

DERLEME

REVIEW

İleri S-Koni Sendromu ve Diğer NR2E3 ile İlişkili Retinal Distrofiler: Oküler Genetik Çalışmalar

Enhanced S-Cone Syndrome and Other NR2E3 Related Retinal Dystrophies: Ocular Genetic Studies

¹Duygu YALINBAŞ YETER / ORCID No: 0000-0001-9001-0277

¹Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sivas, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 02/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01/09/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0526

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, 58140 Sivas/Merkez

Tel./Phone: +905307013141 **E-posta/E-mail:** duyguyalinbas@gmail.com

ÖZ

İleri S-koni sendromu (İSKS) S-koni hücrelerinde belirgin bir işlev artışı ve eş zamanlı olarak rod fotoreseptörlerin kaybı ile karakterize nadir bir kalıtsal retinal distrofidir. Genellikle çocukluk çağında gece körlüğü (nyktalopi) ile ortaya çıkar ve sıklıkla retinitis pigmentosa veya konjenital durağan gece körlüğü ile karıştırılır. Hastalık otozomal resesif kalıtım gösterir ve retinal fotoreseptör farklılaşmasında rol oynayan bir nükleer reseptör olan NR2E3 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu mutasyonlar, retina gelişimini bozarak S-konilerin baskın olduğu ve rodların eksik olduğu anormal bir retinal yapı oluşmasına yol açar. Klinik olarak İSKS, periferik fotoreseptör kaybı ile başlar, ardından maküler skizis ve görme keskinliğinde azalma gelişir ve sonunda retina inceliğiyle birlikte kalıcı görme kaybı meydana gelir. Optik koherens tomografi (OKT) ve adaptif optik görüntüleme, foveal skizis ve retinal katman bozuklukları gibi yapısal değişiklikleri ortaya koyar. Elektoretinografi (ERG)'de, rod yanıtlarının kaybı ve S-koni aktivitesinde artış gözlenir. Fundus bulguları arasında pigment kümeleri, sarı-beyaz noktalar, maküler değişiklikler ve bazı durumlarda subretinal fibrozis yer alır. Anormal koni dağılımına rağmen renkli görme çoğunlukla korunmuştur. Günümüzde İSKS'nin tedavisi yoktur; mevcut yaklaşımlar, kistoid maküler ödem için karbonik anhidraz inhibitörleri ve koroidal neovaskülarizasyon için anti-VEGF ajanlar gibi semptomların yönetimine yöneliktir. CRISPR-Cas9 ve AAV temelli vektörlerle yapılan gen tedavisi çalışmaları umut vaat etmektedir. NR2E3 mutasyonları, Goldmann-Favre sendromu, kümelenmiş pigmenter retinal dejenerasyon ve retinitis pigmentosa gibi ilişkili hastalıklarla da bağlantılıdır. Bu hastalıklar, NR2E3 geninin retina gelişimi ve dejenerasyonundaki kritik rolünü vurgulamaktadır. İSKS, fotoreseptör biyolojisini incelemek ve genetik tedavileri araştırmak için değerli bir model sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: İleri S-koni sendromu, retinal dejenerasyon, koni hücreleri, NR2E3 geni, gece körlüğü, gen tedavisi

Abstract

Enhanced S-cone syndrome (ESCS) is a rare inherited retinal dystrophy characterized by a marked increase in S-cone cell function and simultaneous loss of rod photoreceptors. It typically presents in childhood with night blindness (nyctalopia) and may be misdiagnosed as retinitis pigmentosa or congenital stationary night blindness. The disease follows an autosomal recessive inheritance pattern and is caused by mutations in the NR2E3 gene, a nuclear receptor involved in retinal photoreceptor differentiation. These mutations disrupt normal development, leading to a retina dominated by S-cones and lacking functional rods. Clinically, ESCS progresses through distinct stages, starting with peripheral photoreceptor loss, followed by macular schisis and decrease in visual acuity, and finally retinal thinning with persistent vision impairment. Optical coherence tomography (OCT) and adaptive optics imaging reveal structural disruptions, including foveoschisis and abnormal layering. Electroretinography (ERG) shows absent rod responses and increased S-cone activity. Fundus findings include pigment clumping, yellow-white dots, macular changes, and, in some cases, subretinal fibrosis. Despite abnormal cone distribution, color vision can remain relatively intact. Currently, there is no cure for ESCS. Management focuses on treating complications like cystoid macular edema with carbonic anhydrase inhibitors, and addressing choroidal neovascularization with anti-VEGF agents. Gene therapy, particularly with CRISPR-Cas9 and AAV-based vectors, is under investigation. NR2E3 mutations are also linked to related disorders such as Goldmann-Favre syndrome, clumped pigmentary retinal degeneration, and retinitis pigmentosa, reflecting a spectrum of phenotypes. These overlapping conditions highlight the gene's critical role in retinal development and degeneration. ESCS continues to be a valuable model for studying photoreceptor biology and exploring emerging genetic therapies.

Keywords: Enhanced S-cone syndrome, retinal degeneration, cone cells, NR2E3 gene, night blindness, gene therapy

Giriş

İleri S-koni sendromu (enhanced S-cone syndrome-ESCS), ilk olarak 1990 yılında Marmor ve ark.¹ tarafından tanımlanmış nadir, kalıtsal bir retina hastalığıdır. Bu sendrom, fotoreseptör işlev bozukluğunu içeren retinal dejenerasyon spektrumunun bir parçasıdır. İleri S-koni sendromu (İSKS) S-koni hücrelerinde belirgin bir işlev artışı ve eş zamanlı olarak rod fotoreseptörlerin kaybı ile karakterize olup ciddi görme kaybına yol açmaktadır.²

İSKS hastaları genellikle gece körlüğü (niktalopi) ile başvururlar. Bu durum sıklıkla atipik retinitis pigmentosa veya konjenital durağan gece körlüğü olarak yanlış teşhis edilir. Klinik bulgular, erken evrelerde normal göz bulgularından başlayarak, ileri evrelerde maküler atrofi ve pigmenter dejenerasyona kadar geniş bir yelpazede değişebilir.^{1,3} İSKS, özellikle foveomaküler skizisin ilerleyen dönemde retinal atrofiye dönüşmesiyle birlikte geri dönüşümsüz görme kaybına neden olan ilerleyici bir dejeneratif hastalıktır. Hastalığın ileri evrelerine geçmeden ve ciddi dejenerasyon meydana gelmeden önce hastalarda kısa dalga boyu ışığa karşı artmış duyarlılık görülür.^{2,3} Ayrıca, belirli NR2E3 mutasyonları, Goldmann-Favre sendromu, kümelenmiş pigmenter retinopati ve tüm otozomal dominant retinitis pigmentosa vakalarının yaklaşık %1'i ile ilişkili bulunmuştur.¹

