

DERLEME

REVIEW

Optik Sinir Proteksiyonu ve Onarımı için Mevcut Stratejiler

Current Strategies for Optic Nerve Protection and Repair

¹Nesime Setge TİSKAOĞLU / ORCID No: 0000-0002-6441-788X²Alper YAZICI / ORCID No: 0000-0002-1367-240X¹Op. Dr., Manisa Şehir Hastanesi, Manisa, Türkiye²Doc. Dr., İzmir Batıgöz Hastanesi, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 29/05/2024 Kabul Tarihi/Accepted: 10/08/2024 DOI: 10.37783/CRJ-0456

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Adnan Menderes, 132. Sk. No: 15, 45040 Şehzadeler/Manisa

Tel./Phone: +905347178693 E-posta/E-mail: setgev@yahoo.com

ÖZ

Optik sinirin hasar görmesi ve işleyişindeki bozulmaya optik nöropati denir. Optik sinir, periferik sinir sisteminden farklı olarak merkezi sinir sisteminin bir parçası olduğundan, rejeneratif yeteneklerinde sınırlamalar vardır. Hem intrinsik hem de ekstrinsik faktörler bu sınırlamalara katkıda bulunur. Bu zorlukların üstesinden gelmek için nöroprotektif ve nörorejeneratif stratejiler araştırılmış ve uygulanmıştır. Son yirmi yılda kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte, inflamasyonun modülasyonu, apoptoz, nörotrofik faktörler ve kök hücre replasman stratejilerinde birçok ilerleme kaydedilmiştir. Bu alanlardaki ilerlemeler gelecekte optik sinir hasarına yaklaşımımızı değiştirebilir.

Anahtar kelimeler: Optik nöropati, nörorejenerasyon, nöroproteksiyon

Abstract

Damage to the optic nerve and its functioning is referred to as optic neuropathy, unlike the peripheral nervous system, the optic nerve is part of the central nervous system, which presents limitations in its regenerative abilities. Both intrinsic and extrinsic factors contribute to these limitations. Strategies for neuroprotection and neuroregeneration have been studied and implemented to address these challenges. While there is no definite treatment in the past two decades there have been many advances in the modulation of inflammation, apoptosis, neurotrophic factors, and stem cell replacement strategies. The advances in these areas could transform our approach to optic nerve impairment in the future.

Keywords: Optic neuropathy, neuroregeneration, neuroprotection

Giriş

Optik sinir, iç retinada başlayan ve optik siniri oluşturmak üzere birleşen 1,2 milyona yakın Retinal ganglion hücresinden (RGH) oluşur. RGH'ler görsel bilgiyi optik sinir yoluyla beyne iletmekten sorumludur.¹⁻³

Optik sinir yaralanmasının farklı nedenleri vardır ve yakın zamana kadar bu yaralanmaların geri döndürülemez olduğu düşünülüyordu. İnsanlarda RGH'lerin akson veya

hücre gövdesi hasar görürse RGH'ler kendilerini onaramaz; yeni bir akson uzatamaz ve akson uzatabilseler bile ihtiyaç duyulan yönde uzanmasını teşvik edemezler. Optik sinir, periferik sinir sisteminden (PSS) farklı olarak, merkezi sinir sisteminin (SSS) bir parçası olduğundan, rejeneratif yeteneklerinde sınırlamalar vardır. Optik sinir hasarından sonra, orantısız astrosit aktivasyonu ve ardından gelen glial

skar oluşumu akson rejenerasyonunu önler. Hücreye özgü hem intrinsik hem de ekstrinsik faktörler, sinir yenilenmesini sınırlar. SSS hücrelerinin yenilenme yeteneğindeki engeller (intrinsik), oligodendrositler ve astrositler tarafından salgılanan inhibitör proteinler (ekstrinsik) ve aksonları hedef bölgeye yönlendirecek nörotrofin salgısının eksikliği hasar oluştursa yenilemeyi sınırlandırır. Bu yetersizlikleri hedef alan, strateji ve tedavilerin bulunması, optik sinirin ve sonrasında görmenin kurtarılması açısından büyük önem taşımaktadır.⁴

