



Östrojen Reseptör Genlerinde İzlenen Genetik Polimorfizmler ile Oküler Hastalık Riski Arasındaki İlişki: Bir Meta-Analiz

The Association Between Genetic Polymorphisms in Estrogen Receptor Genes and the Risk of Ocular Disease: A Meta-Analysis

© Zulvikar Syambani Ulhaq

Maulana Malik İbrahim Devlet İslam Üniversitesi Malang, Tıp ve Sağlık Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Bilimi Bölümü, Batu, Endonezya

Öz

Amaç: Östrojen reseptörü (*ER*) genlerinde izlenen polimorfizmler ile oküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: *ER* gen polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi araştıran mevcut tüm çalışmaların meta-analizi yapıldı.

Bulgular: Dahil edilme kriterlerine dayanarak seçilen çalışmalarda; *ESR1* (*ERα*) (rs2234093, rs12154178, rs1884054, rs1801132 ve rs9340799) ve *ESR2* (*ERβ*) (rs1268656, rs7159462, rs1256031 ve rs4986938) genlerinde sırasıyla 5 ve 4 adet tek nükleotit polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır. *ESR2* rs1256031 gen polimorfizmi ile oküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (olasılık oranı: 0,55, %95 güven aralığı: 0,41-0,74, p<0,0001).

Sonuç: *ESR2* rs1256031 gen polimorfizminin resesif genotipinin oküler hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Bu bilgi, östrojen sinyal yolağının *ERβ* üzerinden göz hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Östrojen reseptörü, gen, polimorfizm, oküler hastalık

Abstract

Objectives: To evaluate the association between estrogen receptor (*ER*) genes polymorphisms and the risk of ocular disease.

Materials and Methods: A meta-analysis was performed of all available studies that investigated the association between *ER* gene polymorphisms and the risk of ocular disease.

Results: Studies that were selected based on inclusion criteria reported 5 and 4 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) identified in the *ESR1* (*ERα*) (rs2234093, rs12154178, rs1884054, rs1801132, and rs9340799) and *ESR2* (*ERβ*) (rs1268656, rs7159462, rs1256031, and rs4986938) genes, respectively. The pooled result showed a significant association between *ESR2* rs1256031 gene polymorphism and ocular disease (odds ratio: 0.55, 95% confidence interval: 0.41-0.74, p<0.0001).

Conclusion: The recessive genotype of *ESR2* rs1256031 gene polymorphism had a protective effect against ocular disease, which supports the hypothesis that the estrogen-signaling pathway through *ERβ* plays a pivotal role in the pathogenesis of ophthalmic disorders.

Keywords: Estrogen receptor, gene, polymorphism, ocular disease

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zulvikar Syambani Ulhaq, Maulana Malik İbrahim Devlet İslam Üniversitesi Malang, Tıp ve Sağlık Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Bilimi Bölümü, Batu, Endonezya

Tel.: +6282145074847 E-posta: zulhaq@kedokteran.uin-malang.ac.id **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2659-1940

Geliş Tarihi/Received: 11.10.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.02.2020

Cite this article as: Ulhaq ZS. The Association Between Genetic Polymorphisms in Estrogen Receptor Genes and the Risk of Ocular Disease: A Meta-Analysis. Turk J Ophthalmol 2020;50:216-220

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Steroid kadın cinsiyet hormonu olan östradiol (E_2), östrojenin önemli bir formu olarak kabul edilmektedir.¹ E_2 biyosentezi, *cyp19a1* geni tarafından kodlanan hız sınırlayıcı enzim aromataz tarafından düzenlenir.^{2,3,4,5} E_2 sentezi özellikle overlerde gerçekleşmekle birlikte beyin, adipositler, kemik, karaciğer ve retina gibi birçok dokuda lokal E_2 sentezi görülmektedir.^{6,7} Bazı veriler, gonadal hormonların diyabet, obezite ve miyokard infarktüsü gibi üreme organlarıyla ilgili olmayan çeşitli hastalıklar ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.^{4,8,9} Ancak, E_2 ile göz hastalıkları arasındaki ilişki hakkında bilgiler sınırlıdır.

