

DERLEME REVIEW

Siliopatiler ile Birlikte Olan Retina Hastalıkları

Retinal Diseases with Ciliopathies

Kemal ÖRNEK* / ORCID No: 0000-0002-7745-1892, Nurgül ÖRNEK** / ORCID No: 0000-0003-3068-1831

*Prof. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş Tarihi/Received: 14.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 20.12.2020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kemal ÖRNEK, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bağbaşı Yerleşkesi, 40100

Merkez / KIRŞEHİR Tel./Phone: +90 386 280 39 00, E-posta/E-mail: kemalornek@hotmail.com

ÖZ

Siliopatiler, silia organeli taşıyan hücreleri etkileyen bir grup hastalıktır. Retina tutulumu sık görülür. Retina fotoreseptörlerinin dış parçaları silialardan oluşmaktadır. Leber doğumsal amarozi ve retinitis pigmentosa gibi özellikle fotoreseptörlerdeki siliaları etkileyen fonksiyonel bozukluklar sendrom olmayan siliopatiler olarak sınıflandırılır. Usher sendromu, Joubert sendromu, Meckel-Gruber sendromu, Senior-Loken sendromu, Sjögren-Larsson sendromu, Bardet-Biedl sendromu ve Alstrom sendromu gibi fotoreseptörler ile birlikte çok sayıda başka dokuların birlikte etkilendiği durumlar ise sendrom olan siliopatileri oluşturmaktadır. Bu hastalıklarda altta yatan patolojik mekanizmalar henüz tümüyle aydınlatılmış değildir. Belirtileri güncel yöntemlerle tedavi edilmektedir. Bu yazı, siliopatiye bağlı oluşan retina hastalıklarının oluşumunu, kliniğini, tanı ve tedavilerini anlatmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Siliopati, retina hastalıkları, silia, fotoreseptör, sendrom.

ABSTRACT

Ciliopathies are a group of diseases that affects cells containing the cilium organell. Retinal involvement is frequent in ciliopathies. The outer segment of retinal photoreceptors is composed of cilium. Functional defects limited to the photoreceptors cilium in particular are classified as non-syndromic ciliopathies like Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa. Photoreceptor disease also manifests as a part of syndromic ciliopathies with involvement of multiple tissues as in Usher syndrome, Joubert syndrome, Meckel-Gruber syndrome, Senior-Loken syndrome, Sjögren-Larsson syndrome, Bardet-Biedl syndrome and Alstrom syndrome. Underlying mechanisms of pathology remain largely unclear in these diseases. Symptoms are treated using current methods. This paper describes the pathogenesis, clinics, diagnosis and treatment of retinal diseases occurring due to ciliopathy.

Keywords: Ciliopathy, retinal diseases, cilium, photoreceptor, syndrome.

Giriş

Siliopatiler, genetik ve fenotip olarak birbirlerinden farklı bir grup hastalıktır. Silia organeli gelişim sürecinde önemli olduğundan, embriyogenez sırasındaki bir bozukluk bir grup hastalığın oluşmasına neden olabilmektedir. Bu hastalık mekanizmalarının birbirlerine benzer özellikler gösteriyor olması, sendromlar şeklinde adlandırılmalarına yol açmaktadır.^[1-4]

Fotoreseptörlerde bulunan siliaların fonksiyonundaki bozulmaya bağlı oluşan siliopatilerde, retina tutulumu siktir. Retina dejenerasyonlarının yaklaşık dörtte biri bu nedenle oluştuğundan, retina hastalıkları ve siliopatiler arasındaki ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. Bu ilişki ilk olarak, retinitis pigmentosa (RP) ve Usher sendromu (US) olan hastalarda, sperm hareket bozuklukları saptandığında dikkatleri çekmiştir. Fotoreseptörlerde bulunan silia yapısal olarak sperm flagellasına çok benzemektedir. Bu benzerlikten hareketle spermde hareket bozukluğuna yol açan silia fonksiyon bozukluğunun, retina hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.^[5-12]

Nitrik oksitin 1990'lı yılların "molekülü" olması gibi, siliaların da 21. yüzyılın "organeli" olabileceği ileri sürülmektedir. Retina dejenerasyonlarından sorumlu genlerin tanımlanmasını takiben, "siliaların fonksiyon teorisi" ortaya atılmıştır. Bardet-Biedl sendromu'ndan (BBS) Joubert sendromu'na (JS) kadar çok farklı fenotiplerde ortaya çıkması, bu genlerin böbrek ve beyin gibi organlarda da yapıldığını göstermektedir.^[13]

Bu yazının amacı, fotoreseptör silia biyolojisi hakkında bilgiler vermek ve siliopatilerle sık birliktelik gösteren retina hastalıklarıyla ilgili kısa bir özet sunmaktır.

Silia

Silia, memeli hücrelerinden uzantılar şeklinde çıkan, karmaşık bir organeldir. Sendromlarla birlikte veya tek başına ortaya çıkması, farklı doku ve hücre türlerini farklı mutasyonlarla etkilemesi dolayısıyla anlaşılması hala zorluklar içermektedir.^[14-17]

Silia, hemen tüm hücre türlerinin membranında bulunan mikrotübül bir yapıdır. Mikrotübüllerin hücresel döngü içinde olgunlaşması bazal cisimcikte gerçekleşir. İçerdiği mikrotübüllere

göre siliolar, hareketli yada hareketsiz (primer, mikrotübül içermeyen) silia olarak sınıflandırılır.^[18-21]

Silia, sahip olduğu membran ve çözünebilir proteinler bakımından benzeri olmayan bir yapıya sahiptir. Bu durum, hücre düzeyinde sıkı kontrol edilen bir seçme ve taşıma işlemi ile gerçekleşir. Silianın membranından geçiş intraflageller transport (IFT) ile sağlanır. IFT mekanizması, motor kinezin üniteleri ve motor dinein üniteleri içeren protein makromolekül yapılarından oluşmaktadır. Taşınan oluşumlar kinezin yardımı ile içeriye, dinein yardımı ile dışarıya geçmektedir. Son çalışmalar, siliada hücre membranı kaynaklı reseptörleri etkileyen ektozom adlı yapılardan söz etmektedir. Bu proteinlerin dışında da sinyal yollarında, vezikül transportunda, hücre zarından geçişlerde görevli protein yapıları bulunmaktadır.^[22-27]

Primer silia (hareketsiz silia) çevresel sensörler (mekonosensör, kemosensör, nörosensör) olarak görev yapar. Ayrıca pek çok persepsiyona da, işitme (kohlea), koku (olfaktor siliolar) ve görme (koni ve basiller) gibi aracılık etmektedir. Çok farklı hücresel işlemlerin içinde yer alması, silia disfonksiyonun Meckel-Gruber sendromu (MGS), JS, BBS, Senior-Loken sendromu (SLS) ve US gibi çok sayıda hastalığa neden olmasıyla sonuçlanmaktadır.^[19,28]

Fotoreseptör ve Silia

Retina, ışığı sinir impulslarına dönüştüren çok katlı bir nöron yapısına sahiptir. (Şekil-1) Işığa ilk cevabı oluşturan fotoreseptörler, hücre gövdesi, iç parça ve dış parça şeklinde 3 bölmeden oluşan, üst düzeyde özelleşmiş nöronlardır. (Şekil-2) Dış parça yoğun membranlı disklerden oluşmuş bir siliadır. İç parça ise protein yapımında ve dış ortamla alışverişte görevlidir.^[29]