Nöroproteksiyon, RGH'lerin ölümünün önlenmesini ifade ederken, nörorejenerasyon, optik sinir fonksiyonunu yeniden tesis ettiğimiz süreçtir. Nöroproteksiyon açısından RGH'lerin işleyişini tartışmak önemlidir. RGH'ler üçüncü dereceden bir nörondur, retinanın en iç katmanında bulunurlar ve fotoreseptörlerden uyarı alırlar. Daha sonra aksonları retinal sinir lifi tabakası boyunca ve ardından intraorbital, intrakanaliküler ve intrakraniyal optik sinir yoluyla çeşitli hedef alanlara ulaşır. İnsanlarda RGH'ler ve aksonları hasar sonrasında yenilenmezken Japon balığı ve kurbağa gibi bazı türler yenilenme kapasitesi göstermiştir. Rejenerasyondaki kısıtlılıklar sebebiyle nöroproteksiyon çok değerlidir. Nöroproteksiyon, var olan hastalıklarda veya ilerleyen zamanlarda meydana gelebilecek hastalıklarda, nöron ve sinapsların bütünlüğünün ve işleyişinin korunması için kullanılan bir terimdir. Nöroproteksiyon doğrudan ve dolaylı nöroproteksiyon olarak ikiye ayrılır; doğrudan nöroproteksiyon astrositleri, RGH'leri ve nöronları hedef alır; dolaylı koruma ise patofizyolojiyi, örneğin glokomatöz nöropatide göz içi basıncını düşürmeyi ve multipl sklerozda immünmodülatörleri hedef alır.^{5,6}

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, RGH'lerin aksonları yenileme ve genişletme potansiyeli gösterilmiştir. Optik rejenerasyon, yeni bir nöronal devre oluşturma sürecini içermektedir. Optik sinir yenilenmesi için RGH'lerin ölümünün önlenmesi, yeni aksonların uzamasını kolaylaştırmamız ve aynı zamanda aksonları doğru yöne yönlendirmemiz gerekmektedir. Bu hücrelerde büyümeyi teşvik etmek ve aynı zamanda glial hasarlanmayı önlemek için inflamasyonda bir denge bulmamız gerekiyor.⁷⁻⁹

Nörorejenerasyon embriyonik kök hücrelerden veya indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden, yeni RGH'lerin üretilmesi sürecini ifade etmektedir.⁴ Rejenerasyon konusunda, hücre ölümünü ve aksonların yenilenmesini önledikten sonra, aksonların hedef organa yönlendirilmesi ve sonrasında yeni oluşan akson ile hedef organ arasındaki sinyallerin iletimi için sinaptogenez oluşturulması gerekmektedir.

Bu derlemenin amacı optik sinirin korunumu ve onarımı için mevcut stratejileri tartışmaktır.

Optik Nöropatiler

Optik sinirin hasarları topluca optik nöropatiler (ON) olarak adlandırılır. ON'un farklı mekanizmaları ve türleri vardır: glokomun neden olduğu optik nöropati, iskemik optik nöropati, toksik nöropati (etambutol, Vitamin B12 eksikliği), travmatik optik nöropati (TON), Optik nörit (multipl skleroz), genetik hastalıklar (Leber's Herediter Optik Nöropati). Farklı optik nöropatiler nöroprotektif ve nörorejeneratif yaklaşımlardan faydalanacaktır (Tablo).

Tablo: Optik nöropati için farklı tedavi seçeneklerinin özeti

Nöropati	Tedavi
Leber optik nöropati	Serbest radikal temizleyiciler
	Gen tedavisi
	EPO
	Reversterol
I/R hasarı	GCSF
	Nöropeptid NAP
	Pioglitazone
	Isı şoku transkripsiyon faktörü 1
Glokomatöz optik nöropati	EPO
	Reversterol
	Nöropeptid NAP
Travmatik optik nöropati	Mikroglial aktivasyon
	EPO

I/R: İskemi/reperfüzyon; EPO: Eritropoetin; GCSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör

Nöroproteksiyon

İnflamasyonu, apoptozu, akson dejenerasyonunu ve nörotrofik faktörleri hedef alan stratejilerin nöroproteksiyonun temeli olduğuna inanılmaktadır.

SSS inflamasyonunda sinir hasarı meydana geldikten sonra bunun zararlı olduğu kabul edilir, çünkü skar oluşumuna yol açabilir ve sinirlere daha fazla zarar verebilir. Ancak çalışmalar aynı zamanda inflamasyonun akson yenilenmesinde anahtar rol oynayabildiğini de bildirmektedir.¹⁰

Baldwin ve ark.¹¹ çalışmalarında doğuştan gelen bağışıklığın SSS'deki RGH'lerin onarımını mümkün kıldığını göstermiştir.