Genetik ve Moleküler Temeller

Normal insan retinası yaklaşık 120 milyon kadar rod fotoreseptör hücresi içermektedir; foveada rod hücresi bulunmayıp, en yüksek yoğunluğa 10-20 derece ekzantriklikte ulaşır. Rodlar, loş ışıkta görmeyi sağlayan ve gece görüşü için gerekli olan hücrelerdir. Ayrıca retina, yaklaşık altı milyon koni fotoreseptör hücresi içermektedir; bu hücreler gündüz görüşü (fotopik koşullar altında) uzaysal çözünürlük, renkli ve ayrıntılı görme işlevinden sorumludur.^{1,4,5} Koniler uzun (L), orta (M) ve kısa (S) dalga boyu duyarlılıklarına göre üç tipe ayrılır. S-koniler, normal gözlerde tüm koni hücrelerinin %5-10'unu, toplam fotoreseptörlerin ise yalnızca yaklaşık %0,02'sini oluşturur.⁵

İSKS otozomal resesif kalıtım gösterir ve fotoreseptör farklılaşmasında rol oynayan bir nükleer reseptör olan NR2E3 (kromozom 15q23) genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.⁶ NR2E3 geni retina dış nükleer tabakasında bir transkripsiyon faktörü kodlar.⁶ Bu gen, koni-rod denge proteinleri geni (CRX) ile birlikte çalışarak hücre farklılaşmasını destekler, retina gelişimini etkiler ve

rodlar ve konilerde fototransdüksiyonu düzenler.⁶ NR2E3, S-koni farklılaşmasını baskılayarak rod gelişimini destekler. Bu durum fare modeli üzerinde yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir.⁷ S-koniler, koni alt tipleri arasında ilk gelişen hücreler olduğu için ilkel koni hücrelerinin varsayılan formu olarak kabul edilir. Kemirgenlerde yapılan araştırmalar, retinada S-opsinlerin ilk olarak ifade edildiğini ve bazı öncü hücrelerin daha sonra M-konilere dönüştüğünü göstermiştir.^{8,9} Benzer şekilde, insan fetal retinasında erken dönemde S-koniler yaklaşık %90 oranında bulunur; ilerleyen süreçte ise L- veya M-opsin ekspresyonuna doğru bir geçiş gözlemlenir, bu da gelişimsel bir kimlik değişimine işaret etmektedir.¹⁰ NR2E3 genindeki mutasyonlar fotoreseptör değişimini bozarak, retinadaki hücre oranlarını ve rod-koni dağılımını değiştirmektedir.¹ Retina gelişimi sırasında artmış ve kontrolsüz koni fotoreseptör farklılaşmasına (özellikle S-koni) ve rod fotoreseptör sayısında azalmaya neden olmaktadır. Retina pigment epitelinin koni hücrelerini fagosite etmesi ve NR2E3 mutasyonu etkisiyle de L ve M koni hücrelerinin sayısında da bir azalma meydana gelmektedir.¹¹

Bugüne kadar NR2E3 geninde hastalıkla ilişkili 80'den fazla varyant tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar genellikle otozomal resesif retinopatilere yol açar; bunlar arasında İSKS, Goldmann-Favre sendromu (GFS), retinitis pigmentosa (RP) ve kümelenmiş pigmenter retinal dejenerasyon (KPRD) yer alır. Ayrıca NR2E3, otozomal dominant retinopati (otozomal dominant retinitis pigmentosa) ile de ilişkilendirilmiştir (Tablo 1).¹²

Retina Yapısı

İSKS'da retinal yapı analizi büyük ölçüde otopsi çalışmalarıyla gerçekleştirilmiş olup, bu çalışmalar rod fotoreseptörlerin yokluğunu, koni yoğunluğunda iki kat artışı (yaklaşık %92 S-koni) ve retinal organizasyonunun bozulduğunu ortaya koymuştur.¹ R311Q NR2E3 fenotipinde yapılan histolojik incelemeler, koni kaybı, retina pigment epiteli (RPE) migrasyonu ve Müller hücre gliozisi gibi retinal dejenerasyon bulgularını doğrulamaktadır.¹¹

Spektral alan optik koherens tomografisi [spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT)] kullanılarak yapılan in vivo görüntüleme çalışmalarında dış nükleer tabakada kalınlaşma, retinal katmanlaşmada anormallikler, retinanın laminar yapısında bozulma, foveomaküler skizis ve maküler delikler gözlemlenmiştir.¹³ Ancak, OKT tek tek fotoreseptörleri ayırt edemezken, adaptif optik taramalı lazer oftalmoskopi [adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy (AOSLO)] erken evre İSKS' de makula dışında artmış koni yoğunluğunu ortaya koymaktadır.¹⁴