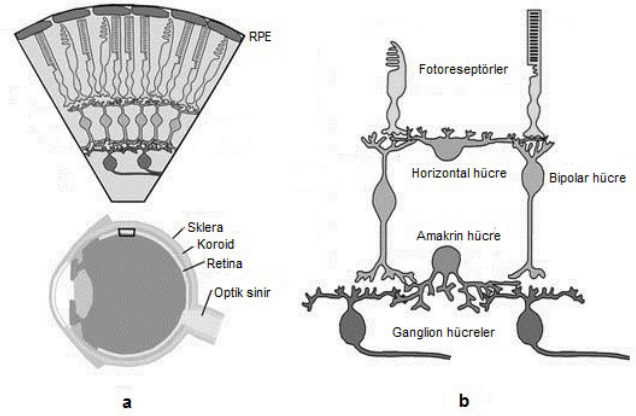
Konlar ve rodler ortak bir yapıya sahip olsalar da, şekil, büyüklük ve ışığı verdikleri cevapları yönünden farklılıklar gösterirler. Rodlar loş ışıkta yüksek oranda duyarlı durumdadır ve disklerin bulunduğu dış parça uzun silindir yapıları içerir. Konların diskleri bulunduran dış parçası daha kısadır.

Fotoreseptörlerde bulunan siliolar 3 ana parçadan oluşur: aksonem içeren dış kısım, geçiş bölgesi ve bazal gövde (BG). Geçiş bölgesi hücre membranıyla bağlantılı yapılara sahiptir.^[30]

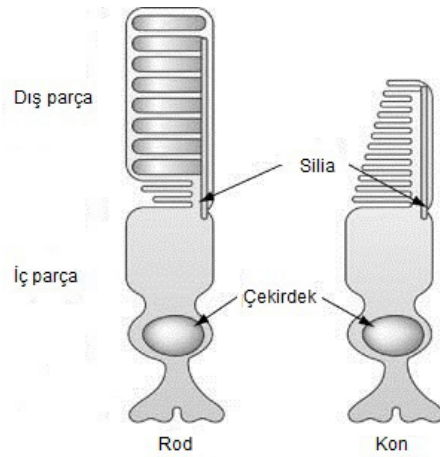
Farklı hücre türlerine ait siliolar birbirleriyle önemli benzerlikler gösterse de, fotoreseptörler ileri derecede farklılaşmış silialara sahiptir: i) Dış parça opsinle dolu çok sayıda disk içerir; ii) Dış parçanın distal uçları düzenli bir yenilenme içindedir. Bu durum sirkadyen bir döngü şeklinde devam eder; iii) Madde taşınmasına yardımcı olurlar. Son çalışmalar bu işlevin IFT proteinlerinin geri dönüştürülmesi yoluyla gerçekleştiği göstermektedir. Retrograd mekanizma bozulduğunda, silia yapımı ve devamlılığı da bozulacağından, silia disfonksiyonu ve fotoreseptör dejenerasyonuna kadar giden bir dizi süreç başlamış olur.^[31-32]

Fotoreseptörlerdeki silioların kendine özgü özellikleri, bu hücrelerin aynı zamanda spesifik bir düzenleyici mekanizmaya sahip olduğunu da göstermektedir. Bu mekanizma, spesifik proteinlerin oluşması, fonksiyon göstermesi veya farklı proteinler arası ilişkilerin düzenlenmesi şeklinde olmaktadır. Bugüne kadar tanımlanmış olan silia proteinlerinin büyük çoğunluğunun retina hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[6,33-38]

Canlılardan yapılan modellemeler, hastalıkların fizyopatolojilerinin anlaşılmasında önemli bakış açıları sağlamaktadır. Ama insanlardaki hastalıklara ait fenotipler, model çalışmalarında tam olarak gerçekleştirilememektedir. Retina siliopatilerinde alta yatan patolojik mekanizma hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu alanda ilerlemeler devam ettikçe, patolojik mekanizmalarla ilgili daha çok bilgi elde etmek mümkün olacaktır.^[39-53]



Şekil-1: (a) Retina kesitinin görünümü. (b) Işığın retina hücrelerinden geçiş yolu. (RPE: Retina pigment epiteli)



Şekil-2: Kon ve rod fotoreseptörlerin yapısı.

Siliopatilerle Birlikte Olan Retina Hastalıkları

Retina hastalıkları ile birlikte görülen siliopatilerde ilgili genin işlevi, mutasyonun türü ve mutasyonun bulunduğu bölgeye göre değişen geniş bir klinik durum spektrumu ortaya çıkmaktadır.^[4,54]

Leber doğumsal amarozi ve retinitis pigmentosa gibi özellikle retina fotoreseptörlerindeki siliayı etkileyen bozukluklar sendrom olmayan siliopatiler olarak tanımlanır. Retina tutulumu, US, JS, MGS, SLS, Sjögren-Larsson sendromu, BBS ve Alstrom sendromu gibi çok sayıda dokunun etkilendiği, sendrom olarak adlandırılan durumların bir parçası olarak da ortaya çıkmaktadır. (Tablo-1)

Sendrom Olmayan Retina Hastalıkları

RP çocukluk çağından başlayan bir retina dejenerasyonudur. İlerleyici periferik görme kaybı ve gece körlüğü ile karakterizedir. Başlangıçta primer mutasyon rod fotoreseptör fonksiyonunu etkilese, hastalık daha sonra kon fotoreseptör kaybı ile devam etmektedir. Tipik fundus bulguları retinada kemik spikülü şeklinde pigmentasyon, retina atrofi, arterlerde daralma ve optik diskte soluklaşmadır.^[55]

LDA, doğumda veya takip eden birkaç ay içinde ortaya çıkan orta derecede veya şiddetli görme kaybı ile karakterizedir. Diğer belirtiler arasında nistagmus, zayıf pupiller yanıtlar, fotofobi ve Franceschetti'nin digitooküler işareti sayılabilir. Simetrik orta yüz

Tablo-1: Siliopatilerle birlikte sık görülen retina hastalıkları ve özellikleri.

Hastalıklar	Etkilenen fotoreseptörler	Kalıtım	Özellikler
Sendrom olmayanlar Leber doğumsal amarozi Retinitis pigmentosa	Rod ve konlar Rod ve konlar	Dominant Resesif Dominant Resesif X'e bağlı	Retina dejenerasyonu Retina dejenerasyonu
Sendromlar Bardet-Biedl Sendromu	Rod ve konlar	Resesif	Retina dejenerasyonu, obezite, polikistik böbrek hastalığı, polidaktili, bilişsel bozukluk, hipogonadizm, anozmi
Joubert Sendromu	Rod ve konlar	Resesif	Retina dejenerasyonu, polikistik böbrek hastalığı, polidaktili, bilişsel bozukluk, beyin anomalileri, hipotoni, ataksi
Senior-Loken Sendromu	Rod ve konlar	Resesif	Retina dejenerasyonu, nefronofitizis
Usher Sendromu	Rod ve konlar	Resesif	Retina dejenerasyonu, sensörinöral işitme kaybı
Meckel Gruber Sendromu	Rod ve konlar	Resesif	Retina dejenerasyonu, böbrek hastalığı, fiziksel deformiteler
Alstrom Sendromu	Rod ve konlar	Resesif	Retina dejenerasyonu, sensörinöral işitme kaybı, obezite, diyabet
Sjögren-Larsson Sendromu	Rod ve konlar	Resesif	Retina dejenerasyonu, doğumsal iktiozis, spastisite, zeka geriliği

hipoplazisi ve enoftalmi görülebilir. Elektoretinografi genellikle yaşamın erken dönemlerinden itibaren bozuktur.^[56]