Aşağıda olası terapötik ajanları/stratejileri özetliyoruz:

Revesterol, güçlü antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-anjyogenez özelliklerine sahip doğal bitki polifenolüdür. Çok sayıda çalışma Restesterol'ün in vivo ve in vitro nöroprotektif etkilerini göstermiştir. Restesterol'ün farklı yollarla etkileşimi, apoptozun, oksidatif stresin ve inflamasyonun inhibisyonuna neden olarak, nöroprotektif ve nörorejeneratif etkilere yol açar.¹²⁻¹⁴

Amyotrofik lateral sklerozu tedavi etmek için kullanılan bir ilaç olan riluzolün de RGH sağ kalımını arttırdığı bulunmuştur. Restesterol ile kombinasyon halinde de bu etki önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir.¹²

Eritropoietin (EPO): Eritropoeze neden olan bir hormon olan EPO'nun retinada nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar, EPO'nun glokomatöz optik nöropati, optik nörit, non-iskemik anterior optik nöropati (NAION) ve TON tedavisinde faydalarını göstermiştir. Bu etkilerin EPO'nun heterodimer reseptörü (EPOR/ β cR) ile etkileşiminden kaynaklandığına inanılmaktadır.¹⁵

MIR-29: Kronik bir optik nöropati olan primer açık açılı glokom (POAG), dünya çapında geri dönüşü olmayan körlüğün önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Bilinen tek değiştirilebilir risk faktörü olan yüksek göz içi basıncını hedef alan bir dizi tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen, birçok hasta hala ilerleme kaydediyor ve önemli görme alanı kaybı ve sonunda körlük geliyor. Kısmen pro-fibrotik sitokin dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) optik sinir başının lamina kribrozasında hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesine yol açar. Glomda optik sinir başı ve trabeküler ağdaki altta yatan fibrotik dönüşümü hedef alan alternatif tedavi stratejileri arayışı devam etmektedir. MikroRNA'lar, transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu düzenlediği bilinen, kodlamayan küçük RNA'lardır. MikroRNA'lar, transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu düzenlediği bilinen, kodlamayan küçük RNA'lardır. Glomun neden olduğu optik nöropatide miRNA düzensizliğinin ve ardından gelen fibrozisin, MiR-29'un anti-fibrotik etkilerinin glokomatöz optik nöropatide olan hastalara fayda sağlayabileceği gösterilmiştir.¹⁶

Pioglitazon (PGZ): Pioglitazon (PGZ), nükleer reseptör peroksizom proliferatörüyle aktifleştirilen reseptör gammayı (PPAR- γ) ve daha az ölçüde PPAR-a'yı seçici olarak uyarıcı bir ilaçtır. Çeşitli dokularda glikoz ve lipid metabolizmasının kontrolünde rol oynayan genlerin transkripsiyonunu modüle eder. Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda diyabette

kullanılan bir ilaç olan PGZ'nin NAION'a karşı koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiş ve dolayısıyla NAION riski taşıyan hastalarda olası bir koruyucu ilaç olduğu teorileştirilmiştir.^{17,18}

Azıromisin: Bir antibiyotik olan azıromisinin immünomodülasyon yolu üzerinden nöroprotektif etkisi, Zloto ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir. Farelerde optik sinir ezilme hasarından sonra intraperitoneal azıromisinin nöroprotektif potansiyelini değerlendirdiler, apoptozun azaldığını ve RGC korunmasının arttığını gösterdiler.¹⁹

Granülosit koloni uyarıcı faktör: Nöroproteksiyon için kullanılabilecek diğer bir ilaçtır. Optik sinire iskemik bir hadise sonrasında RGH'nin hayatta kalmasını kontrol eden TAF9-P53-TRIAP1-CASP3 yolunu modüle ettiği gösterilmiştir.²⁰

GPR110: Farelerde GPR110 intravitreal olarak enjekte edildiğinde RGH'lerin akson bütünlüğü ve görsel fonksiyon iyileştiği gösterilmiştir.²¹

Netarsudil: Glomda kullanılan bir ilaç olan Netarsudil, Rho A sinyalinin inhibisyonu yoluyla çalışır. Rho A sinyali akson geri çekilmesine neden olur ve böylece bu etkiyi inhibe ederek bu ilacın muhtemelen nöroprotektif bir etkiye de sahip olacağına inanılmaktadır.²² Neurorejenerasyon dışında retinaya nakledilen embriyonik kök hücreler ve uyarılmış pluripotent kök hücreler, fotoreseptörler üzerinde nöroprotektif bir etki göstermiştir.^{23,24}