Memelilerde *cyp19a1* gen ifadesi gözde iç nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka ve fotoreseptörlerde saptanırken, östrojen reseptörü (ER) hemen hemen tüm retina tabakalarında, korneada, lenste, konjonktivada, lakrimal ve meibomian bezlerde ifade edilmektedir ve bu durum E_2 sentezi ve sinyal mekanizmasının göz için gerekli olduğunu göstermektedir.^{7,10} E_2 'nin retina ve optik sinirde nöroprotektif etkili olduğu bildirilmiştir.¹¹ Ayrıca, E_2 'nin glokom, miyopi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) ve katarakt gibi bazı göz hastalıklarında rol oynadığı düşünülmektedir.^{12,13,14,15} Ayrıca, kuru göz hastalığı prevalansı, özellikle menopozal ve postmenopozal yaş grubunda olmak üzere, kadınlarda daha yüksektir.¹⁶ Bu bilgiler birlikte ele alındığında, östrojenin oküler hastalık gelişimine katkıda bulunduğu görüşünü desteklemektedir.

DNA polimorfizmleri, bireyler ve popülasyonlar arasında yaygın olarak görülen farklı DNA dizileridir. En sık görülen DNA polimorfizm türü, DNA dizisindeki tek bir nükleotid değişikliği ile tanımlanan tek nükleotid polimorfizmidir (SNP). Bununla birlikte, DNA dizilerinde meydana gelen değişiklikler, ilgili genin ifade düzeyi ve fonksiyonel etkisinde değişikliğe yol açarak doğrudan ya da dolaylı olarak hastalık gelişimi ile ilişkili olabilir.¹⁷ Östrojen aracılığı ettiği etkiler, başlıca, *ESR1* ve *ESR2* genleri tarafından kodlanan sırasıyla $ER\alpha$ and $ER\beta$ tarafından düzenlenir.¹⁸ *ER* genlerinin genetik polimorfizmi ve hastalık riski arasındaki ilişki özellikle kanser ile ilgili olarak kapsamlı düzeyde bildirilmiştir.^{19,20} *ESR1* (rs223469, rs9340799) ve *ESR2* (rs1256031, rs4986938) için iki yaygın SNP saptanmıştır.^{21,22} Nitekim, *ESR* genlerinde görülen SNP'ler, östrojenin normal fizyolojik işlevlerini ve oküler hastalık riskini doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyebilmektedir. Buna nedenle, bu çalışmada, *ER* gen polimorfizmleri ve oküler hastalık riski arasındaki ilişkinin doğru şekilde tahmin edilebilmesi amacıyla ilgili mevcut tüm çalışmaların meta-analizi yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

PubMed, Google Akademik, Scopus ve Web of Science kullanılarak literatür taraması yapıldı. Tarama yapılırken *ER*, polimorfizm ve oküler hastalık gibi anahtar kelimeler birlikte kullanıldı. Literatür taraması son olarak Eylül 2019'da güncellendi. Dahil etme kriterleri şu şekilde belirlendi: (1) *ER*

gen polimorfizmleri ve oküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren ve (2) olgu-kontrol tasarımı kullanılan çalışmalar. *ER* polimorfizmleri için genotip frekansı Hardy-Weinberg dengesi (HWE) ile test edilmiştir. *ER* polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişki birleştirilmiş olasılık oranı (OO) ve %95 güven aralığı (GA) hesaplanarak tahmin edilmiştir. Heterojeniteyi göz önüne almak için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Heterojenite Q -testi ve I^2 ile değerlendirilmiştir. Yayın yanlılığını Egger regresyon testi ile değerlendirilmiştir. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Literatür taramasında çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 5 çalışma seçilmiştir. Seçilen çalışmaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Mabuchi ve ark.¹² tarafından yapılan çalışmaya dahil edilen 425 glokom hastasının (220 erkek ve 205 kadın) yaş ortalaması 63,55 yıl iken, Kosior-Jarecka ve ark.²¹ yaş ortalaması 75,7 yıl olan 235 glokom hastasını (72 erkek ve 163 kadın) çalışmalarına dahil etmiştir. Seitzman ve ark.¹⁴ ve Imbert ve ark.²³ çalışmalarına yaş ortalaması sırasıyla 65 ve 62,2 yıl olan sadece kadın hastaları dahil etmiştir. Škiljić ve ark.¹⁵ çalışmalarına dahil edilen hastaların cinsiyeti ve yaşı hakkında bilgi vermemiştir. Ancak çalışmada yaşa bağlı kataraktlarda östrojen ilişkili polimorfizm değerlendirilmiştir. Tüm çalışmalarda cinsiyet ve yaş uyumlu kontrol grupları kullanılmıştır. Bu nedenle, bu çalışmada ağırlıklı olarak menopoz dönemindeki kadın hastalardan elde edilen veriler kullanılmıştır.