290-kDa sentrozom-silia proteini (CEP290) ve retinitis pigmentosa GTPase regülatör (RPGR) genlerindeki mutasyonlar, LDA ve RP fenotiplerinin önemli bir nedenini oluşturur ve bu proteinler fotoreseptörlerde ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

RPGR proteinindeki mutasyonlar kalıtsal retina dejenerasyonunun en yaygın ve ciddi formlarından birine neden olur. RPGR, silia oluşumunda ve aktin filamanlarının düzenlenmesinde görevlidir. CEP290 ise, GB'deki mikrotübülleri silia membranına bağlar, burada çoklu silia proteinleriyle etkileşime girer ve protein taşınmasını kontrol eder. CEP290 mutasyonları çok sayıda siliopati fenotipiyle ilişkilili bulunmuştur.^[40,41,57-60]

Sendrom Olan Retina Hastalıkları

Usher Sendromu

Usher sendromu, görme bozukluğu ve sensörinöral işitme kaybı ile ortaya çıkan otozomal resesif bir bozukluktur. Heterojendir ve hastaların çoğunluğu 3 klinik tipten birine girer: Usher sendromu tip I (US1), tip II (US2) ve tip III (US3). En şiddetli tip olan US1 formu gerçekte bir siliopati değildir, çünkü ilişkili genler tarafından kodlanan proteinler perisiliyer bölgede bulunur. Kulakta US1 proteinleri, kohleanın saçlı hücrelerindeki sterosiliaların olgunlaşmasında rol oynar. US2'de, mutant gen ürünleri, fotoreseptörlerdeki siliaların kalıcı membran kompleksindedir. Usher'in en az şiddetli formu olan US3, CLRN1 veya HARS'deki mutasyonlardan kaynaklanır. Farelerde CLRN1, fotoreseptörlerdeki silia tabanına ve sinaptik şeritlere yerleşiktir. En sık görülen tip, USH2A genindeki mutasyonların en yaygın olduğu US2'dir (%56). Son zamanlarda, sensörinöral işitme kaybının eşlik ettiği kon-rod distrofisi gibi ortaya çıkan, farklı bir US formu bildirilmiştir. En yaygın özellikler, arterioller daralma ile periferde kemik spikül oluşumunu içerir. Hastalarda düzensiz atrofik değişiklikler ve ayrıca retinitis punktata albesens görünümü olarak tanımlanan sarı veya gri-beyaz benekler gözlenmiştir.^[60-61]

Joubert Sendromu

Joubert sendromu, çeşitli genetik mutasyonlarla ilişkili otozomal resesif kalıtılan nörogelişimsel bir hastalıktır. Mutasyonları, primer silianın gelişiminde ve devamlılığında önemli olan INP-P5E gibi otuzdan fazla gende tanımlanmıştır. Orta beyin-arka beyin birleşiminin malformasyonu ile karakterizedir. Ayrıca böbrek

anomalileri, polidaktili, karaciğer fibrozu ve psikomotor gerilik ve gelişimsel gecikme gibi diğer nörogelişimsel bulgular olabilir. JS'nin nöroradyolojik ayırt edici özelliği beyin görüntülemesindeki "molar diş işareti" dir.^[62-64]

Retina tutulumu genellikle ERG'de belirgindir, hastalığın erken döneminde bozuktur. Hastalığın alt grupları, korioretinal kolobomlar, retina dejenerasyonu, okülomotor apraksi ve daha az sıklıkla optik sinir atrofisinden etkilenir. Kolobomu olan hastalarda retina dejenerasyonu gelişmesi daha az olasıdır ve retina dejenerasyonu olan hastalarda kolobom görülmez. Şiddetli, erken başlangıçlı retina dejenerasyonu özellikle CEP290 ve AHI1 mutasyonları olanlarda görülmektedir.^[64,65]

Meckel-Gruber Sendromu

Meckel-Gruber sendromu (MGS), çoklu organ malformasyonlarının bir sonucu olarak embriyonel fatalite ile seyretmektedir. Bazı karakteristik klinik özellikler arasında mikroftalmi, renal displazi, polidaktili ve situs inversus sayılabilir. Bu anomaliler, silialar tarafından desteklenen bazı işlevlerin bozulduğunu gösterir. Tanı ultrasonografi ile doğum öncesinde konulabilir. JS'de mutasyona uğramış olan genlerin bazıları MGS ile de ilişkilidir.^[66,67]

MGS'nin retina belirtileri hakkında yeterince veri yoktur, çünkü RP genellikle klinik olarak teşhis edilir ve yıllar boyunca ortaya çıkmayabilir. MKS1 geni tarafından kodlanan protein, silia ve mekelin tabanına yerleşir, MKS3 geni tarafından kodlanan protein ise hem primer silia hem de hücre membranında olabilir ve bunlar sinyal iletim mekanizmasında rol oynayabilirler. Çalışmalar silia yapımı için hem MKS1 hem de mekelinin gerekli olduğunu göstermektedir. MGS ve JS arasındaki fenotipik çakışma, bazı JS vakalarının MKS3'teki mutasyonlardan kaynaklandığı ve bu iki sendromun alelik durumlar olduğunu düşündürmektedir.^[68,69]

Senior-Loken Sendromu

Retina dejenerasyonunun nefronofitizis ile birlikte görülmesidir. NPHP geninde mutasyonları olan hastaların yaklaşık %10'u klinik olarak belirgin RP belirtileri gösterir. Bununla birlikte, NPHP5 geninde mutasyonları olan hemen hemen tüm hastalar erken başlangıçlı RP belirtileri göstermektedir. Retina hastalığı şiddetli olma eğilimindedir. Periferik kemik spikül oluşumu, arterioller daralma ve optik disk solukluğu gibi fundus anormallikleri geç dönemde ortaya çıkar. Beraberindeki göz bulguları arasında nistagmus, zayıf pupiller refleksler, retinal beneklenme ve yüksek miyopi bulunur. ERG sıklıkla erken etkilenir. Perimetri genellikle halka şeklinde daralma gösterir. NPHP mutasyonları olan

bazı hastalarda bir tür konjenital okülomotor apraksi gelişebilir. NPHP5 geninin silialarda lokalize olduğu ve retinada RPGR ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. Bu proteinlerin silianın bazında fonksiyonel bir kompleks oluşturduğu ve diğer proteinlerle etkileşime girebildiği düşünülmektedir.^[70-73]

Sjögren-Larsson Sendromu

ALDH3A2 genindeki yağ aldehid dehidrojenaz aktivitesinin yetersizliğine neden olan mutasyonlar sonucu olmaktadır. Makülopati, konjenital iktiyoz, spastisite ve zihinsel yetersizlik ile karakterize nadir bir bozukluktur. Fotofobi, perifoveada kristal inklüzyonlar olan maküler distrofi, kistoid foveal atrofi ve hafif retina pigment değişiklikleri karakteristik bulgulardır. Inklüzyonlar 1-2 yaşında belirgindir ve yaşla birlikte artar. Fundus fotoğraflarında belirgin görülür. Optik koherens tomografi (OCT) kullanılarak, inklüzyonlar iç retinada ve esas olarak dış pleksiform ve iç nükleer tabakalarda lokalize intraretinal hiperreflektif cisimler olarak görünür. Optik koherens tomografi anjiyografisinde (OCTA) retinal kapiller pleksuslarda kılcal damar yoğunluğu, damar genişlemesi ve akım boşluklarında artış saptanmıştır. Retinada incelme, inklüzyonların yerleşimi ve nispeten normal görme keskinliği nedeniyle retina hasarının öncelikle Müller hücrelerini etkilediği öne sürülmüştür.^[74]