Tablo 1: Tanımlanmış NR2E3 varyantları ve ilişkili fenotipler

Bölge	Varyant	Mutasyon tipi	Amino asit değişikliği	Bildirilen fenotipler
Intron 1	c.119-2A>C	Splicing	-	İSKS, GFS, KPRD, RP
	c.119-3C>G	Splicing	-	İSKS
	c.119-57_166	Gros delesyon	-	RP
Exon 1	c.95G>A	Nonsense	p.Trp32*	RP
	c.142C>T	Missense	p.Arg48Cys	İSKS
	c.143_144delGCins25	Indel/çerçeve kayması	p.Arg48Glufs*66	RP
	c.145G>A	Missense	p.Val49Met	İSKS
	c.151G>A	Missense	p.Gly51Arg	İSKS
	c.166G>A	Missense	p.Gly56Arg	RP
	c.166G>C	Missense	p.Gly56Arg	RP
Exon 2	c.188C>A	Missense	p.Ala63Asp	Kon-Rod Distrofi
	c.194_202del	Delesyon	p.Asn65_Cys67del	İSKS, RP
	c.196_201delGGCTGC	Delesyon	p.Gly66_Cys67del	İSKS
	c.211_213delTTC	Delesyon	p.Phe71del	İSKS
	c.202A>G	Missense	p.Ser68Gly	İSKS
	c.211T>C	Missense	p.Phe71Leu	İSKS
	c.223G>A	Missense	p.Val75Ile	RP
	c.226C>T	Missense	p.Arg76Trp	İSKS
	c.227G>A	Missense	p.Arg76Gln	İSKS
	c.242A>G	Missense	p.Tyr81Cys	İSKS
	c.248G>A	Missense	p.Cys83Tyr	İSKS
	c.263G>T	Missense	p.Arg97His	İSKS
	c.290G>A	Missense	p.Arg97His	İSKS, RD
	c.305C>A	Missense	p.Ala102Asp	İSKS, RD, RP
Exon 3	c.309C>A	Missense	p.Cys103*	RP
	c.310C>T	Missense	p.Arg104Trp	İSKS
	c.311G>A	Missense	p.Arg104Gln	İSKS, RD, RP
	c.328C>T	Nonsense	p.Gln110*	RD, RP
	c.328dupC	Insertion/çerçeve kayması	p.Gln110Profs*31	GFS
	c.352G>A	Missense	p.Val118Met	RP
Exon 4	c.364C>T	Missense	p.Arg122Cys	RP, RD
	c.371C>T	Missense	p.Pro124Leu	RP
	c.373C>T	Nonsense	p.Arg125*	İSKS, RP
	c.406G>T	Nonsense	p.Glu136*	RP
	c.481delA	Delesyon/çerçeve kayması	p.Thr161Hisfs*18	RP, İSKS
	c.554delA	Delesyon/çerçeve kayması	p.Lys185Serfs*66	RP
Intron 4	c.571+2T>C	Splicing	-	RP
	c.626dupA	İnserisyon/çerçeve kayması	p.Tyr209*	RP
	c.639_640insT	İnserisyon/çerçeve kayması	p.Pro214Serfs*9	RD
Exon 5	c.646G>A	Missense	p.Gly216Ser	GFS, RP
	c.701G>C	Missense	İSKS	İSKS
	c.724_725delTC	Delesyon/çerçeve kayması	p.Ser242Glnfs*17	İSKS, RP, Kon-Rod Distrofi
	c.731delT	Delesyon/çerçeve kayması	p.Leu244Argfs*7	RP
	c.739C>T	Missense	p.Arg247Trp	İSKS
Intron 5	c.747+1G>C	Splicing	-	İSKS
	c.755T>C	Missense	p.Leu252Pro	İSKS
	c.767C>A	Missense	p.Ala256Glu	İSKS, RD
	c.767C>T	Missense	p.Ala256Val	İSKS
	c.788T>C	Missense	p.Leu263Pro	İSKS
	c.790G>A	Missense	p.Gly264Arg	İSKS
	c.797T>A	Missense	p.Ile266Asn	RD
	c.808_809delCT	Delesyon/çerçeve kayması	p.Leu270Alafs*70	İSKS
	c.827_843del17	Delesyon/çerçeve kayması	p.Leu270Alafs*70	İSKS, GFS, KPRD
	c.908T>C	Missense	p.Leu303Pro	İSKS
Exon 6	c.919_920delAT	Delesyon/çerçeve kayması	p.Ile307Leufs*33	İSKS
	c.925C>G	Missense	p.Arg309Gly	İSKS
	c.925C>T	Missense	p.Arg309Trp	GFS
	c.926G>T	Missense	p.Arg309Leu	GFS
	c.926G>A	Missense	p.Arg309Gln	İSKS
	c.930C>G	Missense	p.Phe310Leu	İSKS
	c.931C>T	Missense	p.Arg311Trp	RD, RP
	c.932G>A	Missense	p.Arg311Gln	RP, İSKS, GFS, KPRD
	c.951delC	Delesyon/çerçeve kayması	p.Thr318Argfs*6	RP
	c.967dupA	İnserisyon/çerçeve kayması	p.Met323Asnfs*18	RP

Tablo 1: Tanımlanmış NR2E3 varyantları ve ilişkili fenotipler (Tablo devam ediyor)

Bölge	Varyant	Mutasyon tipi	Amino asit değişikliği	Bildirilen fenotipler
Exon 7	c.994G>A	Missense	p.Glu332Lys	İSKS
	c.994G>T	Nonsense	p.Glu332*	RD
	c.1000C>G	Missense	p.Arg334Gly	İSKS
	c.1007T>C	Missense	p.Leu336Pro	İSKS
	c.1018G>A	Missense	p.Glu340Lys	İSKS
	c.1025T>C	Missense	p.Val342Ala	İSKS
	c.1025T>G	Missense	p.Val342Gly	RP
	c.1034_1038delTGACAG	Delesyon/çerçeve kayması	p.Leu345*	RP
	c.1048C>G	Missense	p.Gln350Glu	RD
	c.1048C>T	Nonsense	p.Gln350*	İSKS
Intron 7	c.1049A>G	Missense	p.Gln350Arg	İSKS, RP
	c.1057C>G	Missense	p.Leu353Val	İSKS
	c.1101-1G>A	Splicing	-	İSKS
	c.1112T>G	Missense	p.Leu371Trp	İSKS
	c.1118T>C	Missense	p.Leu373Pro	İSKS, RD
Exon 8	c.1154G>C	Missense	p.Arg385Pro	İSKS
	c.1171_1172delTT	Delesyon/çerçeve kayması	p.Phe391Profs*15	RP
	c.1184T>C	Missense	p.Ile395Thr	RP
	c.1194delT	Delesyon/çerçeve kayması	p.Pro399Glnfs*79	İSKS
	c.1217A>G	Missense	p.Asp406Gly	GFS
	c.1220T>A	Missense	p.Met407Lys	İSKS
	c.1223delT	Delesyon/çerçeve kayması	p.Phe408Serfs*7	RD

İSKS: İleri S-koni sendromu, KPRD: Kümlenmiş pigmenter retinal dejenerasyon, GFS: Goldmann-Favre sendromu, RP: Retinitis pigmentosa, RD: Tanımlanmamış retinal distrofi

İSKS'da retinal dejenerasyon üç klinik evrede ilerler:

- Erken dönemde mid-perifer retinada rod-koni hibrit hücre kaybı yaşanırken merkezi koniler korunur.
- Genç erişkin dönemde merkezi görme keskinliği ve görme alanı kaybıyla giden maküler skizis gelişimi izlenir.
- Retinada incelmeye birlikte skizisin rezolüsyonu gerçekleşir; ancak retinal sensitivite bozulmuş halde kalır.^{1,15}

İSKS'da skizis oluşumunun nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak NR2E3 geni, RS1 geni ekspresyonu için gerekli olmamasına rağmen X'e bağlı retinoskizis ile benzer özellikler göstermektedir.¹⁵ NR2E3 mutasyonları ile Müller hücre disfonksiyonu arasında retinada skizis gelişmesine neden olabilecek olası bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, İSKS'deki koni dejenerasyonunun, rodların yokluğuna ve koni yaşamını destekleyen rod kaynaklı faktörlerin (örneğin, rod kaynaklı koni yaşamsal faktörü-RdCVF) eksikliğine de bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.^{1,6,15}