ESR1 (rs2234093, rs12154178, rs1884054, rs1801132 ve rs9340799) ve *ESR2* (rs1268656, rs7159462, rs1256031 ve rs4986938) genlerinde sırasıyla 5 ve 4 adet SNP tanımlanmıştır. Tüm SNP'ler HWE ile uyumludur ($p>0,05$) Sonuç olarak, *ESR1* (rs2234093 ve rs9340799) ve *ESR2* (rs1256031 ve rs4986938) polimorfizmleri ile oküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz meta-analiz çalışmamıza sadece 3 çalışma dahil edilmiştir. *ER* polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişki açısından birleştirilmiş veriler Tablo 2'de gösterilmektedir. *ESR1* gen polimorfizmi ile oküler hastalık riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, *ESR2* rs1256031 resesif gen polimorfizmi OO'da %45'lik bir azalma göstermiştir (OO: 0,55, %95 GA: 0,41-0,74, $p<0,0001$, düşük heterojenite I^2 : %15), bu da *ESR2* rs1256031'de resesif genotipin oküler hastalığa karşı koruyucu etkisini düşündürmektedir. Yayınlarda *ER* polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişki açısından yanlılık olmadığı belirlenmiştir ($P_{Egger testi} >0,05$).

Tartışma

Bu çalışmada 4 oküler hastalık (primer açık açılı glokom (PAAG), kuru göz, katarakt ve YBMD) analiz edilmiştir. İlginç şekilde, bu hastalıklar genellikle ilerleyen yaş ile ilişkilidir. Öyle ki, menopoz dönemindeki kadınlarda düşük östrojen seviyeleri gözlenmekte ve bu

Tablo 1. ER polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların özeti																
Yazar	Ülke	Oküler hastalık	Cinsiyet (K/E)	Yaş ^a	SNP	Genotip dağılımı						PHWE ^b	Allel dağılımı			
						Olgu			Kontrol				Olgu		Kontrol	
						WW	WM	MM	WW	WM	MM		W	M	W	M
ESR1																
Imbert ve ark. ²³	ABD	Kuru göz	82*	62,2/59	rs2234093	12	22	12	5	9	7	0,536114	34	34	14	16
Kosior-Jarecka ve ark. ²¹	Polonya	PAAG	163/ 72	75,75**/ NA	rs12154178	127	93	13	90	68	6	0,111733	220	106	158	74
					rs1884054	107	93	23	79	67	19	0,410095	200	116	146	86
Seitzman ve ark. ¹⁴	ABD	YBM	1123#	65	rs2234093	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	453	415	478	430
					rs9340799	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	555	307	588	328
					rs1801132	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	673	187	707	209
Škiljić ve ark. ¹⁵	Estonya	Katarakt	Yok	Yok	rs2234693	130	240	121	54	96	35	0,053831	370	361	150	131
					rs9340799	249	195	47	96	72	17	0,513599	444	242	168	89
ESR2																
Kosior-Jarecka ve ark. ²¹	Polonya	PAAG	163/ 72	75,75**/ NA	rs1268656	154	53	13	124	33	5	0,142854	207	66	157	38
					rs7159462	177	38	6	142	22	1	0,883193	215	44	164	23
Mabuchi ve ark. ¹²	Japonya	PAAG	326/ 290	65,45**/ 63,55**	rs1256031	112	220	93	49	84	58	0,101595	313	332	142	133
					rs4986938	328	89	8	137	48	7	0,287639	417	97	185	55
Škiljić ve ark. ¹⁵	Estonya	Katarakt	Yok	Yok	rs1256031	178	228	84	53	101	31	0,143495	406	312	154	132
					rs4986938	192	225	74	69	95	21	0,168862	417	299	164	116
#sadece kadın olgular, *cinsiyete göre sınıflandırılmamıştır, **birleşik ortalama, aolgu ve kontrollerin yaş ortalaması, bkontrollerde HWE denge testi için p, WW: Yabani tip homozigot, WM: Heterozigot, MM: Mutant homozigot, W: Yabani tip allel, M: Mutant allel. PAAG: Primer açık açılı glokom, YBM: Yaşa bağlı makülopati, SNP: Tek nükleotid polimorfizmi																

