tę postać FECD jako odrębną jednostkę chorobową (7).

### Udział wariantów genu *TCF4* w powstawaniu FECD

W ostatnich latach gen *TCF4* (MIM\* 602272; 18q21.2), kodujący czynnik transkrypcyjny E2-2, jest jednym z najważniejszych przedmiotów badań genetycznych nad podłożem FECD. W 2010 roku Baratz i wsp. wykazali bardzo silne powiązanie SNP o numerze rs613872 (NC\_000018.10:g.55543071G>T) w genie *TCF4* z występowaniem FECD (12). Wyniki tych badań zostały potwierdzone w różnych grupach pacjentów, zwłaszcza obejmujących populację kaukaską (13–15). Nasze badania pokazały, że w przypadku populacji polskiej obecność allelu G w tej lokalizacji chromosomowej również znacząco predysponuje do rozwoju FECD. Iloraz szans (ang. Odds Ratio – OR) związany z wystąpieniem FECD u osób z genotypem GG i GT (dominujący model dziedziczenia) wynosił 12,95 ( $p < 0,0001$ ). Nie znaleźliśmy jednak różnic w poziomie ekspresji mRNA genu *TCF4* między grupą pacjentów i grupą kontrolną (16).

W populacjach chińskiej i hinduskiej badania replikacyjne nie potwierdziły silnego powiązania rs613872 z powstawaniem FECD. W tych grupach pacjentów zidentyfikowano inny ważny

wariant genu *TCF4* o numerze rs17089887, który występował znacznie częściej u pacjentów z FECD w porównaniu do populacji ogólnej (17, 18). Oba opisywane warianty genu *TCF4* są zlokalizowane głęboko w sekwencjach niekodujących, dlatego trudno jest ustalić ich ewentualne powiązanie funkcjonalne z rozwojem FECD.

Najnowszym odkryciem potwierdzającym silny związek *TCF4* z FECD jest ekspansja powtórzeń trójnukleotydomowych CTG (CTG18.1; ang. Trinucleotide Repeats – TNR) zlokalizowana w drugim intronie genu *TCF4* (19, 20). Związek CTG18.1 z występowaniem FECD potwierdzono w przypadku populacji kaukaskiej (21, 22), chińskiej (23) i hinduskiej (18). W populacji japońskiej ekspansja CTG18.1 jest obecna u około 25% pacjentów, sugerując udział również innych czynników genetycznych w rozwoju FECD w tej grupie (24).

W badanych fibroblastach skóry od osób z FECD, inaczej niż u osób zdrowych, zauważono niestabilność ekspansji TNR. W hodowanych *in vitro* fibroblastach skóry pobranych od poszczególnych pacjentów z FECD stwierdzono różne liczby powtórzeń CTG18.1. Takich zmian nie obserwowano w limfocytach krwi obwodowej. Ze względu na ograniczoną dostępność rogówek od pacjentów z FECD stabilność powtórzeń CTG18.1 w komórkach rogówki pozostaje na razie nieznaną (25).

### Ekspansja powtórzeń trójnukleotydomowych i mechanizmy jej działania

Powtórzenia trójnukleotydomowe stanowią grupę sekwencji repetytywnych, które występują w genomie człowieka w liczbie około 32000. Wystąpienie ekspansji TNR wymaga istnienia długiego ciągu powtórzeń w sekwencji DNA. Prawidłowe allele ulegają ekspansji (patogennemu wydłużeniu) dopiero po osiągnięciu określonej granicznej liczby powtórzeń, tzw. progu, który różni się w zależności od genu. Ekspansja może następować w trakcie procesu replikacji DNA, naprawy DNA lub rekombinacji i jest związana z wiekiem (26).