TNF kaynaklı optik sinir dejenerasyonu ve iskemik reperfüzyon (I/R) hasarında SRT2104'ün (200 pmol) intravitreal enjeksiyonunun önemli nöroprotektif etkiler sağlayabildiği bulunmuştur.^{25,26} I/R yaralanması sırasında RGH'ler hasara karşı özellikle duyarlıdır; bir hayvan modelinde retinal iskemi üzerine yapılan bir çalışmada, strese duyarlı bir protein olan Isı şoku transkripsiyon faktörü 1'in nöroprotektif özelliklere sahip olduğu. Bu transkripsiyon faktörünün ekspresyonun artması nöronal dejenerasyonu azaltabilir.²⁷ Jehle ve ark.²⁸ aktiviteye bağlı nöroprotektif proteinden elde edilen 8 amino asitli bir peptid olan nöropeptid NAP'yi incelemişler ve ON'un hem travmatik hem de I/R yaralanmasında nöroprotektif olduğunu bildirmişlerdir.

NOX 2 ADPH oksidazın bir homoloğu olan NOX 2'den türetilen reaktif oksijen türleri, iskemiden sonra ganglion hücresi ölümüne neden olmaktadır. NOX 2'nin inhibisyonunun nöronal hasarı önlemek için olası bir terapötik araç olduğuna inanılır.²⁹

Antioksidanlar: Oksidatif stres ve modülasyonu mitokondriyal hastalıkta odak noktasıdır. ROS tarafından RGC'lere uygulanan nörotoksik türün azaltılmasına yardımcı olmak için antioksidanların kullanılmasındaki potansiyel fayda, oldukça arzu edilen bir teorik tedavi yoludur. Çoklu takviyelerden (örn., B2, 3, 9, 12 vitaminleri, C, ubikinon, karnitin, L arginin, alfa-lipoik asit ve diğerleri) nörotoksik stresi azaltmaya yönelik varsayılan mekanizma ve bunların kombinasyonları, bu ROS'un azaltılmasına yardımcı olmak için denenmiştir. Şu ana kadar hiçbirinin kullanımını destekleyecek yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır.³⁰

İdebenon: Bu ilaç ETC kompleksleri arasında elektron transferini benzer şekilde kolaylaştıran, ATP üretiminin iyileştirilmesine ve ROS oluşumunun en aza indirilmesine olanak tanıyan sentetik olarak türetilmiş bir moleküldür. Bu ilacın LHON'de görmenin iyileşmesi ve korunması birçok önemli çalışma ile doğrulanmıştır.³⁰

Odaklanılacak Terapiler/Gelecekteki Terapiler

Wong ve ark.³¹ çalışmalarında bağışıklık sisteminin, özellikle inflamasyonun bizim avantajımıza kullanılabileceğini gösterdi; inflamasyonun göz üzerinde zararlı etkileri olsa da akson rejenerasyonu ve RGH'nin hayatta kalmasıyla da ilişkili. Hayatta kalmanın yanı sıra yenilenmeyi de artıran bağışıklık faktörleri Ocm, SDF1 ve kemokin CCL5'tir. Yazarlar ayrıca optik sinir rejenerasyonunda faydalı olabilecek diğer bağışıklık modülatörlerini ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma yapılmasını önermişlerdir.

Epigenetik aynı zamanda optik sinir homeostazisi ve onarımı açısından da umut verici bir araştırma alanıdır. Epigenetik, aynı DNA dizisini korurken gen transkripsiyonunu kontrol eden faktörleri ifade eder. Kromatin materyali, nükleozom, DNA metilasyonu/demetilasyonu ve güçlendirici-promotör transkripsiyon faktörleri genel olarak epigenetik faktörler olarak tanımlanır.^{32,33}

Sinir hasarıyla mücadele etmek ve ardından yenilenme sağlamak amacıyla gen transkripsiyonunu değiştirmek için epigenetiğin kullanılması çok değerli olacaktır. Ancak bu alan, birçok farklı biyolojik aktivitede yer alan histon deasetilaz inhibitörlerinin gösterdiği gibi oldukça çetrefilli bir alan olup, RGH'ler üzerinde olumlu etkiye sahip olmakla birlikte birçok yan etkiye de sahiptir. Bu alan gelecek için umut vaat etmektedir.³⁴⁻³⁷