durum sitokin üretimi ve oküler hastalıklarda artış ile ilişkilendirilmektedir.^{23,24} Ayrıca, hormon replasman terapisi ile tedavi edilen menopoz dönemindeki kadınlarda östrojenin koruyucu etkisine işaret eder şekilde göz içi basıncında azalma görülmektedir.^{25,26} Ancak, *cyp19a1* polimorfizmi açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. *cyp19a1* (rs10046) polimorfizmi olan bir kadın hastada miyopiye yatkınlık görülmüştür²⁴, ancak *cyp19a1* polimorfizminin katarakt riski ile ilişkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.¹⁵ Ayrıca, Nishikawa ve ark.²⁷ vitreoretinal hastalığı olan olgularda steroid cinsiyet hormonu seviyelerinde bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Ancak, östrojenin oküler hastalıklar üzerindeki etkisinin araştırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Östrojen etkisini reseptörlerine bağlanarak gösterdiğinden, ER polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için ER genetik varyasyonlarının belirlenmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada, aynı zamanda tip 2 diabetes mellitus gelişiminde koruyucu faktör olduğu belirlenen *ESR2* rs1256031 resesif gen polimorfizminin oküler hastalık riskini azalttığı bildirilmektedir.²⁸ ERβ ifadesi olmayan farelerde, ERβ'nın koruyucu etkisini destekler şekilde, RPE hücrelerinin *in vivo* hasara daha duyarlı olduğu görülmüştür.²⁹ ERβ ifade düzeyinin, retina dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminde ERα'ya göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.^{2,4,30} Ayrıca, insan gözünde ERβ'nın, ERα'dan daha stabil düzeylerde ifade ediliyor olması, ERβ'nın gözün

normal fizyolojik işlevleri için belirgin bir rolü olduğunu düşündürmektedir.³¹

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlı olduğu yönler bulunmaktadır. İlk olarak, konu hakkında yayınlanmış sınırlı sayıda makale bulunması sebebiyle meta-analize az sayıda çalışma dahil edilmiştir. Yayınlanan 5 makaleden sadece 3 tanesi ileri analiz için uygun bulunmuştur, diğer çalışmalarda ise farklı SNP'ler incelenmiştir. İkinci olarak, SNP'lerin majör ve minör allellerinin oküler hastalık riski açısından farklı rolleri olabilir. Bu da çalışmalarda heterojeniteye neden olmaktadır. Üçüncü olarak, bu çalışmada başlıca menopoz dönemindeki kadınların birleştirilmiş verileri kullanılmış olsa da, bazı çalışmalara hem erkek hem de kadın olgular dahil edilmiştir. Bu durum birleştirilmiş tahmin değerini etkileyebilir. Dolayısıyla, bu bulguların dikkatle yorumlanması gerekir.

Sonuç

Özet olarak, meta-analiz sonucumuz *ESR2* rs1256031 gen polimorfizminin oküler hastalık riski ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. *ESR2* rs1256031 resesif gen polimorfizmi, oküler hastalık gelişim riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonucun doğrulanması için ER ile oküler hastalıklar arasındaki ilişkinin doğru tahmin edilmesine yardımcı olabilecek daha fazla çalışmanın yapılması beklenmektedir.