Görme Fonksiyonu

Elektroretinografi (ERG), İSKS tanısında başlıca kullanılan test olup karanlık adaptasyon koşullarda rod yanıtları kaybolmuştur.¹ Ancak, daha parlak uyaranlarla gecikmeli de olsa bir yanıt elde edilebilir. Aydınlik adaptasyon koşullarında büyük ancak yavaş bir koni yanıtı gözlemlenir ve S-konilerin baskınlığı nedeniyle mavi ışığa

duyarlılık artmıştır. Hastalığın ilerleyen dönemlerde ERG yanıtları çok azalır ve zamanla tespit edilemez hale gelebilir. Multifokal ERG, merkezi retina fonksiyonlarının normal olduğunu ancak periferik yanıtların geciktiğini göstermekte olup; bu da santralde normal L- ve M-koni gelişimi, periferde ise S-koni baskınlığına işaret etmektedir.¹⁶

Kısa dalga boyu perimetresi (SWAP) erken hastalık evrelerinde mavi ışık duyarlılığında artış göstermektedir; ancak hafif-orta evrelerde bu duyarlılık normale dönerken, ilerleyen evrelerde hastalığın progresyonuyla azalmaktadır.

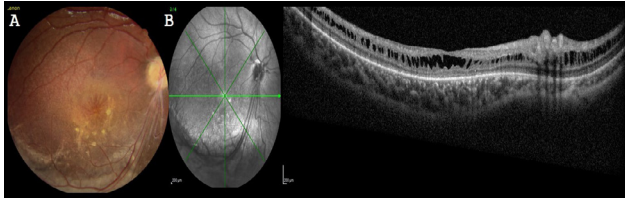
Koni dağılımındaki değişikliklere rağmen, İSKS hastalarının Ishihara ve Farnsworth D-15 testlerine göre genellikle renkli görmeleri normaldir.¹ Yapılan çalışmalar, İSKS'de S-konilerin normalden daha hızlı işlediğini ve orta-ileri parlaklık seviyelerinde S-koni flicker füzyon ve zamansal kontrast duyarlılığının arttığını ortaya koymuştur. Bu durum, artmış S-koni yollarından veya bu konilerin hızlı lüminans yollarına daha fazla erişiminden kaynaklanabilir.¹⁷

Uzaysal görme, retinadan beyne sinyalleri taşıyan retina gangliyon hücreleri (RGC'ler) tarafından sağlanır. Normalde S-koniler, seyrek dağılımları ve küçük bistratifiye gangliyon hücreleri (sRGCs) ile bağlantılı olmaları nedeniyle uzaysal çözünürlüğe sınırlı katkıda bulunurlar.¹ İSKS'de S-koni ilişkili uzaysal çözünürlük hala belirsizdir. Bazı çalışmalar, fovea dışı bölgelerde S-koniye bağlı keskinliğin normalden iyi olduğunu bildirir de, diğerleri S-koni yoğunluğundaki artışın uzaysal görmeyi arttırmadığını göstermiştir. Temel

soru, bu fazla sayıdaki S-konilerin standart mavi-sarı yoluna mı entegre olduğu (ki bu uzaysal çözünürlüğü sınırlar) yoksa midjet ganglion hücrelerine mi bağlandığıdır. Bu ikinci durumda S-koni uzaysal çözünürlüğü artabilirken, L- ve M-koniye ait görsel keskinlik azalabilir. İleri S-koni sendromu, görme sisteminin anormal fotoreseptör gelişimine nasıl uyum sağladığını incelemek ve fotoreseptör-nöral yol bağlantısına ışık tutması açısından son derece önemlidir.

Klinik Bulgular

İSKS hastalarının semptomları tipik olarak çocukluk çağında başlar. En sık gözlenen semptom görme azlığı eşlik etsin veya etmesin niktalopi (gece körlüğü) dir. Değişken derecelerde astigmatın eşlik ettiği hipermetropi en sık izlenen refraktif kusurdur.^{2,6} En belirgin muayene bulguları, makulada kistoid değişiklikler ve arkadlar boyunca veya periferde pigmenter retinal dejenerasyondur (Şekil 1).^{2,18} İleri evrelerde, pigment kümeleri içeren yaygın retinal dejenerasyon otozomal dominant retinitis pigmentosa ile benzerlik gösterebilir. NR2E3 mutasyonlarının en ağır formları, fibriller vitreus dejenerasyonu, erken başlangıçlı katarakt, retinoskizis ve periferik retinal pigmentasyon ile karakterize vitreoretinal dejenerasyona neden olabilir.¹⁹



Şekil 1: (A) Sağ göz fundus fotoğrafı: foveada bisiklet tekerleği görünümü; Periferik koryoretinal atrofi, beyaz lekeler, inferiorda damarlarda kılflanma, alt temporal arkuat dışında kalınlaşmış, membranlaşmış beyaz retina alanı (B) OKT: santral retinoskizisin yanı sıra dış retinada atrofi görünümü izlenmektedir (Prof. Dr. Şengül ÖZDEK arşivinden kendisinin izni ile kullanılmıştır)

En sık izlenen fundus muayene bulguları; nummüler pigmenter değişiklikler (%86), sarı-beyaz noktalar (%57), foveomaküler skizis (%41), Torpedo benzeri lezyonlar (%11) ve sıklıkla koroidal neovaskülarizasyona sekonder gelişen subretinal fibrozis (%7)'tir. Bir çalışmada, vakaların %47'sinde subretinal fibrozis gözlenmiş olup bu durum, santral maküler nodüller ve çevresel fibrozis şeklinde iki tipe ayrılmış; bu iki tipin aynı gözde birlikte görülmediği rapor edilmiştir. İki yaşındaki çocuklarda bile retino-koroidal anastomoz bildirilmiştir.²⁰

İSKS bulunan hastalarda, rod fotoreseptör disfonksiyonuna bağlı olarak gece körlüğü (niktalopi), koni

disfonksiyonu sonucu gelişen fotofobi ve merkezi görme azalması, genellikle maküler anormalliklerle ilişkili progresif görme alanı kaybı görülür. Diskromatopsi (özellikle mavi-yeşil renk ayrımı) görülebilir.^{2,3,18,19}

Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde İSKS için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Mevcut yaklaşımların amacı semptomların yönetimi ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır.