Nörorejenerasyon Stratejileri

Nöroprotektif stratejiler, bir hasarın erken evrelerinde siniri korumada etkili olsa da optik sinir hasarı oluştuğunda hücre replasmanı tercih edilen tedavi olacaktır. RGH'leri üretmek için pluripotent kök hücrelerin kullanılması bu soruna umut verici bir çözüm sunuyor. Bu RGH'lerin kullanımının önünde çeşitli engeller mevcuttur, üretilen RGH'lerin miktarının intravitreal olarak enjekte edilecek kadar yüksek verimde olmaması, enjekte edilen kök hücrelerin retinaya entegre olmaması ve aksonların hedefe doğru büyümesi gibi sorunlar mevcut.³⁸⁻⁴²

Gen terapisinin hücre terapisiyle birlikte kullanılması eksik bağlantıyı sağlayabilir. Çünkü çalışmalar pigmentten türetilmiş büyüme faktörü (PDGF) ve mezenkimal kök hücrelerin (MSC) kombinasyonunun akson büyümesini mümkün kıldığını, sadece PDGF'nin ise tek başına optik sinir ezilme yaralanmalarında nöroprotektif olduğu ancak akson büyümesinin izlenmediği görülmüştür. Bu tip tedavilerde retinal bariyer, hücrelerin göçüne engel teşkil ettiğinden intravitreal enjeksiyonlar yerine subretinal transplantasyon tercih edilmektedir. Subretinal transplantasyon mükemmel cerrahi beceri gerektirir ve vitreoretinal bant oluşumu gibi komplikasyonlarla ilişkilidir.⁴³⁻⁴⁵

Çalışmalar, sinaptogenez için ışık uyarımı ve manyetik alanı; akson büyümesini yönlendirmek için ise elektrik alanlarının ve iskelelerin potansiyelini araştırmaktadırlar.

Daha önce de belirttiğimiz gibi, SSS yaralanma sonrasında aksonları uzatmak üzere uyarılabilir, ancak sorun bu aksonların doğru oryantasyonunda ve işlevselliğinde yatmaktadır. Çeşitli yöntemler önerilmiştir ve bu alanda ümit vaat etmektedir.

Elektrik alanları

Laboratuvar ortamında yapılan çalışmalar, elektriksel uyarının merkezi sinir sisteminin aksonlarına yönlendirildiğini göstermiştir.⁴⁶⁻⁵⁰ Gokoffski ve arkadaşlarının RGH'ler üzerine yakın zamanda yaptığı bir çalışma, elektrik alanlarının akson büyümesini yönlendirmek için kullanılabileceğini de gösterdi.⁵¹

İskeleler

Hücresinin hayatta kalması ve akson oryantasyonu RGH transplantasyonunun etkinliğini sınırlar. 2D veya 3D yazıcılar

tarafından oluşturulan yapı iskelelerinin kullanımının hem işlevselliği iyileştirdiği hem de akson büyümesinin yönlendirilmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir.⁵²⁻⁵⁴ Yang ve diğerleri. 3D oluklu bir iskele kullanımının, kontrollere kıyasla RGH'lerin büyümesini, yönelimini, uzamasını ve fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirdiğini in vitro olarak göstermiştir.⁵⁵

Nörotrofik faktörlerle birlikte iskele ve greftlerin kullanımını içeren son gelişmeler, nakledilen RGH'lerin hayatta kalması ile aksonal rejenerasyon ve oryantasyon arasındaki boşlukların kapatılması için umut vaat etmektedir.

Greftler

Periferik sinir, kök hücre, Schwann hücresi ve koku siniri greftlerinin RGH akson rejenerasyonuna faydalı olduğu ve nörorejenerasyona potansiyel bir adjuvan olduğu gösterilmiştir.⁵⁶⁻⁵⁸

Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon ve ışık stimülasyonu, sinaptogenezin olası uyarıcıları olarak araştırılmaktadır.⁵⁹⁻⁶¹

Sonuç

Optik sinirin yaralanması görme açısından yıkıcı sonuçlar doğurur. SSS'nin sınırlı rejeneratif kapasitesi bu alanda özel bir zorluk oluşturmaktadır. Farklı nöropati türleri, nöroproteksiyondan, nörorejenerasyondan veya bunların kombinasyonundan faydalanır. Optik nöropatinin kesin bir tedavisi henüz bulunmamakla birlikte, inflamatuvar ve oksidatif yolların modülasyonundaki ilerlemeler, nöroproteksiyonun artırılması konusunda bize umut vermektedir. Nörorejenerasyonun kendisi çok daha karmaşıktır ve nörotrofinlerin, nöromodülatörlerin, pluripotent kök hücrelerin epigenetik modülasyonla birlikte kombinasyonunun maksimum fayda için dikkatlice düşünülmesi ve birleştirilmesi için halen kat edilmesi gereken çok yol vardır.