Tablo 2. ER polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren meta-analiz

Model	Çalışma sayısı	OO	%95 GA	I ² (%)	p değeri
ESR1 rs2234093					
Allel modeli	3	1,05	0,89-1,24	0	0,61
Dominant model	2	1,37	0,92-2,04	0	0,12
Resesif model	2	0,86	0,60-1,22	0	0,39
Homozigot model	2	2,53	0,11-60,68	78	0,57
Heterozigot model	2	0,93	0,64-1,36	0	0,05
ESR1 rs9340799^a					
Allel modeli	2	0,99	0,82-1,19	0	0,90
ESR2 rs1256031					
Allel modeli	2	1,16	0,97-1,40	0	0,10
Dominant model	2	1,29	0,99-1,68	0	0,06
Resesif model	2	0,55	0,41-0,74	15	<0,0001*
Homozigot model	2	0,75	0,53-1,07	0	0,11
Heterozigot model	2	0,85	0,44-1,64	77	0,63
ESR2 rs4986938					
Allel modeli	2	1,15	0,83-1,59	54	0,40
Dominant model	2	1,2	0,93-1,56	0	0,37
Resesif model	2	0,93	0,35-2,44	66	0,09
Homozigot model	2	0,86	0,34-2,19	62	0,11
Heterozigot model	2	1,09	0,48-2,49	52	0,15

^aESR1 rs9340799 polimorfizmi için bir çalışmada genotip frekansı verisi bildirilmediğinden, sadece allel modeli karşılaştırması yapılmıştır. *p<0,05, OO: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı, ER: Östrojen reseptörü

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Hutchinson CV, Walker JA, Davidson C. Oestrogen, ocular function and low-level vision: a review. J Endocrinol. 2014;223:R9-18.
- Ulhaq ZS, Kishida M. Brain Aromatase Modulates Serotonergic Neuron by Regulating Serotonin Levels in Zebrafish Embryos and Larvae. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:230.
- Ulhaq ZS. Brain aromatase modulates cardiac functions in embryonic zebrafish. International Journal of Veterinary Science and Medicine. 2019.
- Ulhaq ZS. Estrogen-serotonin interaction and its implication on insulin resistance. Alexandria Journal of Medicine. 2019;55:76-81.
- Ulhaq ZS. Aromatase and neuroregeneration. Malang Neurol J. 2019;5:48-50.
- Barakat R, Oakley O, Kim H, Jin J, Ko CJ. Extra-gonadal sites of estrogen biosynthesis and function. BMB Rep. 2016;49:488-496.
- Cascio C, Russo D, Drago G, Galizzi G, Passantino R, Guarneri R, Guarneri P. 17beta-estradiol synthesis in the adult male rat retina. Exp Eye Res. 2007;85:166-172.
- Newton KM, LaCroix AZ, Heckbert SR, Abraham L, McCulloch D, Barlow W. Estrogen therapy and risk of cardiovascular events among women with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003;26:2810-2816.
- Lizcano F, Guzmán G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. Biomed Res Int. 2014;2014:757461.
- Kazama S, Kazama JJ, Ando N. Eye diseases in women. Fukushima J Med Sci. 2019;65:30-36.
- Nuzzi R, Scalabrin S, Becco A, Panzica G. Sex Hormones and Optic Nerve Disorders: A Review. Front Neurosci. 2019;13:57.
- Mabuchi F, Sakurada Y, Kashiwagi K, Yamagata Z, Iijima H, Tsukahara S. Estrogen receptor beta gene polymorphism and intraocular pressure elevation 2 in female patients with primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol. 2010;149:826-830.
- Chen ZT, Wang JJ, Liao YT, Shih YF, Lin LL. Polymorphisms in steroidogenesis genes, sex steroid levels, and high myopia in the Taiwanese population. Mol Vis. 2011;17:2297-2310.
- Seitzman RL, Mahajan VB, Mangione C, Cauley JA, Ensrud KE, Stone KL, Cummings SR, Hochberg MC, Hillier TA, Sinsheimer JS, Yu F, Coleman AL. Estrogen receptor alpha and matrix metalloproteinase 2 polymorphisms and age-related maculopathy in older women. Am J Epidemiol. 2008;167:1217-1225.
- Škiljić D, Nilsson S, Seibt Palmér M, Tasa G, Juronen E, Behndig A, Karlsson JO, Petersen A, Zetterberg H, Zetterberg M. Estrogen-related Polymorphisms in Estonian Patients with Age-related Cataract. Ophthalmic Genet. 2015;36:188-191.
- Peck T, Olsakovsky L, Aggarwal S. Dry Eye Syndrome in Menopause and Perimenopausal Age Group. J Midlife Health. 2017;8:51-54.
- Figtree GA, Noonan JE, Bhindi R, Collins P. Estrogen receptor polymorphisms: significance to human physiology, disease and therapy. Recent Pat DNA Gene Seq. 2009;3:164-171.
- Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. Cell Immunol. 2015;294:63-69.
- Chae YK, Huang HY, Strickland P, Hoffman SC, Helzlsouer K. Genetic polymorphisms of estrogen receptors alpha and beta and the risk of developing prostate cancer. PLoS One. 2009;4:e6523.