Farmakolojik Tedaviler

Karbonik anhidraz inhibitörleri (ör. asetazolamid veya dorzolamid), kistoid maküler ödemin azaltılması amacıyla oral veya topikal kullanılmaktadır.²¹ Neovaskülarizasyon gelişmesi durumunda anti-VEGF ajanların kullanıldığı ancak sınırlı başarı sağladığı bildirilmiştir.^{20,22} Bir vakada, masif subretinal hemoraji için subretinal doku plazminojen aktivatörü (TPA) tedavisi ile görmede belirgin iyileşme sağlandığı bildirilmiştir.²³ Bu tip fibrozis ilişkili bulgular özellikle çocuklarda inflamatuvar göz hastalıklarını taklit edebilir.

Cerrahi Tedavi

Ciddi foveoskizis olan bir olguda pars plana vitrektomi ve silikon tamponadı ile görme keskinliğinde artış ve foveoskiziste azalma bildirilmiştir.²⁴

Gen Tedavisi

Hasta kaynaklı indüklenmiş pluripotent kök hücrelerde (iPSC), NR2E3 ile ilişkili İSKS'nin düzeltilmesinde CRISPR-Cas9 yöntemi başarıyla uygulanmıştır.²⁵ Son zamanlarda çok merkezli faz I/II gen tedavisi çalışmasında (NCT05203939) İSKS ve ilişkili retinal hastalıklar için Ocu400 (AAV5-NR2E3) gen tedavisinin güvenliği ve etkinliğini değerlendirilmektedir.²⁶

Az Görme Yardımcıları

Hastalar, fonksiyonel görmeyi artırmak amacıyla özel görme yardımcılarından fayda görebilirler.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Koruyucu gözlük kullanımı ve yeterli aydınlatma, fotofobiyi azaltmada ve mevcut görme yetisinin en iyi şekilde kullanılmasında yardımcı olabilir.

NR2E3 İlişkili Diğer Retinal Distrofiler

NR2E3 mutasyonları İSKS dışında Tablo 2'de belirtilen diğer retinal distrofilerle ilişkili bulunmuştur.

Tablo 2: NR2E3 ilişkili retinal distrofilerin özeti

Hastalık	Mutasyon spektrumu	Temel genetik bulgular	Klinik ve fonksiyonel bulgular
İleri S-koni sendromu (İSKS)	Olguların %95'inden fazlası NR2E3 mutasyonlarıyla ilişkilidir (ör. c.119-2A>C, p.R311Q)	- NR2E3 kaybı, normal rod hücresi farklılaşması yerine aşırı S-koni gelişimine yol açar. - İSKS için güçlü genotip-fenotip korelasyonu mevcuttur.	- ERG, artmış S-koni fonksiyonu ile birlikte azalmış rod ve koni yanıtlarını gösterir. - Pigmenter retinal dejenerasyon gözlenir.
Goldmann-Favre sendromu (GFS)	İSKS ile ortak mutasyonlar (p.R311Q, p.E121K); her iki hastalığın aynı spektrumda yer aldığını destekler.	- Otozomal resesif kalıtım gösterir.	- ERG, artmış S-koni duyarlılığını gösterir. - İSKS'ye göre daha ağır vitreoretinal dejenerasyon - Vitreus dejenerasyonu, retinoskizis ve gece körlüğü
Kümelenmiş pigmenter retinal dejenerasyon (KPRD)	NR2E3 resesif mutasyonları (p.G56R, çerçeve kayması delesyonları)	- NR2E3 mutasyonları fotoreseptör farklılaşmasını etkiler. - Otozomal resesif kalıtım gösterir.	- RP 'ye benzer ERG bulguları, gece ve periferik görme kaybı izlenir. - Retinitis pigmentosa'daki kemik spikülü pigment değişikliklerinden farklı olarak, belirgin kümelenmiş pigment birikimi görülür.
NR2E3-ilişkili otozomal dominant retinitis pigmentosa (odRP)	c.166G>A (p.Gly56Arg) mutasyonu, Kuzey Amerika adRP vakalarının %1-2'sinde, İspanya'da %3,5 oranında görülür.	- Mutasyon DNA bağlanmasını bozar ancak CRX ile etkileşimi devam eder, bu da dominant-negatif etkilere yol açar	- Progresif rod dejenerasyonunu takiben koni dejenerasyonu. - ERG bulguları mutasyon tipine bağlı olarak değişiklik gösterir. - Bazı olgularda İSKS-benzeri karışık retinal değişiklikler görülür.
NR2E3-ilişkili otozomal resesif retinitis pigmentosa (orRP)	Bileşik heterozigot mutasyonlar (p.R311Q/p.E121K)	- Bazı varyantlar klasik RP yerine İSKS-benzeri fenotip oluşturabilir.	- Erken başlangıçlı gece körlüğü ve ilerleyici görme kaybı görülür. - Genotip, hastalığın şiddeti ve başlangıcını belirler. - RP olguları genellikle karışık pigmenter değişiklikler gösterir (kemik spikülü + kümelenmiş pigment değişiklikleri).

İSKS: İleri S-koni sendromu, ERG: Elektoretinografi, GFS: Goldmann-Favre sendromu, KPRD: Kümelenmiş pigmenter retinal dejenerasyon, RP: Retinitis pigmentosa, odRP: Otozomal dominant retinitis pigmentosa, DNA: Deoksiribonükleik asit, CRX: Koni-rod deng proteinleri, orRP: Otozomal resesif retinitis pigmentosa

Goldmann-Favre Sendromu (GFS)

GFS, ilk olarak Favre tarafından iki kardeşle bildirilmiş olup otozomal resesif kalıtım gösteren vitreoretinal dejenerasyon olarak tanımlanmıştır. Goldmann-Favre sendromu tipik olarak hayatın ilk dekadında gece körlüğü ve görme keskinliğinde progresif azalma ile bulgu verir. Pigmenter dejenerasyon, maküler ve periferik retinoskizis, posterior subkapsüler katarakt, belirgin anormal ve saptanamayan ERG yanıtları, bozulmuş karanlık adaptasyonu, ve dejeneratif vitreus değişiklikleri ile karakterizedir.²⁷ Bu sendromda periferik retinoskizis daha sık olmasına rağmen santral retinoskizis de görülebilir.²⁸

Bu klinik farklara rağmen ERG analizleri GFS hastalarında İSKS'ye benzer şekilde artmış S-koni fonksiyonu olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, GFS ve İSKS'nin ayrı hastalıklar değil, NR2E3 ilişkili retinal dejenerasyon spektrumunun farklı fenotipik görünimleri olduğunu göstermiştir.²⁷ Hatta ek olarak gösterdiği klinik bulgularla GFS, İSKS'nin daha şiddetli formu olarak kabul edilebilir.²⁸