Devam eden araştırma ve müdahalelerin dikkatli bir şekilde birleştirilmesi, optik nöropatide sonuçların iyileştirilmesi konusunda ümit vericidir.

Açıklama

Yazar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Kaynaklar

1. Watson AB. A formula for human retinal ganglion cell receptive field density as a function of visual field location. *J Vis.* 2014;14(7):15.
2. Jeon CJ, Strettoi E, Masland RH. The major cell populations of the mouse retina. *J Neurosci.* 1998;18(21):8936-8946. doi:10.1523/JNEUROSCI.18-21-08936.1998
3. Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron.* 2012;76(2):266-280.
4. Gokoffski KK, Peng M, Alas B, Lam P. Neuro-protection and neuro-regeneration of the optic nerve: recent advances and future directions. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(1):93-105.
5. Stelzner DJ, Bohn RC, Strauss JA. Regeneration of the frog optic nerve. Comparisons with development. *Neurochem Pathol.* 1986;5(3):255-288. doi:10.1007/BF02842939
6. Kato S, Matsukawa T, Koriyama Y, Sugitani K, Ogai K. A molecular mechanism of optic nerve regeneration in fish: the retinoid signaling pathway. *Prog Retin Eye Res.* 2013;37:13-30. doi:10.1016/j.preteyeres.2013.07.004
7. Pearson CS, Mencia CP, Barber AC, Martin KR, Geller HM. Identification of a critical sulfation in chondroitin that inhibits axonal regeneration. *Elife.* 2018;7:e37139.
8. Shosha E, Xu Z, Yokota H, et al. Arginase 2 promotes neurovascular degeneration during ischemia/reperfusion injury. *Cell Death Dis.* 2016;7(11):e2483. doi:10.1038/cddis.2016.295
9. Xu Z, Fouda AY, Lemtalsi T, et al. Retinal neuroprotection from optic nerve trauma by deletion of arginase 2. *Front Neurosci.* 2018;12:970. Published 2018 Dec 20. doi:10.3389/fnins.2018.00970
10. Yin Y, De Lima S, Gilbert HY, et al. Optic nerve regeneration: a long view. *Restor Neurol Neurosci.* 2019;37(6): 525-544. doi:10.3233/RNN-190960
11. Baldwin KT, Carbajal KS, Segal BM, Giger RJ. Neuroinflammation triggered by β -glucan/dectin-1 signaling enables CNS axon regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(8):2581-2586. doi:10.1073/pnas.1423221112
12. Pirhan D, Yüksel N, Emre E, Cengiz A, Kürşat Yıldız D. Riluzole- and Resveratrol-induced delay of retinal ganglion cell death in an experimental model of glaucoma. *Curr Eye Res.* 2016;41(1):59-69.
13. Means JC, Lopez AA, Koulen P. Resveratrol Protects optic nerve head astrocytes from oxidative stress-induced cell death by preventing caspase-3 activation, tau dephosphorylation at ser⁴²² and formation of misfolded protein aggregates. *Cell Mol Neurobiol.* 2020;40(6):911-926.
14. Abu-Amro KK, Kondkar AA, Chalam KV. Resveratrol and ophthalmic diseases. *Nutrients.* 2016;8(4):200.
15. Lai YF, Lin TY, Ho PK, Chen YH, Huang YC, Lu DW. Erythropoietin in optic neuropathies: current future strategies for optic nerve protection and repair. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7143.
16. Smyth A, Callaghan B, Willoughby CE, O'Brien C. The Role of miR-29 family in TGF- β driven fibrosis in glaucomatous optic neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18): 10216.
17. Bernstein SL, Guo Y, Mehrabian Z, Miller NR. Neuroprotection and neuroregeneration strategies using the rnaion model: theory, histology, problems, results and analytical approaches. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15604.