Ekspansja TNR stanowi podłoże genetyczne wielu ciężkich dziedzicznych chorób neurodegeneracyjnych i nerwowo-mięśniowych. Na przykład, patogenne wydłużenie ciągu powtórzeń CGG (powyżej 200) w regionie 5'UTR (ang. Untranslated Region) genu *FMR1* jest charakterystyczne dla zespołu łamliwego chromosomu X (FraX), ciągu powtórzeń GAA (powyżej 50) w intronie genu *FXN* dla ataksji Friedreicha, ciągu powtórzeń CAG (powyżej 35) w regionie kodującym genu *HTT* dla choroby Huntingtona, a ciągu powtórzeń CTG (powyżej 250) w regionie 3'UTR genu *DMPK* w dystrofii miotonicznej typu 1. (27). Zwielokrotniona liczba powtórzeń w genach powodujących ww. choroby, podobnie jak w genie *TCF4* u pacjentów z FECD, ma charakter zmian konstytucyjnych, tzn. jest ona obecna we wszystkich komórkach organizmu. Wiąże się to z dużym ryzykiem wystąpienia choroby u potomstwa. Niestabilność genetyczna obejmująca m.in. zmienną liczbę TNR jest również jedną z cech charakterystycznych nowotworów. Zmiany długości TNR mają w tym przypadku charakter somatyczny i są ograniczone do komórek nowotworowych (28).

Mechanizm wpływu ekspansji TNR na komórki jest zróżnicowany i może obejmować: (i) zaburzenie funkcji białka kodowanego przez gen z ekspansją TNR, (ii) zmianę ekspresji genu z ekspansją TNR, jak również (iii) nabycie nowej funkcji przez

RNA zawierające ekspansję TNR. Pierwszy mechanizm znajduje odzwierciedlenie w chorobach z wydłużonym ciągiem CAG (tzw. choroby poliglutaminowe, np. choroba Huntingtona). Prawidłowa funkcja białek, które mają wydłużony fragment poliglutaminowy, zostaje utracona i zmianie ulegają liczne szlaki komórkowe, znacząco zaburzając funkcjonowanie komórki. Przykładem drugiego mechanizmu jest FraX, tu na skutek ekspansji powtórzeń CGG dochodzi do hipermetylacji genu *FMR1* i zahamowania jego ekspresji. W przypadku trzeciego mechanizmu transkrypty zawierające zbyt dużą liczbę TNR mogą zostać błędnie rozpoznane przez maszynę komórkową i zatrzymane na terenie jądra komórkowego. Tam mogą kolokalizować z białkami, tworząc mikroskopijne skupiska, tzw. RNA foci (27, 29, 30). Taki mechanizm został zidentyfikowany w FECD (25).

### CTG18.1 w FECD

Według obecnej wiedzy CTG18.1 jest wariantem genetycznym, który najsilniej predysponuje do rozwoju FECD. Skłoniło to naukowców do poszukiwania prawdopodobnego mechanizmu molekularnego łączącego CTG18.1 z patogenezą FECD. Pierwsze doniesienia na ten temat pokazują, że w komórkach pacjentów z FECD dochodzi do sekwestracji białka MBNL1 (ang. Muscleblind-Like Splicing Regulator 1) w toksycznym RNA, czyli RNA zawierającym TNR (25). Białko MBNL1 jest ważnym regulatorem alternatywnego składania transkryptów w komórce. Ograniczona ilość białka MBNL1, np. na skutek opisanej wyżej sekwestracji, może powodować zmianę alternatywnego składania pre-mRNA i zaburzać charakterystyczny dla danej tkanki profil transkryptów różnych genów (31). Zjawisko to wykazano dla procesu alternatywnego składania zarówno transkryptów genu *TCF4*, jak i ponad 300 innych genów mających silną ekspresję w komórkach śródbłonka rogówki. Wyniki badań Du i wsp. wskazują na udział w patogenezie FECD szlaków komórkowych związanych ze zjawiskiem przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej (ang. Endothelial-mesenchymal Transition – EMT), której rola w powstawaniu FECD była już wcześniej sugerowana (7, 12, 25).