Bardet-Biedl Sendromu

Rod-kon dejenerasyonu, polidaktili, obezite, zeka geriliği, hipogonadizm ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile tanımlanan otozomal resesif bir durumdur. Tanı klinik olarak konur. BBS proteinleri; fotoreseptör, renal tübül, primer nöron ve koku almada görevli epitel silialarında bulunmuştur. Bu siliaların etkilenmesi, BBS'deki göz dışı bulguları açıklamaktadır. Bugüne kadar 12 BBS geni tanımlanmıştır.^[75]

Sıklıkla çocukluk çağında başlayan RP, BBS hastalarında en sık görülen klinik bulgudur ve hastaların %95'inden fazlasında görülür. Çoğu zaman, BBS'deki RP, kemik spikül oluşumu gibi pigment değişikliklerini çok az gösterir veya hiç göstermez. Aslında, atrofik değişiklikler genellikle bu tür RP sinüs pigmento paterninde baskındır. Periferik retina dejenerasyonu ile birlikte olan veya olmayan makülopati görülebilir ve hastalık sürecinin başlarında bulunabilir. Atrofik makula değişiklikleri diffüzen, "boğa gözü" şekline kadar değişebilir. Vasküler etkilenme genellikle şiddetlidir ve erken atrofik disk değişiklikleri ve/veya disk solukluğu eşlik edebilir.^[76-78]

Alstrom Sendromu

Kon-rod dejenerasyonu, sensörinöral işitme kaybı, çocukluk çağı obezitesi ve diabetes mellitus ile karakterizedir. Sadece bir genin (ALMS1) mutasyonları Alstrom sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Retina hastalığı, bebeklik döneminde başlayan ve çocuklukta körlüğe yol açan erken başlangıçlı, şiddetli, ilerleyici bir retina kon-rod distrofidir. Yaşamın ilk haftaları ile ayları arasında belirgin fotofobi ve horizontal nistagmus gelişir. Bu bebeklere sıklıkla "konjenital akromatopsi" veya "LDA" tanısı konur. Bu yaşlarda AS'nin tipik özelliklerinin çoğunun olmadığı göz önüne alınırsa, bu yaş grubunda doğru tanıya ancak moleküler genetik testlerle ulaşılabilir.^[79-83]

ALMS1 geni silianın bazal cisminde yerleşik bir proteini üretir. Hücre içi transferdeki olası rolüne ek olarak, ALMS1, siliaların biyogenezinde veya korunmasında da fonksiyon görebilir. AS'de periferik kemik spikül oluşumu meydana gelse de, atrofik makülopati yaşamın ikinci on yılında yaygın bir bulgu olarak kabul edi-

lin. Görme alanında daralma yaygın ve erken başlangıçlıdır.^[81-85]

Tanı

Siliopatilerde, fenotipik, genotipik ve fizyolojik olarak sınıflandırma yapmak ve tanı koymak zordur, ancak klinik düzeyde doğru prognoz, genetik danışmanlık, doğum öncesi tarama ve takip için sınıflandırma önemlidir. Bilinen siliopatilerle ilişkili temel klinik bulgulardan hareketle bir siliopatiye tanı koymak mümkündür. Aile öyküsü ve klinik muayene ile birlikte elektrofizyolojik testler (ERG) genellikle siliopati nedenli retina hastalıklarının sınıflandırmada kullanılan ilk yardımcı testlerden birisidir.

Retina dejenerasyonu alanında ulaşılan son gelişmeler, retina yapısı ve fonksiyonunun daha iyi değerlendirilmesini sağlamıştır. Fonksiyonel ölçümlerle korelasyonu ve OCT'nin niceliksel ve yüksek çözünürlüklü verileri, potansiyel bir klinik ölçüm kriteri olarak elipsoid bölgenin kullanılmasına olanak sağlamıştır. Ek olarak, OCTA koroidin derinliklerine nüfuz ederek, siliopati nedenli retina hastalığı olan gözlerde, retina ve koroid damarlarının etkilenme şekline ilişkin bilgi verebilir. Siliopati nedeniyle oluşan retina bozukluklarında artmış otofloresans ve fokal hiper- otofloresansı yaygındır.^[86]

Fotoreseptörler, retina dejenerasyonlarında sıklıkla etkilendiğinden, canlı gözlerinde fotoreseptörlerin görüntülenebilmesi, hastalığın ilerlemesi ve tedavilere alınan cevabı izlemede, kon ve rod fotoreseptörlerinde ortaya çıkan değişiklikler hakkında bilgi verebilir. Adaptif optik, fotoreseptörlerden hücresel düzeyde görüntü alınmasını engelleyen ışık aberasyonlarını ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Adaptif optik tarama lazer oftalmoskopi (AOTLO), bütünlüğü bozulmamış fotoreseptörleri konfokal ışık yöntemiyle görüntülerken, split dedektör AOTLO konların iç parçasını görüntülemek için konfokal olmayan ışığı kullanır. Split detektör sistemleri ayrıca karanlık alan görüntüleme yöntemi ile iç retina yapılarını ve RPE hücrelerini görüntülemek için de kullanılabilir.^[87]

Tedavi

Halen siliopatiler için spesifik bir tedavi yöntemi mevcut değildir; bu hastalıkların semptomları genel popülasyonda olduğu gibi güncel yöntemlerle tedavi edilir.

Gen Temelli Tedaviler

LDA hastalığında CEP290'da derin bir intronik mutasyon yaygın olarak görülür. Bu mutasyon eksonlar arasında şifreli bir ek yeri oluşturarak normal eklenmeyi bozar. Hedef mRNA'ya bağlanan ve eklenmeye müdahale eden küçük RNA molekülleri olan antisens oligonükleotidler (AON), fibroblastlarda ve CEP290 mutant bir farede normal eklenmeyi geri yüklemek için kullanılmıştır. Aminoglikozit grubu antibiyotikler benzeri ilaçların, mRNA'lardan tam uzunlukta protein translyasyonunu düzeltmede oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yaklaşım, hasta gözünde RP2 R120X mutasyonu taşıyan indüklenmiş pluripotent kök hücre türevi RPE hücrelerinde, RP2 ekspresyonunu ve fonksiyonunu geriye döndürmek için kullanılmıştır.^[88]

Gen tedavisindeki yeni yaklaşımlar, CEP290'ın lenti- veya adeno-ilişkili virüs (AİV) kullanılarak, hastalardan üretilmiş hücrelere verilmesi gibi, retina siliopatilerini tedavi etmek için bir yöntem olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte, aşırı gen ekspresyonunun sitotoksitesiteye neden olma olasılığında vardır. Hastalardan üretilmiş farklı retina organoidlerinde, fotoreseptör silia yapımını kurtarmak için CEP290 kullanımı, AİV temelli gen tedavilerinin tasarlanması için yararlı bilgiler sağlayabilir. Siliopatiler

genellikle otozomal resesif kalıtılan hastalıklar olduğundan, gen tedavisi bu grupta uygun bir seçenek olarak durmaktadır.^[89]