Goldmann-Favre sendromu ayırıcı tanısında X'e bağlı retinoskizis [X-linked retinoskizis (XLRS)] akılda

tutulmalıdır. Niktalopi, çevreleyen pigment kümeleriyle birlikte bilateral dev makular skizis (ayrışma daha çok dış pleksiform tabakadadır) ve anormal ERG yanıtları daha çok GFS düşündürmektedir. X-linked retinoskizisde foveadan tekerlek şeklinde izlenen makular skizis (ayrışma sinir lifi tabakasıdadır) görülür ve pigment kümeleri ile niktalopi genellikle mevcut değildir. Ancak anormal ERG yanıtları XLRS' de de görülebilir.²⁹

Kümelenmiş Pigmenter Retinal Dejenerasyon (KPRD)

Bu hastalık, nadir görülen bir retinal bozukluk olup, klinik olarak İSKS ve GFS ile benzerlik göstermektedir.²⁷ Otozomal resesif kalıtım gösterir ve erken başlangıçlı gece körlüğü ile bulgu verir. Fundus muayenesinde midperifer retina bölgelerinde retinitis pigmentosa'da görülen kemik spikülü benzeri paternlerden farklı yaygın kümelenmiş pigment birikimleri görülür. Retinitis pigmentosa'ya benzer ERG bulguları, gece ve periferik görmeye azalma ile karakterizedir.²⁷

Retinitis Pigmentosa (RP)

Retinitis pigmentosa, kalıtsal retinal hastalıkların yaygın bir formudur. Gece körlüğü ve periferik görme kaybına sebep olan ilerleyici rod fotoreseptör dejenerasyonu ile başlar. Daha sonra koni dejenerasyonu ile birlikte santral görme kaybı gelişir.¹² NR2E3 varyantları hem otozomal resesif hem de otozomal dominant geçişli RP'de tanımlanmıştır.³⁰

NR2E3 ile ilişkili RP'de, c.166G>A (p.Gly56Arg) varyantı otozomal dominant olgularla ilişkilendirilmiştir; bu mutasyon DNA bağlanmasını ve protein etkileşimlerini bozarak etki göstermekte olup Kuzey Amerika'daki otozomal dominant RP vakalarının %1-2'sini, İspanya'daki vakaların ise %3.5'ini oluşturur.¹²

Tipik RP'de fundusun midperifer bölgelerinde kemik spikülü benzeri pigment birikimleri görülürken, bazı hastalarda kümelenmiş pigmentasyon da gözlenmiştir.³¹ Retinal arteriollerde atenüasyon, bal mumu optik disk diğer görülen fundus muayene bulgularıdır. NR2E3 ilişkili otozomal dominant RP'de retina pigment epiteli dejenerasyonunun peripapiller bölgeden başlayarak vasküler arkadlar boyunca ilerleyerek midperifer retina ve makulaya ilerlediği gösterilmiştir.⁶ Ayrıca, (p.Gly56Arg/p.Arg311Gln) kombinasyon mutasyonu, artmış fotoreseptör gen ekspresyonuna bağlı olarak İSKS-benzeri fenotip ile ilişkilendirilmiştir.^{12,32}

NR2E3 ile İlişkili Retinal Distrofiler Üzerine Göz Genetiği Çalışmaları

NR2E3, retinal dejeneratif hastalıklar açısından hem genetik bir modifiye edici unsur hem de potansiyel bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir.³³ Şu anda NR2E3'e özgü genetik bozukluklara yönelik onaylanmış tedaviler bulunmasa da, NR2E3 ile ilişkili retinal hastalıklar ve diğer kalıtsal retinopatiler için geliştirilen çeşitli stratejiler umut vaat etmektedir. Örneğin, beş farklı RP fare modelinde yapılan çalışmalarda, NR2E3 uygulaması retinal dejenerasyonu azaltmış; fotoreseptör yaşam süresini uzatmış, ERG yanıtlarını iyileştirmiş ve temel transkripsiyon faktörleri ile genetik ağların moleküler düzeyde yeniden düzenlenmesini sağlamıştır.³⁴

Ayrıca, hasta kaynaklı indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC'ler) de, CRISPR-Cas9 kullanımı ile NR2E3 ilişkili İSKS'de başarılı sonuçlar elde edilmiştir.²⁵

Halen devam etmekte olan faz I/II çok merkezli bir gen tedavisi çalışması (NCT05203939), İSKS ve ilişkili retinal hastalıklar için OCU400 (AAV5-NR2E3) tedavisinin güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmektedir.²⁶ Ayrıca NR2E3 aşırı ekspresyonunu, NR2E3 inhibisyonu yapan Photoregulin-1 antagonistleri, Optogenetik çalışmaları, antisens oligonükleotid çalışmaları ve kök hücre çalışmaları NR2E3 ilişkili hastalıkların tedavisindeki yeri halen araştırılmaya devam edilmektedir (Tablo 3).^{12,34-39}

Tablo 3: NR2E3 ile ilişkili retinal distrofiler için mevcut ve gelişmekte olan tedavi stratejilerinin özeti

Tedavi yaklaşımı	Mekanizma	Preklinik/klinik kanıt	Zorluklar/kısıtlamalar
AAV-NR2E3 gen tedavisi (OCU400)	Otozomal resesif ve dominant NR2E3 retinopatileri için AAV vektörleri kullanılarak kusurlu NR2E3 geninin yerine konması	Klinik çalışma (NCT05203939) yürütülmektedir.	İnsanlarda etkinliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır.
NR2E3 aşırı ekspresyonu (AAV vektörleri aracılığı ile)	Neonatal veya erişkin farelerde subretinal AAV-NR2E3 enjeksiyonu ile dejenerasyonu önleme	Birden fazla RP fare modelinde retinal dejenerasyonu azalttığı saptanmıştır.	Uzun dönem güvenilirlik ve etkinlik henüz bilinmemektedir.
Photoregulin-1 (NR2E3 antagonisti)	Rod fotoreseptör ölümünü önlemek amacıyla NR2E3'ü inhibe eder.	Pde6brd1 ve RhoP23H fare modellerinde rod fotoreseptörleri korumuştur	Retina gelişimi üzerinde istenmeyen etkilere neden olabileceği olasılığı mevcut
Optogenetik	Işık duyarlı iyon kanallarının (ör. Channelrhodopsin) kullanımı ile ışık algısının geri kazandırılması	Klinik çalışmalar: NCT02556736 NCT03326336 NCT04945772	Işık duyarlılığı sağlanabilir, ancak yüksek çözünürlüklü görüş sağlamaz.
CRISPR/Cas9 gen düzenleme	Hasta kaynaklı iPSC'lerde NR2E3 mutasyonlarının homolog rekombinasyon ile düzeltilmesi	İSKS iPSC modellerinde %72-83 düzeltme başarısı, düşük hedef dışı etki oranı	In vivo uygulamada iletim ve immün yanıt gibi zorluklar mevcuttur
Antisens oligonükleotidler (AON'lar)	p.Gly56Arg mutasyonuna özgü mutant mRNA'nın parçalanması	RPE-1 hücrelerinde mutant NR2E3'ün seçici olarak baskılandığı gösterilmiştir	Vahşi tip NR2E3'ü baskılamadan yalnızca mutant formu hedeflemek için daha yüksek alel özgüllüğü gereklidir
Kök hücre tedavisi	Gelişmiş İSKS veya RP vakalarında kaybedilen fotoreseptörlerin yerine konması	Gelecekteki potansiyel tedavi yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır	Transplante edilen hücrelerin retinal sinir ağına entegrasyonu büyük bir zorluktur