Skupiska RNA zlokalizowano u pacjentów z FECD dzięki zastosowaniu techniki hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ (ang. Fluorescent In Situ Hybridization – FISH). Były one bardziej liczne w komórkach śródbłonka rogówki w porównaniu do fibroblastów skóry. Proces ten wydaje się ściśle związany z liczbą TNR wykrywanych w DNA. Złogi RNA były obecne jedynie u tych pacjentów z FECD, u których liczba TNR w genie *TCF4* znacząco odbiegała od wartości referencyjnej (około 20 powtórzeń) i przekraczała 79 powtórzeń (21). Akumulacja RNA w rogówce może być efektem bezpośredniego oddziaływania na nią czynników środowiskowych, takich jak stres oksydacyjny, który może powodować niestabilność genetyczną i w konsekwencji ekspansję TNR. Stres oksydacyjny był wcześniej opisywany jako czynnik odgrywający istotną rolę w patogenezie FECD (32).

### Znaczenie diagnostyki genetycznej w FECD

Wyniki badań przeprowadzonych przez Du i wsp. (25) pokazują, że rola zbyt licznych powtórzeń TNR nie jest ograniczona jedynie do patogenezы chorób neurodegeneracyjnych i nowotworowych. Identyfikacja ekspansji CTG18.1 może stanowić ważny element diagnostyki osób obciążonych dużym ryzykiem

wystąpienia FECD oraz pacjentów z FECD. Badania na dużej grupie ponad 500 pacjentów z FECD pokazały, że w przypadku ekspansji monoallelicznej CTG18.1 efekt patogenny jest obserwowany po przekroczeniu 103 powtórzeń, a w przypadku ekspansji biallelicznej – po przekroczeniu 40 powtórzeń. Warto zauważyć, że zastosowanie ww. kryteriów pozwoliło na przewidywanie wystąpienia FECD u osób, u których wcześniej nie obserwowano objawów choroby (22).

Diagnostyka genetyczna obejmująca warianty genu *TCF4* silnie predysponujące do rozwoju FECD może znacząco wpłynąć na opiekę nad pacjentami. Zarówno obecność ryzykownego wariantu rs613872, jak i zwiększona liczba powtórzeń CTG18.1 powinny wskazywać na konieczność przeprowadzania częstszych badań okulistycznych. Wykrycie zaćmy u tych pacjentów może być wskazaniem do wykonania wcześniejszego zabiegu jej usunięcia ze względu na duże prawdopodobieństwo wystąpienia objawowej FECD w późniejszym wieku, a wiąże się ona z podwyższonym ryzykiem utraty komórek śródbłonka podczas operacji wewnątrzgałkowych (33, 34). W przypadkach zaawansowanych postaci FECD ze współistniejącą z nią zaćmą operacja usunięcia zaćmy może wymagać przeprowadzenia zabiegu wieloproceduralnego – połączonego z przeszczepieniem rogówki, a taki zabieg jest bardziej obciążający dla chorego.

**Publikacja powstała w związku z realizacją projektu Zintegrowany system narzędzi do diagnostyki i telerehabilitacji schorzeń narządów zmysłów (słuchu, wzroku, mowy, równowagi, smaku, powonienia) współfinansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach Programu STRATEGMED oraz projektu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego 1M15/NM4/2011.**