Hücre Temelli Tedaviler

Ölmüş veya fonksiyonunu yitirmiş kon ve rodların yenileriyle değiştirilmesi düşüncesi, fotoreseptör hücrelerinin presinaptik yapılar olması ve konak internöronları ile bağlantılar oluşturabilmeleri nedeniyle son derece geçerli bir tedavi seçeneğidir. İnternöronlar ve ganglion hücreleri, siliopati nedenli retina hastalıklarının seyri sürecinde sağlam kalmaktadır. Fotoreseptör replasmanı, gelişimi devam eden, henüz olgunlaşmamış fare rod hücrelerinin, fare alıcı retinasına subretinal transplantasyonu şeklinde denenmiştir. Bu şekilde nekledilen hücrelerin konak retinasına entegre olduğu ve ışık hassasiyetinin kısmen de olsa düzeldiği görülmüştür.^[90-93]

Halen yapılmakta olan hücre transplantasyonları, fare veya insan kök hücresinden türetilmiş fotoreseptörler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Konak fotoreseptör tabakasının tamamen hasarlandığı geç dönem retina dejenerasyonlarında, donör hücrelerin transplantasyonu öncesinde fotoreseptör hücrelerinin zenginleştirilmesi gibi bazı yöntemler kullanılabilir. Kök hücrelerden türetilmiş retina dokusunun naklinden sonra ileri dönem retina dejenerasyonu modelinde ışık cevabında iyileşme bildirilmiştir.^[94]

İlaç Çalışmaları

İnsan kök hücresinden türetilmiş somatik hücreler kullanılarak, bu hastalıklarla ilgili moleküllerin mekanizmalarını hedefleyen çalışmalar yapılmıştır. Kök hücre bazlı 2-D fotoreseptörler ve 3-D retina organoidleri, etkili ilaçlar geliştirmek için klinik olarak önemli bir kaynak sağlayabilir. İlaç geliştirme konusunda daha önce yapılan çalışmalar, ağırlıklı olarak hedef bazlı ilaçlar üzerine odaklanmış, hastalık patogenezi ile ilgili eldeki bilgilere dayalı olarak bazı moleküller hedef olarak belirlenmiştir.^[95-98]

Alternatif bir yaklaşım ise, hastalıkla ilişkili fenotiplerin ortaya çıkmasını engellemek için, hastalıklara ilişkin bir bilgi gerektirmeyen, fenotipik ilaçlar kullanmaktır. Bu yaklaşım, çok sayıda organoidin otomatik bir platformda kültürlendiği böbrek organoidlerinde geliştirilmiş ve test edilmiştir.^[99-100]

Nöronkoruyucu Ajanlar

A vitamini ve dokosaheksaenoik asidin, RP hastalarında hastalığın ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir. Oral valproik asidin RP hastalarında görme alanı hasarının ilerlemesini yavaşlattığı bildirilmiş, ancak otozomal dominant RP hastalarında valproik asit tedavisi ile yapılan randomize bir klinik çalışmada kontrollerle hastalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Fotoreseptör kaybında oksidatif hasarın etkisi olduğu gösterilmiş ve RP ile ilgili prelinik çalışmalarda, N-asetilsistein ve N-asetilsistein amidin retina dejenerasyonunu önlediği gözlemlenmiştir.^[101-107]

Silier nörotrofik faktör ile non-spesifik nörotrofik faktör tedavisinin, hayvan modellerinde fotoreseptör hasarını yavaşlattığı gösterilmiştir, ancak RP hastalarında yapılan klinik çalışmalarda görsel fayda sağlanamamıştır. Bununla birlikte, oksidatif strese karşı fotoreseptörlerin hassasiyetini azaltan ve rodlardan üretilen kon faktörü gibi nörotrofik faktörler, RP'de fotoreseptörlerinin korunmasında umut verici olmuştur. Protein kinaz inhibitörlerinin, çeşitli fare ve sıçan retina dejenerasyonu modellerinde dejenerasyonu yavaşlattığı gösterilmiştir.^[108]

Görmeye Yardımcı Protezler

Argus 2e adlı retina protezinin, günümüze kadar, 200'den fazla hastada görme fonksiyonunu iyileştirdiğine dair veriler yayınlandı. Görme yolunun farklı bölgelerini hedefleyen diğer retina protezleri de geliştirilme aşamasındadır. Elektronik retina implantı Alfa AMS, Akıllı Retina İmplant Sistemi (IRIS V2 (NCT02670980), Suprakoroidal Retinal Protez (NCT01603576) ve PRIMA yüksek çözünürlüklü fotovoltaiik retinal protez sistemi (NCT03333954) ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.^[109-114]

Optogenetik yöntem, iç retinada bulunan nöronlara ışığı algılama özelliği kazandırmayı amaçlamaktadır. Yöntem iç retina nöronlarının, kanalhodopsin-2 veya halorodopsin gibi ışığa duyarlı bir proteini kodlayan bir gen ile enfekte edilmesini içermektedir. Optogenetik proteinler, doğal ışığın dalga boylarına (Allergan RST-001) duyarlı olabilmekte veya parlak beyaz ışığın yapacağı hasarı azaltmak için kırmızıya dönüşebilmektedir. Bu durumda, harici bir görsel arayüz (gözlük gibi), harici ışık uyaranlarını, retina ganglion hücrelerini uygun (kızılötesi) dalga boyuyla (GenSight Biologics GS030) aktive eden bir sinyale dönüştürür. Bu teknoloji, intravitreal enjeksiyon şeklinde verilen viral vektör tabanlı transfeksiyon teknolojisi yoluyla çok sayıda nöronun uyarılmasını sağlayabilir. Işığa duyarlı reseptörler gerçek yapay retina implantlarına da yerleştirilebilir.^[115]

Sonuç

Fotoreseptörlerdeki silianın oluşumu, yüzlerce protein ve onlarca multiprotein kompleksi arasında gerçekleşen karmaşık etkileşimlere bağlıdır. Siliopati nedeniyle oluşan retina hastalıklarının fenotipleri, özgün mutasyonlar ve modifiye edici faktörler ile belirlenmektedir. Model olarak kullanılan organizmalar, silianın oluşumunu ve retina biyolojisini anlamamıza büyük katkıda bulunmuştur. İnsan kök hücresi temelli çalışmalardaki hızlı ilerlemeler ise, genotip-fenotip ilişkilerini, küçük moleküllerin taranmasını ve mutasyon temelli tedavilerin değerlendirilmesini yapabilmek için gerçek bir fırsat sunmaktadır.

Son yıllarda, genetik analizler yapmak için kullanılan gelişmiş teknoloji, siliopatilerin araştırılmasında önemli bir yere sahip olmuştur. Bu teknoloji, hastalığa neden olan genlerin daha hızlı tanımlanmasını, alellerin araştırılmasını, genotip-fenotip bağlantılarının daha iyi anlaşılmasını ve tanı koymanın kolaylaştırılmasını sağlamıştır. Siliopatiye bağlı retina hastalıklarının tedavisinde karşılaşılan engelleri ortadan kaldırabilmek için, insan retinasının gelişim evrelerinin aydınlatılmasına dönük yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Benmerah A, Durand B, Giles RH, Harris T, Kohl L, Laclef C et al. The more we know, the more we have to discover: An exciting future for understanding cilia and ciliopathies. *Cilia*. 2015;4: 5.
2. Schueler M, Halbritter J, Phelps IG, Braun DA, Otto EA, Porath JD et al. Large-scale targeted sequencing comparison highlights extreme genetic heterogeneity in nephronophthisis-related ciliopathies. *J Med Genet*. 2016;53(3):208-214.
3. Shaheen R, Szymanska K, Basu B, Patel N, Ewida N, Faqeih E et al. Characterizing the morbid genome of ciliopathies. *Genome Biol*. 2016;17(1):242.
4. Reiter JF, Leroux MR. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(9):533-547.
5. Besharse JC, Baker SA, Luby-Phelps K, Pazour GJ. Photoreceptor intersegmental transport and retinal degeneration: A conserved pathway