20. Cai Q, Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Cheng JR, Gao YT, Zheng W. Genetic polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and risk of breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:853-859.
21. Kosior-Jarecka E, Sagan M, Wróbel-Dudzifiska D, Łukasik U, Aung T, Khor CC, Kocki J, Żarnowski T. Estrogen receptor gene polymorphisms and their influence on clinical status of Caucasian patients with primary open angle 3 glaucoma. *Ophthalmic Genet.* 2019;40:323-328.
22. de Voogd S, Wolfs RC, Jansonius NM, Uitterlinden AG, Pols HA, Hofman A, de Jong PT. Estrogen receptors alpha and beta and the risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:110-114.
23. Imbert Y, Foulks GN, Brennan MD, Jumblatt MM, John G, Shah HA, Newton C, Pouranfar F, Young WW Jr. MUC1 and estrogen receptor alpha gene polymorphisms in dry eye patients. *Exp Eye Res.* 2009;88:334-348.
24. Chen ZT, Wang JJ, Liao YT, Shih YF, Lin LL. Polymorphisms in steroidogenesis genes, sex steroid levels, and high myopia in the Taiwanese population. *Mol Vis.* 2011;17:2297-2310.
25. Altıntaş O, Caglar Y, Yüksel N, Demirci A, Karabaş L. The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow. *Ophthalmologica.* 2004;218:120-129.
26. Ulhaq, ZS (In press). The association of estrogen-signaling pathways and susceptibility to open-angle glaucoma. *Beni-Suef univ J Basic Appl Sci.* doi: 10.1186/s43088-020-0034-8.
27. Nishikawa Y, Morishita S, Horie T, Fukumoto M, Sato T, Kida T, Oku H, Sugawara J, Ikeda T, Nakamura K. A comparison of sex steroid concentration levels in the vitreous and serum of patients with vitreoretinal diseases. *PLoS One.* 2017;12:e0180933.
28. Herrera-Lopez EE, Castelan-Martinez OD, Suarez-Sanchez F, Gomez-Zamudio JH, Peralta-Romero JJ, Cruz M, Valladares-Salgado A. The rs1256031 of estrogen receptor β gene is associated with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12:631-633.
29. Elliot SJ, Catanuto P, Espinosa-Heidmann DG, Fernandez P, Hernandez E, Saloupis P, Korach K, Karl M, Cousins SW. Estrogen receptor beta protects against in vivo injury in RPE cells. *Exp Eye Res.* 2010;90:10-16.
30. Wu WE, Tan XJ, Dai YB, Krishnan V, Warner M, Gustafsson JÅ. Targeting estrogen receptor β in microglia and T cells to treat experimental autoimmune 4 encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:3543-3548.
31. Munaut C, Lambert V, Noël A, Frankenne F, Deprez M, Foidart JM, Rakic JM. Presence of oestrogen receptor type beta in human retina. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:877-882.