18. Sun MH, Chen KJ, Sun CC, Tsai RK. Protective effect of pioglitazone on retinal ganglion cells in an experimental mouse model of ischemic optic neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):411.
19. Zloto O, Zahavi A, Richard S, Friedman-Gohas M, Weiss S, Goldenberg-Cohen N. Neuroprotective effect of azithromycin following induction of optic nerve crush in wild type and immunodeficient mice. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11872.
20. Tsai RK, Lin KL, Huang CT, Wen YT. Transcriptomic analysis reveals that granulocyte colony-stimulating factor trigger a novel signaling pathway (TAF9-P53-TRIAP1-CASP3) to protect retinal ganglion cells after ischemic optic neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8359.
21. Kwon HS, Kevala K, Qian H, et al. Ligand-induced activation of GPR110 (ADGRF1) to improve visual function impaired by optic nerve injury. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5340.
22. Tanna AP, Johnson M. Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology.* 2018;125(11):1741-1756. doi:10.1016/j.ophtha.2018.04.040
23. 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.
24. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science.* 2007;318(5858):1917-1920.
25. Kitaoka Y, Sase K, Tsukahara C, et al. Axonal protection by a small molecule SIRT1 activator, SRT2104, with alteration of autophagy in TNF-induced optic nerve degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(3):298-303.
26. Bai X, Ye D, Shi Y, et al. Neuroprotection of SRT2104 in murine ischemia/reperfusion injury through the enhancement of sirt1-mediated deacetylation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(4):31.
27. Liu W, Xia F, Ha Y, et al. Neuroprotective effects of HSF1 in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(4):965-977. doi:10.1167/iov.18-26216
28. Jehle T, Dimitriu C, Auer S, et al. The neuropeptide NAP provides neuroprotection against retinal ganglion cell damage after retinal ischemia and optic nerve crush. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(9):1255-1263.
29. Yokota H, Narayanan SP, Zhang W, et al. Neuroprotection from retinal ischemia/reperfusion injury by NOX2 NADPH oxidase deletion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8123-8131.
30. Buonfiglio F, Böhm EW, Pfeiffer N, Gericke A. Oxidative stress: a suitable therapeutic target for optic nerve diseases?. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(7):1465. doi:10.3390/antiox12071465
31. Wong KA, Benowitz LI. Retinal ganglion cell survival and axon regeneration after optic nerve injury: role of inflammation and other factors. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17): 10179.
32. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet.* 2016;17(8):487-500.
33. Pelzel HR, Nickells RW. A role for epigenetic changes in the development of retinal neurodegenerative conditions. *J Ocul Biol Dis Infor.* 2011;4(3):104-110.
34. Madsen AS, Kristensen HM, Lanz G, Olsen CA. The effect of various zinc binding groups on inhibition of histone deacetylases 1-11. *ChemMedChem.* 2014;9(3):614-626.
35. Younes A, Oki Y, Bociek RG, et al. Mocetinostat for relapsed classical Hodgkin's lymphoma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(13):1222-1228.
36. Ashok A, Pooranawattanukul S, Tai WL, et al. Epigenetic regulation of optic nerve development, protection, and repair. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):8927.
37. Miltner AM, La Torre A. Retinal Ganglion Cell Replacement: Current Status and Challenges Ahead. *Dev Dyn.* 2019;248(1):118-128.
38. Hertz J, Qu B, Hu Y, Patel RD, Valenzuela DA, Goldberg JL. Survival and integration of developing and progenitor-derived retinal ganglion cells following transplantation. *Cell Transplant.* 2014;23(7):855-872.
39. Venugopalan P, Wang Y, Nguyen T, Huang A, Muller KJ, Goldberg JL. Transplanted neurons integrate into adult retinas and respond to light. *Nat Commun.* 2016;7:10472.
40. Johnson TV, Bull ND, Martin KR. Identification of barriers to retinal engraftment of transplanted stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):960-970.
41. Pernet V, Joly S, Dalkara D, et al. Long-distance axonal regeneration induced by CNTF gene transfer is impaired by axonal misguidance in the injured adult optic nerve. *Neurobiol Dis.* 2013;51:202-213.
42. Yao L, Li Y. The role of direct current electric field-guided stem cell migration in neural regeneration. *Stem Cell Rev Rep.* 2016;12(3):365-375.
43. Nascimento-Dos-Santos G, de-Souza-Ferreira E, Lani R, et al. Neuroprotection from optic nerve injury and modulation of oxidative metabolism by transplantation of active mitochondria to the retina. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(5):165686. doi:10.1016/j.bbadis.2020.165686
44. Coco-Martin RM, Pastor-Idoate S, Pastor JC. Cell replacement therapy for retinal and optic nerve diseases: cell sources, clinical trials and challenges. *Pharmaceutics.* 2021; 13(6):865. doi:10.3390/pharmaceutics13060865
45. Özmert E, Arslan U. Management of retinitis pigmentosa by Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: prospective analysis of 1-year results. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):353. doi:10.1186/s13287-020-01870-w
46. Yao L, McCaig CD, Zhao M. Electrical signals polarize neuronal organelles, direct neuron migration, and orient cell division. *Hippocampus.* 2009;19(9):855-868. doi:10.1002/hipo.20569
47. Rajnicek AM, Foubister LE, McCaig CD. Temporally and spatially coordinated roles for Rho, Rac, Cdc42 and their effectors in growth cone guidance by a physiological electric field. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 9):1723-1735.
48. Rajnicek AM, Foubister LE, McCaig CD. Temporally and spatially coordinated roles for Rho, Rac, Cdc42 and their effectors in growth cone guidance by a physiological electric field. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 9):1723-1735.
49. Pan L, Borgens RB. Strict perpendicular orientation of neural crest-derived neurons in vitro is dependent on an extracellular gradient of voltage. *J Neurosci Res.* 2012;90(7): 1335-1346.
50. Patel N, Poo MM. Orientation of neurite growth by extracellular electric fields. *J Neurosci.* 1982;2(4):483-496.
51. Gokoffski KK, Jia X, Shvarts D, Xia G, Zhao M. Physiologic electrical fields direct retinal ganglion cell axon growth in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(10):3659-3668.

52. Miyoshi H, Adachi T. Topography design concept of a tissue engineering scaffold for controlling cell function and fate through actin cytoskeletal modulation. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014;20(6):609-627.
53. Seol YJ, Kang HW, Lee SJ, Atala A, Yoo JJ. Bioprinting technology and its applications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(3):342-348.
54. Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(2):159-161.
55. Yang TC, Chuang JH, Buddhakosai W, et al. Elongation of axon extension for human ipsc-derived retinal ganglion cells by a nano-imprinted scaffold. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):2013.
56. Fang Y, Mo X, Guo W, et al. A new type of Schwann cell graft transplantation to promote optic nerve regeneration in adult rats. *J Tissue Eng Regen Med.* 2010;4(8):581-589.
57. Cen LP, Luo JM, Geng Y, Zhang M, Pang CP, Cui Q. Long-term survival and axonal regeneration of retinal ganglion cells after optic nerve transection and a peripheral nerve graft. *Neuroreport.* 2012;23(11):692-697.
58. Dai C, Xie J, Dai J, et al. Transplantation of cultured olfactory mucosal cells rescues optic nerve axons in a rat glaucoma model. *Brain Res.* 2019;1714:45-51.
59. Lim JH, Stafford BK, Nguyen PL, et al. Neural activity promotes long-distance, target-specific regeneration of adult retinal axons. *Nat Neurosci.* 2016;19(8):1073-1084.
60. Makowiecki K, Harvey AR, Sherrard RM, Rodger J. Low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation improves abnormal visual cortical circuit topography and upregulates BDNF in mice. *J Neurosci.* 2014;34(32):10780-10792.
61. Rodger J, Drummond ES, Hellström M, Robertson D, Harvey AR. Long-term gene therapy causes transgene-specific changes in the morphology of regenerating retinal ganglion cells. *PLoS One.* 2012;7(2):e31061.a



Op. Dr. Nesime Setge Tiskaoğlu

Güney Afrika ve Türkiye’de yaşamış ve çalışmış, tıbbi retina alanında göz hastalıkları uzmanıyım. İlk tıp diplomamı Pretoria Üniversitesi’nde aldım ve gerçek tutkumu Türkiye’de Balıkesir Üniversitesi’nde Oftalmoloji alanında bulmadan önce Patoloji alanında uzmanlaşmaya devam ettim. Mayıs 2016’da Paris Fransa’da Avrupa Board sertifikasını aldım. Ayrıca Uluslararası Oftalmoloji Konseyi’nin (ICO) temel bilimler, klinik beceriler ve optik sınavlarını da geçtim. Son 12 yıldır göz hastalıkları alanında çalışıyorum. Klinik uygulama ve araştırmaya karşı büyük bir eğilimim var. Hastalarla çalışmayı ve bire bir yardım etmeyi seviyorum ve hasta bakımını ve sonuçlarını iyileştirebileceğini umduğum araştırmalara ve çalışmalara katkıda bulunmaya büyük bir ilgi duyuyorum.