- common to motile and sensory cilia. *Adv Exp Med Biol.* 2003;533:157-164.
6. Rachel RA, Li T, Swaroop A. Photoreceptor sensory cilia and ciliopathies: Focus on CEP290, RPGR and their interacting proteins. *Cilia.* 2012;1(1):22.
 7. Bujakowska KM, Liu Q, Pierce EA. Photoreceptor cilia and retinal ciliopathies. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 9(10): a028274.
 8. May-Simera H, Nagel-Wolfrum K, Wolfrum U. Cilia - The sensory antennae in the eye. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60: 144-180.
 9. Wright AF, Chakarova CF, Abd El-Aziz MM, Bhattacharya SS. Photoreceptor degeneration: Genetic and mechanistic dissection of a complex trait. *Nat Rev Genet.* 2010; 11(4): 273-284.
 10. Khanna H, Baehr W. Retina ciliopathies: From genes to mechanisms and treatment. *Vis Res.*2012; 75: 1.
 11. Hunter DG, Fishman GA, Kretzer FL. Abnormal axonemes in X-linked retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(3):362-368.
 12. Hunter DG, Fishman GA, Mehta RS, Kretzer FL. Abnormal sperm and photoreceptor axonemes in Usher's syndrome. *Arch Ophthalmol.*1986;104(3):385-389.
 13. <https://www.cipp-meeting.org/CIPPX/proceedings2010/others/cdmaterial/2KS3AndrewBush.pdf>
 14. Ibanez-Tallon I, Heintz N, Omran H. To beat or not to beat: Roles of cilia in development and disease. *Hum Mol Genet.* 2003; 12(1): R27-35.
 15. Quinlan RJ, Tobin JL, Beales PL. Modeling ciliopathies: Primary cilia in development and disease. *Curr Topics Dev Biol.* 2008; 84: 249-310.
 16. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med.* 2011; 364 (16): 1533-1543.
 17. Zhang W, Taylor SP, Ennis HA, Forlenza KN, Duran I, Li B. Expanding the genetic architecture and phenotypic spectrum in the skeletal ciliopathies. *Hum Mutat.* 2018; 39(1):152-166.
 18. Sorokin S. Centrioles and the formation of rudimentary cilia by fibroblasts and smooth muscle cells. *J Cell Biol.* 1962; 15(2): 363-377.
 19. Singla V, Reiter JF. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science.* 2006; 313 (5787): 629-633.
 20. Eggenschwiler JT, Anderson KV. Cilia and developmental signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2007;23: 345-373.
 21. Rosenbaum JL, Witman GB. Intraflagellar transport. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002; 3 (11):813-825.
 22. Nachury MV, Loktev AV, Zhang Q, Westlake CJ, Peranen J, Merdes A et al. A core complex of BBS proteins cooperates with the GTPase Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis. *Cell.* 2007;129 (6):1201-1213.
 23. Eguether T, San Agustin JT, Keady BT, Jonassen JA, Liang Y, Francis R et al. IFT27 links the BBSome to IFT for maintenance of the ciliary signaling compartment. *Dev Cell* 2014; 31(3):279-290.
 24. Lechtreck KF, Johnson EC, Sakai T, Cochran D, Ballif BA, Rush J et al. The *Chlamydomonas reinhardtii* BBSome is an IFT cargo required for export of specific signaling proteins from flagella. *J Cell Biol.* 2009;187(7):1117-1132.
 25. Nager AR, Goldstein JS, Herranz-Perez V, Portran D, Ye F, Garcia-Verdugo JM et al. An actin network dispatches ciliary gpcrs into extracellular vesicles to modulate signaling. *Cell.* 2017; 168(1-2): 252-263 e14.
 26. Salinas RY, Pearring JN, Ding JD, Spencer WJ, Hao Y, Arshavsky VY. Photoreceptor discs form through peripherin-dependent suppression of ciliary ectosome release. *J Cell Biol.* 2017; 216(5):1489-1499.
 27. Wheway G, Schmidts M, Mans DA, Szymanska K, Nguyen TT, Racher H et al. An siRNA-based functional genomics screen for the identification of regulators of ciliogenesis and ciliopathy genes. *Nat Cell Biol.* 2015;17 (8):1074-1087.
 28. Reiter JF. A cilium is not a cilium: signaling contributes to ciliary morphological diversity. *Dev Cell.* 2008;14 (5):635-636.
 29. Besharse JC, Baker SA, Luby-Phelps K, Pazour GJ. Photoreceptor intersegmental transport and retinal degeneration: a conserved pathway common to motile and sensory cilia. *Adv Exp Med Biol.* 2003;533:157-164.
 30. Anand M, Khanna H. Ciliary transition zone (TZ) proteins RPGR and CEP290: role in photoreceptor cilia and degenerative diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2012;16 (6): 541-551.
 31. Dona M, Bachmann-Gagescu R, Texier Y, Toedt G, Hetterschijt L, Tonnaer EL et al. NINL and DZANK1 Co-function in vesicle transport and are essential for photoreceptor development in zebrafish. *PLoS Genet.* 2015;11 (10): e1005574.
 32. Fogerty J, Denton K, Perkins BD. Mutations in the dynein1 complex are permissible for basal body migration in photoreceptors but alter rab6 localization. *Adv Exp Med Biol.* 2016;854:209-215.
 33. Barbelanne M, Hossain D, Chan DP, Peranen J, Tsang WY. Nephrocystin proteins NPHP5 and Cep290 regulate BBSome integrity, ciliary trafficking and cargo delivery. *Hum Mol Genet.* 2015; 24 (8): 2185-2200.
 34. Barbelanne M, Song J, Ahmadzai M, Tsang WY. Pathogenic NPHP5 mutations impair protein interaction with Cep290, a prerequisite for ciliogenesis. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(12): 2482-2494.
 35. Khanna H, Davis EE, Murga-Zamalloa CA, Estrada-Cuzcano A, Lopez I, den Hollander AI et al. A common allele in RPGRIP1L is a modifier of retinal degeneration in ciliopathies. *Nat Genet.* 2009;41 (6): 739-745.
 36. Murga-Zamalloa C, Swaroop A, Khanna H. Multiprotein complexes of retinitis pigmentosa gtpase regulator (rpgr), a ciliary protein mutated in x-linked retinitis pigmentosa (xlrp). *Adv Exp Med Biol.* 2010; 664: 105-114.
 37. Murga-Zamalloa CA, Desai NJ, Hildebrandt F, Khanna H. Interaction of ciliary disease protein retinitis pigmentosa GTPase regulator with nephronophthisis-associated proteins in mammalian retinas. *Mol Vis.* 2010; 16: 1373-1381.
 38. Omori Y, Chaya T, Katoh K, Kajimura N, Sato S, Muraoka K et al. Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase (Mak) is required for retinal photoreceptor survival. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107 (52): 22671-22676.
 39. Craig B, Tsao CC, Diener DR, Hou Y, Lechtreck KF, Rosenbaum JL et al. CEP290 tethers flagellar transition zone microtubules to the membrane and regulates flagellar protein content. *J Cell Biol.* 2010;190(5): 927-940.
 40. Chang B, Khanna H, Hawes N, Jimeno D, He S, Lillo C, et al. In-frame deletion in a novel centrosomal/ciliary protein CEP290/NPHP6 perturbs its interaction with RPGR and results in early-onset retinal degeneration in the rd16 mouse. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(11): 1847-1857.
 41. Cideciyan AV, Rachel RA, Aleman TS, Swider M, Schwartz SB, Sumaroka A et al. Cone photoreceptors are the main targets for gene therapy of NPHP5 (IQCB1) or NPHP6 (CEP290) blindness: Generation of an all-cone Nphp6 hypomorph mouse that mimics the human retinal ciliopathy. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(7):1411-1423.
 42. Williams CL, Li C, Kida K, Inglis PN, Mohan S, Semenec L et al. MKS and NPHP modules cooperate to establish basal body/transition zone membrane associations and ciliary gate function during ciliogenesis. *J Cell Biol.* 2011; 192(6): 1023-1041.
 43. Garcia-Gonzalo FR, Corbit KC, Sirerol-Piquer MS, Ramaswami G, Otto EA, Noriega TR et al. A transition zone complex regulates mammalian ciliogenesis and ciliary membrane composition. *Nat Genet.* 2011; 43(8): 776-784.
 44. Gibson F, Walsh J, Mburu P, Varela A, Brown KA, Antonio M et al. A type VII myosin encoded by the mouse deafness gene shaker-1. *Nature.* 1995; 374(6517): 62-64.
 45. Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J et al. Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature.* 1995; 374(6517): 60-61.
 46. Garanto A, van Beersum SE, Peters TA, Roepman R, Cremers FP, Collin RW. Unexpected CEP290 mRNA splicing in a humanized knock-in mouse model for Leber congenital amaurosis. *PLoS One.* 2013; 8(11): e79369.
 47. Drivas TG, Wojno AP, Tucker BA, Stone EM, Bennett J. Basal exon skipping and genetic pleiotropy: A predictive model of disease pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2015; 7(291): 291ra97.
 48. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126(4): 663-676.
 49. Osakada F, Ikeda H, Mandai M, Wataya T, Watanabe K, Yoshimura N et al. Toward the generation of rod and cone photoreceptors from mouse, monkey and human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2008; 26(2):