### Piśmiennictwo:

- Zhang J, Patel DV: *The pathophysiology of Fuchs' endothelial dystrophy – a review of molecular and cellular insights*. Exp Eye Res. 2015; 130: 97–105.
- Riazuddin SA, McGlumphy EJ, Yeo WS, Wang J, Katsanis N, Gottsch JD: *Replication of the TCF4 intronic variant in late-onset Fuchs corneal dystrophy and evidence of independence from the FCD2 locus*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 2825–2829.
- Klintworth GK: *Corneal dystrophies*. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4: 7; doi:10.1186/1750-1172-4-7.
- Levy SG, Moss J, Sawada H, Dopping-Hepenstal PJ, McCartney AC: *The composition of wide-spaced collagen in normal and diseased Descemet's membrane*. Curr Eye Res. 1996; 15: 45–52.
- Dapena I, Ham L, Melles GR: *Endothelial keratoplasty: DSEK/ DSAEK or DMEK – the thinner the better?* Curr Opin Ophthalmol. 2009; 20: 299–307.
- Broniek G, Szaflik J: *Funkcjonowanie zawodowe pacjentów po operacjach przedniego odcinka oka*. Orzecznictwo Lekarskie. 2010; 7: 108–112.
- Iliff BW, Riazuddin SA, Gottsch JD: *The genetics of Fuchs' corneal dystrophy*. Expert Rev Ophthalmol. 2012; 7: 363–375.
- Afshari NA, Li YJ, Pericak-Vance MA, Gregory S, Klintworth GK: *Genome-wide linkage scan in fuchs endothelial corneal dystrophy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50: 1093–1097.
- Synowiec E, Wojcik KA, Izdebska J, Binczyk E, Szaflik J, Błasiak J, et al.: *Polymorphism of the LIG3 gene in keratoconus and*

- Fuchs endothelial corneal dystrophy*. Cell Mol Biol. (Noisy-le-grand) 2015; 61: 56–63.
10. Synowiec E, Wojcik KA, Izdebska J, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP: *Polymorphisms of the apoptosis-related FAS and FAS ligand genes in keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy*. Tohoku J Exp Med. 2014; 234: 17–27.
  11. Weiss JS, Moller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivela T, et al.: *IC3D classification of corneal dystrophies – edition 2*. Cornea. 2015; 34: 117–159.
  12. Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, Brown WL, Branham K, Chen W, et al.: *E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy*. N Engl J Med. 2010; 363: 1016–1024.
  13. Lau LC, Ma L, Young AL, Rong SS, Jhanji V, Brelen ME, et al.: *Association of common variants in TCF4 and PTPRG with Fuchs' corneal dystrophy: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One 2014; 9: e109142.
  14. Igo RP Jr., Kopplin LJ, Joseph P, Truitt B, Fondran J, Bardenstein D, et al.: *Differing roles for TCF4 and COL8A2 in central corneal thickness and fuchs endothelial corneal dystrophy*. PLoS One 2012; 7: e46742.
  15. Kuot A, Hewitt AW, Griggs K, Klebe S, Mills R, Jhanji V, et al.: *Association of TCF4 and CLU polymorphisms with Fuchs' endothelial dystrophy and implication of CLU and TGFBI proteins in the disease process*. Eur J Hum Genet. 2012; 20: 632–638.
  16. Ołdak M, Ruskowska E, Udziela M, Oziębło D, Bińczyk E, Ścieżyńska A, et al.: *Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Strong Association with rs613872 Not Paralleled by Changes in Corneal Endothelial TCF4 mRNA Level*. BioMed Research International. 2015, Article ID640234, in press.
  17. Thalamuthu A, Khor CC, Venkataraman D, Koh LW, Tan DT, Aung T, et al.: *Association of TCF4 gene polymorphisms with Fuchs' corneal dystrophy in the Chinese*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 5573–5578.
  18. Nanda GG, Padhy B, Samal S, Das S, Alone DP: *Genetic association of TCF4 intronic polymorphisms, CTG18.1 and rs17089887, with Fuchs' endothelial corneal dystrophy in an Indian population*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 7674–7680.
  19. Mootha VV, Gong X, Ku HC, Xing C: *Association and familial segregation of CTG18.1 trinucleotide repeat expansion of TCF4 gene in Fuchs' endothelial corneal dystrophy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 33–42.
  20. Wieben ED, Aleff RA, Tosakulwong N, Butz ML, Highsmith WE, Edwards AO, et al.: *A common trinucleotide repeat expansion within the transcription factor 4 (TCF4, E2-2) gene predicts Fuchs corneal dystrophy*. PLoS One 2012; 7: e49083.
  21. Mootha VV, Hussain I, Cunnusamy K, Graham E, Gong X, Nalam S, et al.: *TCF4 Triplet Repeat Expansion and Nuclear RNA Foci in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56: 2003–2011.
  22. Vasanth S, Eghrari AO, Gapsis BC, Wang J, Haller NF, Stark WJ, et al.: *Expansion of CTG18.1 Trinucleotide Repeat in TCF4 Is a Potent Driver of Fuchs' Corneal Dystrophy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56: 4531–4536.
  23. Xing C, Gong X, Hussain I, Khor CC, Tan DT, Aung T, et al.: *Trans-ethnic replication of association of CTG18.1 repeat expansion of TCF4 gene with Fuchs' corneal dystrophy in Chinese implies common causal variant*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 7073–7078.
  24. Nakano M, Okumura N, Nakagawa H, Koizumi N, Ikeda Y, Ueno M, et al.: *Trinucleotide Repeat Expansion in the TCF4 Gene in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy in Japanese*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56: 4865–4869.
  25. Du J, Aleff RA, Soragni E, Kalari K, Nie J, Tang X, et al.: *RNA toxicity and missplicing in the common eye disease Fuchs endothelial corneal dystrophy*. J Biol Chem. 2015; 290: 5979–5990.
  26. Kozłowski P, de Mezer M, Krzyżosiak WJ: *Trinucleotide repeats in human genome and exome*. Nucleic Acids Res. 2010; 38: 4027–4039.
  27. Almeida B, Fernandes S, Abreu IA, Macedo-Ribeiro S: *Trinucleotide repeats: a structural perspective*. Front Neurol. 2013; 4: 76.
  28. Dion V: *Tissue specificity in DNA repair: lessons from trinucleotide repeat instability*. Trends Genet. 2014; 30: 220–229.
  29. Miller JW, Urbinati CR, Teng-Ummuay P, Stenberg MG, Byrne BJ, Thornton CA, et al.: *Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG)(n) expansions associated with myotonic dystrophy*. EMBO J. 2000; 19: 4439–4448.
  30. Budworth H, McMurray CT: *A brief history of triplet repeat diseases*. Methods Mol Biol. 2013; 1010: 3–17.
  31. Mankodi A, Urbinati CR, Yuan QP, Moxley RT, Sansone V, Krym M, et al.: *Muscleblind localizes to nuclear foci of aberrant RNA in myotonic dystrophy types 1 and 2*. Hum Mol Genet. 2001; 10: 2165–2170.
  32. Jurkunas UV, Bitar MS, Funaki T, Azizi B: *Evidence of oxidative stress in the pathogenesis of fuchs endothelial corneal dystrophy*. Am J Pathol. 2010; 177: 2278–2289.
  33. Doors M, Berendschot TT, Touwslager W, Webers CA, Nuijts RM: *Phacopower modulation and the risk for postoperative corneal decompensation: a randomized clinical trial*. JAMA Ophthalmol. 2013; 131: 1443–1450.
  34. Yamazoe K, Yamaguchi T, Hotta K, Satake Y, Konomi K, Den S, et al.: *Outcomes of cataract surgery in eyes with a low corneal endothelial cell density*. J Cataract Refract Surg. 2011; 37: 2130–2136.

Praca wpłynęła do Redakcji 11.08.2015 r. (KO-00020-2015)  
Zakwalifikowano do druku 30.10.2015 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

dr hab. n. med. Monika Ołdak  
Zakład Genetyki Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu  
ul. Mokra 17, Kajetany  
05-830 Nadarzyn  
e-mail: m.oldak@ifps.org.pl