AAV: Adeno-ilişkili virus, RP: Retinitis pigmentosa, iPSC: İndüklenmiş pluripotent kök hücre, İSKS: İleri S-koni sendromu, AON: Antisens oligonükleotidler, mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

Sonuç

NR2E3'ün retinal gelişim ve hastalık süreçlerindeki rolü üzerine yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, halen bilinmeyen noktalar mevcuttur. Özellikle otozomal resesif mutasyonlar olmak üzere NR2E3 ilişkili hastalıklardaki yüksek genetik heterojenite henüz tam olarak anlaşılamamış karmaşık genetik etkileşimleri düşündürmektedir.

Gelecekte öncelik verilmesi gereken başlıca araştırma alanları aşağıda özetlenmiştir;

- **Genotip-fenotip korelasyonları:** Hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, genetik danışmanlığın kalitesini artıracak ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.
- **İndüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPKH) ve retinal organoidler:** NR2E3 mutasyonunu taşıyan hastalardan elde edilen iPKH'ler, ileri S-koni fenotipini başarıyla yansıtmıştır.

Retinal organoidler, hastalık progresyonunun incelenmesi ve tedavi stratejilerinin test edilmesi için değerli bir in vitro model sunmaktadır;

- **CRISPR/Cas9 tabanlı hayvan modelleri:** Spesifik NR2E3 mutasyonlarını taşıyan ileri düzey hayvan modelleri, in vivo hastalık modellemesini geliştirebilirler. Bu modeller, gen tedavilerinin prelinik değerlendirmesi açısından kritik öneme sahiptir.
- **NR2E3'ün geniş spektrumlu bir tedavi aracı olarak kullanımı:** Yeni ortaya çıkan veriler, NR2E3 takviyesinin yalnızca NR2E3 ile ilişkili bozukluklarda değil, moleküler düzeyde tanı konulamamış diğer retinal hastalıklarda da terapötik potansiyel taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Açıklama

Yazarın bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Wang Y, Wong J, Duncan JL, Roorda A, Tuten WS. Enhanced S-cone syndrome, a mini-review. *Adv Exp Med Biol*. 2023;189-194. doi:10.1007/978-3-031-27681-1_28
2. Yzer S, Barbazetto I, Allikmets R, et al. Expanded clinical spectrum of enhanced S-cone syndrome. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(10):1324-1330. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4349.

3. de Carvalho ER, Robson AG, Arno G, Boon CJ, Webster AA, Michaelides M. Enhanced S-cone syndrome: spectrum of clinical, imaging, electrophysiologic, and genetic findings in a retrospective case series of 56 patients. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(2):195-214. doi:10.1016/j.oret.2020.07.008.
4. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*. 1990;292(4):497-523. doi:10.1002/cne.902920402
5. Roorda A, Williams DR. The arrangement of the three cone classes in the living human eye. *Nature*. 1999;397(6719):520-522. doi:10.1038/17383
6. Xiao S, Yi Z, Xiao X, et al. Clinical and genetic features of NR2E3-associated retinopathy: a report of eight families with a longitudinal study and literature review. *Genes*. 2023;14(8):1525. doi:10.3390/genes14081525
7. Corbo JC, Cepko CL. A hybrid photoreceptor expressing both rod and cone genes in a mouse model of enhanced S-cone syndrome. *PLoS Genet*. 2005;1(2):e11. doi:10.1371/journal.pgen.0010011
8. McNamee SM, Akula M, Love Z, et al. Evaluating therapeutic potential of NR2E3 doses in the rd7 mouse model of retinal degeneration. *Sci Rep*. 2024;14(1):16490. doi:10.1038/s41598-024-67095-6
9. Wang N-K, Fine HF, Chang S, et al. Cellular origin of fundus autofluorescence in patients and mice with a defective NR2E3 gene. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(9):1234-1240. doi:10.1136/bjo.2008.153577
10. Swaroop A, Kim D, Forrest D. Transcriptional regulation of photoreceptor development and homeostasis in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(8):563-576. doi:10.1038/nrn2880
11. Milam AH, Rose L, Cideciyan AV, et al. The nuclear receptor NR2E3 plays a role in human retinal photoreceptor differentiation and degeneration. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99(1):473-478. doi:10.1073/pnas.022533099
12. Toms M, Ward N, Moosajee M. Nuclear receptor subfamily 2 group E member 3 (NR2E3): role in retinal development and disease. *Genes*. 2023;14(7):1325. doi:10.3390/genes14071325
13. Ammar MJ, Scavelli KT, Uyhazi KE, et al. Enhanced S-cone syndrome: visual function, cross-sectional imaging, and cellular structure with adaptive optics ophthalmoscopy. *Retin Cases Brief Rep*. 2021;15(6):694-701. doi:10.1097/ICB.0000000000000891
14. Roorda A, Sundquist S, Solovyev A, et al. Adaptive optics imaging reveals supernormal cone density in enhanced S-cone syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(13):2934-2934.
15. Sohn EH, Chen FK, Rubin GS, Moore AT, Webster AR, MacLaren RE. Macular function assessed by microperimetry in patients with enhanced S-cone syndrome. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1199-1206. e1. doi:10.1016/j.ophtha.2009.10.046
16. Marmor MF, Tan F, Sutter EE, Bearse MA. Topography of cone electrophysiology in the enhanced S cone syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(8):1866-1873.
17. Ripamonti C, Aboshiha J, Henning GB, et al. Vision in observers with enhanced S-cone syndrome: an excess of S-cones but connected mainly to conventional S-cone pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(2):963-976. doi:10.1167/iovs.13-12897
18. Sharon D, Sandberg MA, Caruso RC, Berson EL, Dryja TP. Shared mutations in NR2E3 in enhanced S-cone syndrome, Goldmann-Favre syndrome, and many cases of clumped pigmentary retinal degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(9):1316-1323. doi:10.1001/archophth.121.9.1316
19. Edwards A. Clinical features of the congenital vitreoretinopathies. *Eye*. 2008;22(10):1233-1242. doi:10.1038/eye.2008.38
20. Jeffery RCH, Chen FK. Macular neovascularization in inherited retinal diseases: a review. *Surv Ophthalmol*. 2024;69(1):1-23. doi: 10.1016/j.survophthal.2023.07.007.

21. Kizskielis M, Lubiński W, Penkala K. Topical dorzolamide treatment of macular cysts in the enhanced S-cone syndrome patient. *Doc Ophthalmol.* 2013;126:241-246. doi:10.1007/s10633-012-9371-9
22. Sun C, Tan T-E, Bylstra Y, et al. NR2E3-associated retinopathy presenting with bilateral choroidal neovascularization. *Retin Cases Brief Rep.* 2022;10:1097. doi:10.1097/ICB.0000000000001674
23. Nowilaty SR, Alsalamah AK, Magliyah MS, et al. Incidence and natural history of retinochoroidal neovascularization in enhanced S-cone syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2021;222:174-184. doi:10.1016/j.ajo.2020.09.010
24. Bechet L, Atia R, Zeitz C, et al. Management of a case of Enhanced S-cone syndrome with massive foveoschisis treated with pars plana vitrectomy with silicone oil tamponade. *Ophthalmic Genet.* 2021;42(5):615-618. doi:10.1080/13816810.2021.1925927
25. Bohrer LR, Wiley LA, Burnight ER, et al. Correction of NR2E3 associated enhanced S-cone syndrome patient-specific iPSCs using CRISPR-Cas9. *Genes.* 2019;10(4):278. doi:10.3390/genes10040278
26. Drag S, Dotiwala F, Upadhyay AK. Gene therapy for retinal degenerative diseases: progress, challenges, and future directions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(7):39-39. doi:10.1167/iops.64.7.39
27. Schorderet DF, Escher P. NR2E3 mutations in enhanced S-cone sensitivity syndrome (ESCS), Goldmann-Favre syndrome (GFS), clumped pigmentary retinal degeneration (CPRD), and retinitis pigmentosa (RP). *Human Mutat.* 2009;30(11):1475-1485. doi:10.1002/humu.21096
28. Szala K, Wójcik-Niklowska B. A Rare Vitreoretinal Degenerative Disorder: Goldmann-Favre syndrome complicated with choroidal neovascularization in a pediatric patient. *Diagnostics.* 2025;15(5):622. doi:10.3390/diagnostics15050622
29. Chawla R, Banerjee M. Bilateral giant macular schisis in a case of Goldmann-Favre syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12(9):e230351. doi:10.1136/bcr-2019-230351
30. Coppieters F, Leroy BP, Beysen D, et al. Recurrent mutation in the first zinc finger of the orphan nuclear receptor NR2E3 causes autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Am J Human Genet.* 2007;81(1):147-157. doi:10.1086/518426
31. Gerber S, Rozet JM, Takezawa SI, et al. The photoreceptor cell-specific nuclear receptor gene (PNR) accounts for retinitis pigmentosa in the Crypto-Jews from Portugal (Marranos), survivors from the Spanish Inquisition. *Human Genet.* 2000;107(3):276-284. doi:10.1007/s004390000350
32. Escher P, Gouras P, Roduit R, et al. Mutations in NR2E3 can cause dominant or recessive retinal degenerations in the same family. *Human Mutat.* 2009;30(3):342-351. doi:10.1002/humu.20858
33. Georgiou M, Robson AG, Fujinami K, et al. Phenotyping and genotyping inherited retinal diseases: Molecular genetics, clinical and imaging features, and therapeutics of macular dystrophies, cone and cone-rod dystrophies, rod-cone dystrophies, Leber congenital amaurosis, and cone dysfunction syndromes. *Prog Retin Eye Res.* 2024;100:101244. doi:10.1016/j.preteyeres.2024.101244
34. Li S, Datta S, Brabbit E, et al. Nr2e3 is a genetic modifier that rescues retinal degeneration and promotes homeostasis in multiple models of retinitis pigmentosa. *Gene Ther.* 2021;28(5):223-241. doi:10.1038/s41434-020-0134-z
35. Nakamura PA, Tang S, Shimchuk AA, Ding S, Reh TA. Potential of small molecule-mediated reprogramming of rod photoreceptors to treat retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(14):6407-6415. doi:10.1167/iops.16-20177
36. Yan B, Viswanathan S, Brodie SE, et al. A clinically viable approach to restoring visual function using optogenetic gene therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2023;29:406-417. doi:10.1016/j.omtm.2023.05.005
37. Naessens S, Ruyschaert L, Lefever S, Coppieters F, De Baere E. Antisense oligonucleotide-based downregulation of the G56R pathogenic variant causing NR2E3-associated autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Genes.* 2019;10(5):363. doi:10.3390/genes10050363
38. Terrell D, Comander J. Current stem-cell approaches for the treatment of inherited retinal degenerations. *Semin Ophthalmol.* 2019;287-292. doi:10.1080/08820538.2019.1620808
39. Gasparini SJ, Llonch S, Borsch O, Ader M. Transplantation of photoreceptors into the degenerative retina: Current state and future perspectives. *Prog Retin Eye Res.* 2019;69:1-37. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.11.001



Doç. Dr. Duygu YALINBAŞ YETER

1986 yılında Ankara'da doğmuştur. 2004 yılında Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi 'nden mezun olmuştur. Tıp Fakültesini 2010'da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde; Göz Hastalıkları Uzmanlık Eğitimini Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamlamıştır. Adana Kozan Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmetini tamamladıktan sonra Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışmıştır. 2019 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Doktor Öğretim Üyesi olarak çalışmaya başlamış 2022 yılında doçent ünvanı almıştır. Ayrıca European Board of Ophthalmology Fellow (FEBO) ünvanına sahiptir. Halen aynı kurumda çalışmalarına devam etmektedir. Evli ve bir çocuk annesidir.