- 215–224.
50. Hiram Y, Osakada F, Takahashi K, Okita K, Yamanaka S, Ikeda H et al. Generation of retinal cells from mouse and human induced pluripotent stem cells, *Neuroscience letters*. 2009; 458(3): 126–131.
 51. Lamba DA, Karl MO, Reh T.A. Strategies for retinal repair: Cell replacement and regeneration. *Prog Brain Res*. 2009; 175: 23–31.
 52. Gamm DM, Meyer JS. Directed differentiation of human induced pluripotent stem cells: A retina perspective. *Regen Med*. 2010; 5(3): 315–317.
 53. Phillips MJ, Wallace KA, Dickerson SJ, Miller MJ, Verhoeven AD, Martin JM et al. Blood-derived human iPS cells generate optic vesicle-like structures with the capacity to form retinal laminae and develop synapses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(4): 2007–2019.
 54. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011; 364(16): 1533–1543.
 55. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 2018; 66:157–186.
 56. Dryja TP, Adams SM, Grimsby JL, McGee TL, Hong DH, Li T et al. Null RPRIP1 alleles in patients with Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet*. 2001; 68(5): 1295–1298.
 57. Rachel RA, Yamamoto EA, Dewanjee MK, May-Simera HL, Sergeev YV, Hackett AN et al. CEP290 alleles in mice disrupt tissue-specific cilia biogenesis and recapitulate features of syndromic ciliopathies. *Hum Mol Genet*. 2015; 24(13): 3775–3791.
 58. Coppieters F, Lefever S, Leroy BP, De Baere E. CEP290, a gene with many faces: Mutation overview and presentation of CEP290base. *Hum Mut*. 2010; 31(10): 1097–1108.
 59. Drivas TG, Bennett J. CEP290 and the primary cilium. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 801: 519–525.
 60. Mathur P, Yang J. Usher syndrome: hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852(3): 406–420.
 61. Van Aarem A, Wagenaar M, Pinckers AJ, Huygen PL, Bleeker-Wagemakers EM, Kimberling BJ et al. Ophthalmologic findings in Usher syndrome type 2A. *Ophthalmic Genet*. 1995;16(4):151–158.
 62. Sayer J, Otto EA, O'Toole JF, Nurnberg G, Kennedy MA, Becker C et al. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet*. 2006; 38: 674–681.
 63. Fleigau M, Horvath J, Von Schnakenburg C. Nephrocystin Specifically localizes to the transition zone of renal and respiratory cilia and photoreceptor connecting cilia. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(9): 2424–2433.
 64. Valente EM, Marsh SE, Castori M, Dixon-Salazar T, Bertini E, Al-Gazali L et al. Distinguishing the four genetic causes of Joubert syndrome-related disorders. *Ann Neurol*. 2005; 57(4): 513–519.
 65. Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: A review. *Am J Med Genet*. 1992; 43(4): 726–731.
 66. Alexiev B, Lin X, Sun C. Meckel-Gruber syndrome: pathologic manifestations, minimal diagnostic criteria, and different diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(8):1236–1238.
 67. MacRae D, Howard R, Albert D. Ocular manifestations of the Meckel syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1972; 88(1): 107–113.
 68. Dawe H, Smith UM, Cullinane AR, Gerrelli D, Cox P, Badano JL et al. The Meckel-Gruber Syndrome proteins MKS1 and mecklin interact and are required for primary cilium formation. *Hum Mol Genet*. 2007; 16(2): 173–186.
 69. Baala L, Ramano S, Khaddour R. The Meckel-Gruber syndrome gene, MKS3, is mutated in Joubert syndrome. *Am J Hum Genet*. 2007; 80(1): 186–194.
 70. Loken AC, Hanssen O, Halvorsen S, Jolster NJ. Hereditary renal dysplasia and blindness. *Acta Paediatr*. 1961; 50: 177–184.
 71. Senior B, Friedmann AI, Braudo JL. Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration: A new oculorenal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1961; 52: 625–633.
 72. Ticho B, Sieving PA. Leber's congenital amaurosis with marbled fundus and juvenile nephronophthisis. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(4):426–428.
 73. Fleigau M, Horvath J, Von Schnakenburg C. Nephrocystin specifically localizes to the transition zone of renal and respiratory cilia and photoreceptor connecting cilia. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(9): 2424–2433.
 74. Fouzdar-Jain S, Suh DW, Rizzo WB. Sjögren-Larsson syndrome: a complex metabolic disease with a distinctive ocular phenotype. *Ophthalmic Genet*. 2019; 40(4): 298–308.
 75. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet-Biedl Syndrome-Now and in the Future. *Front Pediatr*. 2018; 13:6:23.
 76. Campo RV, Aaberg TM. Ocular and systemic manifestations of the Bardet-Biedl syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1982; 94(6): 750–756.
 77. Heon E, Westall C, Carmi R. Ocular phenotypes of three genetic variants of Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet*. 2005; 132A(3): 283–287.
 78. Iannaccone A, De Propriis G, Roncati S, Rispoli E, Del Porto G, Pannarale MR. The ocular phenotype of the Bardet-Biedl syndrome. Comparison to nonsyndromic retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet*. 1997; 18(1): 13–26.
 79. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, So WV, Russell-Eggitt I, Maffei P et al. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat Genet*. 2002; 31(1): 74–78.
 80. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisley RB et al. New Alstrom syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med*. 2005; 165(6): 675–683.
 81. Collin GB, Cyr E, Bronson R. Alms1-disrupted mice recapitulate human Alstrom syndrome. *Hum Mol Genet*. 2005;14(16): 2323–2333.
 82. Nasser F, Weisschuh N, Maffei P, Milan G, Heller C, Zrenner E et al. Ophthalmic features of cone-rod dystrophy caused by pathogenic variants in the ALMS1 gene. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(4): e445–e54.
 83. Malm E, Ponjavic V, Nishina PM, Naggert JK, Hinman EG, Andreasson S et al. Full-field electroretinography and marked variability in clinical phenotype of Alstrom syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(1): 51–57.
 84. Li G, Vega R, Nelms K. A role for Alstrom Syndrome protein, Alms1, in kidney cilogenesis and cellular quiescence. *PLoS Genetics*. 2007;3(1): 9–20.
 85. Russell-Eggitt I, Clayton P, Coffey R. Alstrom syndrome. *Ophthalmology*. 1998;105(7):1274–1280.
 86. Duncan JL, Pierce EA, Laster AM, Daiger SP, Birch DG, Ash JD et al and the Foundation Fighting Blindness Scientific Advisory Board. Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. *Transl Vis Sci Technol*. 2018; 18;7(4):6.
 87. Scoles D, Sulai YN, Langlo CS, Fishman GA, Curcio CA, Carroll J et al. In vivo imaging of human cone photoreceptor inner segments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 6;55(7): 4244–51.
 88. Garanto A, Chung DC, Duijkers L, Corral-Serrano JC, Messchaert M, Xiao R et al. In vitro and in vivo rescue of aberrant splicing in CEP290-associated LCA by antisense oligonucleotide delivery. *Hum Mol Genet*. 2016; 15;25(12):2552–2563.
 89. Burnight ER, Wiley LA, Drack AV, Braun TA, Anfinson KR, Kaalberg EE et al. CEP290 gene transfer rescues Leber congenital amaurosis cellular phenotype. *Gene Ther*. 2014;21(7):662–72.
 90. Marc RE, Jones BW, Watt CB, Strettoi E. Neural remodeling in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22(5): 607–655.
 91. Mazzoni F, Novelli E, Strettoi E. Retinal ganglion cells survive and maintain normal dendritic morphology in a mouse model of inherited photoreceptor degeneration. *J Neurosci*. 2008; 28(52):14282–14292.
 92. Akimoto M, Cheng H, Zhu D, Brzezinski JA, Khanna R, Filippova E et al. Targeting of GFP to newborn rods by Nrl promoter and temporal expression profiling of flow-sorted photoreceptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(10): 3890–3895.
 93. MacLaren RE, Pearson RA, MacNeil A, Douglas RH, Salt TE, Akimoto M et al. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature*. 200; 444(7116): 203–207.
 94. Chen HY, Welby E, Li T, Swaroop A. Retinal diseases in ciliopathies: Recent advances with a focus on stem cell-based therapies. *Transl Sci Rare Dis*. 2019; 4(1–2): 97–115.
 95. Avior Y, Sagi I, Benvenisty N. Pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016; 17(3): 170–182.
 96. Kaewkhaw R, Swaroop M, Homma K, Nakamura J, Brooks M, Kaya KD et al. Treatment Paradigms for Retinal and Macular Diseases Using 3-D

- Retina Cultures Derived From Human Reporter Pluripotent Stem Cell Lines. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(5):1-11.
97. Llonch S, Carido M, Ader M. Organoid technology for retinal repair. *Dev Biol*. 2018; 433(2): 132-143.
 98. Moffat JG, Vincent F, Lee JA, Eder J, Prunotto M. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: An industry perspective. *Nat Rev Drug Discov*. 2017; 16(8): 531-543.
 99. Soldner F, Jaenisch R. Stem cells, genome editing and the path to translational medicine. *Cell*. 2018; 175(3): 615-632.
 100. Czerniecki SM, Cruz NM, Harder JL, Menon R, Annis J, Otto EA et al. High-throughput screening enhances kidney organoid differentiation from human pluripotent stem cells and enables automated multidimensional phenotyping. *Cell Stem Cell*. 2018; 22(6): 929-940 e4.
 101. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Brockhurst RJ, Hayes KC et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):403-411.
 102. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(9):1306-1314.
 103. Bok D. The retinal pigment epithelium: a versatile partner in vision. *J Cell Sci Suppl*. 1993; 17: 189-195.
 104. Massof RW, Finkelstein D. Supplemental vitamin A retards loss of ERG amplitude in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(6):751-754.
 105. Clemson CM, Tzekov R, Krebs M, Checchi JM, Bigelow C, Kaushal S. Therapeutic potential of valproic acid for retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(1):89-93.
 106. Lee SY, Usui S, Zafar AB, Oveson BC, Jo YJ, Lu L et al. N-Acetylcysteine promotes long-term survival of cones in a model of retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol*. 2011;226(7):1843-1849.
 107. Schimel AM, Abraham L, Cox D, Sene A, Kraus C, Dace DS et al. N-acetylcysteine amide (NACA) prevents retinal degeneration by up-regulating reduced glutathione production and reversing lipid peroxidation. *Am J Pathol*. 2011;178(5):2032-2043.
 108. Birch DG, Bennett LD, Duncan JL, Weleber RG, Pennesi ME. Long-term follow-up of patients with retinitis pigmentosa (RP) receiving intraocular ciliary neurotrophic factor implants. *Am J Ophthalmol*. 2016; 170:10-14.
 109. Dagnelie G, Christopher P, Arditi A, da Cruz L, Duncan JL, Ho AC et al. Performance of real-world functional vision tasks by blind subjects improves after implantation with the Argus(R) II retinal prosthesis system. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(2): 152-159.
 110. da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, Dagnelie G, Handa J, Barale PO et al. Five year safety and performance results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2248-2254.
 111. Gerasch DR, Richards TP, Arditi A, da Cruz L, Dagnelie G, Dorn JD et al. An analysis of observer-rated functional vision in patients implanted with the Argus II Retinal Prosthesis System at three years. *Clin Exp Optom*. 2016; 99(3): 227-232.
 112. Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Handa J et al. Long term results from an epiretinal prosthesis to restore sight to the blind. *Ophthalmology*. 2015; 122(8): 1547-1554.
 113. Edwards TL, Cottrell CL, Xue K, Simunovic MP, Ramsden JD, Zrenner E et al. Assessment of the electronic retinal implant alpha AMS in restoring vision to blind patients with end-stage retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2018;125(3):432-443.
 114. Liu Y, Hu H, Liang M, Xiong Y, Li K, Chen M et al. Regulated differentiation of WERI-Rb-1 cells into retinal neuron-like cells. *Int J Mol Med*. 2017; 40(4): 1172-1184.
 115. Barrett JM, Berlinguer-Palmini R, Degenaar P. Optogenetic approaches to retinal prosthesis. *Vis Neurosci*. 2014; 31(4-5): 345-354.



Prof. Dr. Kemal Örnek

İlkokulu Ankara Mithatpaşa İlkokulu'nda okudum, orta ve lise eğitimimi Ankara Atatürk Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mezunuyum. 1998-2002 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimi aldım. 2007 yılında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na yardımcı doçent doktor olarak başladım. 2010 yılında doçent, 2015 yılında profesör oldum. Halen Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapmaktayım.