

DERLEME

REVIEW

Diyabetik Retinopati: Oküler Genetik Çalışmalar

Diabetic Retinopathy: Ocular Genetic Studies

¹Merve BAHAR / ORCID No: 0000-0002-3800-7617

²Haydar ERDOĞAN / ORCID No: 0000-0002-9337-6968

¹Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

²Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 03/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0538

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

Tel./Phone: +9003462580000 **E-posta/E-mail:** drmervebahar@gmail.com

ÖZ

Diyabetik retinopati (DR) poligenik ve multifaktöryel bir hastalıktır. Çevresel ve metabolik faktörlerin benzer olduğu hasta gruplarında farklı şiddette hastalığın görülmesi genetik değişkenlerle açıklanabilir. Ailesel kümelenme ve ikiz çalışmaları da genetik faktörlerin etkisini pekiştirmektedir. Araştırmalar; genetik bağlantı analizleri, aday gen çalışmaları, genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS), yeni nesil dizileme (NGS) şeklindedir. Araştırmalar sonucu genetik faktörlerin hastalık üzerine etkisi ispatlanmış olmakla birlikte tutarlı sonuçlar sınırlıdır. Geniş popülasyonlu ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Genetik, diyabetik retinopati, kalıtım, polimorfizm

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is a polygenic and multifactorial disease. The occurrence of different severities of disease in patient groups with similar environmental and metabolic factors can be explained by genetic variants. Familial clustering and twin studies also reinforce the effect of genetic factors. Studies are in the form of genetic linkage analyses, candidate gene studies, genome-wide association studies (GWAS), next generation sequencing (NGS). Although the effect of genetics on the disease has been proven as a result of the studies, consistent results are limited. Additional studies with large populations are needed.

Keywords: Genetic, diabetic retinopathy, heredity, polymorphism

Giriş

Diyabetik retinopati (DR); diyabetin ciddi bir komplikasyonudur ve erişkin popülasyonda görme azlığının önde gelen nedenlerindendir. Poligenik ve multifaktöryel etiyolojiye sahiptir. Diyabetes mellitus (DM) tanılı hastalarda DR sıklığı ve şiddeti değişkendir. Patogeneizde başlıca hiperglisemi ve kronik enflamasyon suçlanmaktadır. Glisemik kontrol ve diyabetin süresi temel kanıtlanmış risk faktörleri olmasına rağmen, bazı bireylerin neden korunurken diğerlerinin daha şiddetli bir hastalık formuna ilerlediğini açıklayamaz. Benzer glisemik düzeye

sahip hastalarda DR' deki heterojenitenin büyük bir kısmı genetik predispozisyonla açıklanabilir. İkiz çalışmaları ve ailesel kümelenme olması genetik faktörlerin etkisini desteklemektedir. Genetik farklılıklar; aynı zamanda anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavisine yanıtındaki farklılıkları açıklayabilir.^{1,2}

Genetik araştırmalar; patogeneizde rolü olan enflamatuvar, nörodejeneratif, anjiogenezele ilişkili metabolik yollar üzerine yoğunlaşmıştır. DR patogeneziyle ilişkili kromozomlar bulunmuş ve tek nükleotid polimorfizmlerinin

(SNP) hastalığın gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gen araştırmaları ile; riskli gruplar belirlenir, DR'nin erken teşhisi, hastalığın önlenmesi, progresyonunun yavaşlatılması sağlanabilir ve tedaviye yanıt konusunda daha çok fikir sahibi olunabilir.²

Etnik Prevalans

Araştırmalar; DM tanılı hastalarda retinopati prevalansının, şiddetinin ve ilerleme hızının farklı ırk ve etnik gruplar arasında değiştiğini göstermektedir.³ Afrikalı Amerikalılar, Hispanikler/Latinler ve bazı Asyalı popülasyonların Kafkasyalılara göre DR geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴ Bir diğer araştırma da Kafkas DM tanılı hastalara kıyasla Afrikalı ve Hispanik/Latin hastaların tedavi gerektiren proliferatif DR (PDR)'ye ilerleme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir.⁵ Etnik gruplar arasında tedavi yanıtlarındaki farklılıklar da DR yönetiminde önemlidir. Araştırmalar sınırlı olsa da lazer tedavisi ve anti-VEGF gibi geleneksel tedavilere yanıtta ırksal farklılıklar vardır. Bu farklılık tedaviyi planlarken ırksal ve etnik geçmişleri dikkate almayı gerektirebilir.

Ailesel Yatkınlık

İkiz çalışmaları ve ailevi kümelenme çalışmaları genetik yatkınlığı göstermektedir. Kalıtımın DR için %27 ve PDR için %52 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir.^{6,7} İncelenen DR fenotipine ve etnik popülasyona bağlı olarak, DR'li DM tanılı hastaların kardeşleri ve akrabaları, DR'siz DM tanılı hastaların akrabalarına kıyasla yaklaşık 2-3 kat daha fazla DR riskine sahiptir.⁸ Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması (DCCT), 467 birinci derece akrabası tip 1 diyabet (T1D) veya tip 2 diyabet (T2D) olan 372 denekten oluşan ailelerde DR' nin ailesel kümelenmesini vurguladı.⁹ Şiddetli retinopati riski, retinopatisi olan bireylerin aileleri arasında önemli ölçüde daha yüksekti. Retinopati şiddetinin korelasyonu ebeveyn-çocuk arasında en yüksektir. Ek olarak, T1D tanılı iki veya daha fazla kardeşi olan ailelerde artmış PDR varlığına dair kanıt sağlandı. Glikozile hemoglobinin değeri, diyabet süresi ve ortalama kan basıncı ayarlandıktan sonra DR tanılı bireyin kardeşlerinde DR riskinin arttığını gösterdi. İkiz çalışmalarında ise DM olan ikizler arasında DR şiddeti benzerdi ve bir çalışma T1D'de %65 ve T2D ikizlerinde %95'lik bir uyum olduğunu gösterdi. Sonuç olarak DR şiddeti ailevi faktörlerden etkilenmektedir.¹⁰

Genetik Çalışmalar

Genetik Bağlantı Analizi

Hasta bireyler arasında beklenenden fazla karşılaşılan alel sayısına sahip genom bölgelerinin aranmasına dayanmaktadır. Bağlantı için istatistiksel kanıt, iki lokus arasındaki bağlantının genom çapındaki büyüklüğüdür ve kabul edilen eşik değeri; olasılık (LOD) puanının logaritması olarak 3.0'tür. Genellikle ailelerde fenotip ile ayrılan genom parçalarını belirlemeye dayanır.¹¹ Bağlantı analizi; Mendeliyen kalıtmı monogenik hastalıklar için en uygundur. Geleneksel olarak bağlantı analizi çalışmaları büyük ölçüde genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS) ile desteklenmektedir; ancak tüm genom dizilemesinin ortaya çıkmasıyla birlikte bağlantı analizi hastalık patogenezi için kritik bir yöntem olarak yeniden ortaya çıkmaya başlamıştır. Meksika ve Amerika popülasyonunda yapılan ilk çalışmalarda kromozom 1,3 ve 12 numaralı kromozomlarda DR ilişkili lokuslar saptanmıştır.^{12,13} Hallman ve ark.¹⁴ tarafından yapılan çalışma bu sonucu desteklemiştir. Retinopati riskinin en yüksek olduğu lokusun kromozom 3 ve kromozom 12'de olduğu; orta ve şiddetli non proliferatif DR (NPDR) riskinin ise kromozom 5, 6 ve 19 ile ilişkisi bildirilmiştir.

DR gibi multifaktöryel hastalıklarda, her genetik varyantın küçük etki büyüklüğü ve genetik varyantların ortak etkisi göz önüne alındığında bu yaklaşım başarılı olmamıştır.¹⁵ Ek olarak, bağlantı analizinde tanımlanan bölgeler genellikle birden fazla geni kapsayan bölgelerken, diğer yaklaşımlar hastalıkta rol oynayan belirli genleri tanımlayabilir. Bu nedenle, bağlantı analizi çalışmaları büyük ölçüde diğer genetik analizlerle desteklenmiştir.

Özetle, genetik bağlantı analizleri DR için potansiyel genetik lokuslar hakkında sınırlı ve tutarsız bilgiler sunmuştur. Bu sonuç DR' nin poligenik multifaktöryel hastalık olması ve bağlantı analizi çalışmalarının Mendeliyen veya monogenik hastalıklar için en uygun çalışma tasarımı olmasıyla ilişkilidir.

Aday Gen Çalışmaları

Önceden tanımlanmış proteinlerin ifadesine dayanarak bir genin hastalık patogenezinde oynadığı rolün belirlendiği klinik çalışmalardır. Aday gen çalışmaları, bir genin allelinin veya varyantının hasta bireyde sağlıklı bireyden daha sık mevcut olup olmadığını göstermeyi amaçlar. Hastalığın mekanizmasında yer alabilecek aday gen seçilir; bu gendeki varyantların (SNP) frekansları hastalığı olan ve olmayan denekler arasında karşılaştırılır.¹⁶ DR genetik analizi için

yapılan ilk çalışmalar ağırlıklı olarak aday gen çalışmaları olmuştur. Bu çalışma tasarımı tipik olarak hastalık olan ve olmayan katılımcıları seçer ardından varyantların sıklığını iki grup arasında karşılaştırır.

DR' de rolü olan ve sıkça üzerinde araştırma yapılan aday genler arasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) geni, aldoz redüktaz (ALR) geni, ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) geni ve renin-anjiyotensin sistemindeki genler (RAS) yer alır.¹⁷ Bir meta-analizde, DR patogeneziyle ilişkili olduğu bilinen 34 genetik varyant incelenmiş ve ALR geni aldo-keto redüktaz ailesi 1 üyesi B'nin (AKR1B1), etnisiteye bakılmaksızın DR ile ilişkili en yüksek polimorfizme sahip genlerden biri olduğu bulunmuştur. Nitrik oksit sentaz 3 (NOS 3), hücrel adezyon proteini 1 (ICAM 1) polimorfizmleri diğer genetik predispozanlardır.¹⁷ Bu çalışmaların çoğu T2D' de gerçekleştirilmiştir; ancak bazı aday gen çalışmaları T1D ile ilişkilendirilmiştir. Peroksisom proliferatör aktiveli reseptör gama (PPARG), nöropeptid Y reseptörü 2 (NPY2R), sentrozomal protein (CEP)-135 (CEP135) ve pleksin alanı içeren 2 (PLXDC2) bunlara örnektir.^{18,19} En sık karşılaşılan polimorfizmler aşağıda ayrıntılı incelenmiştir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

Başlıca neovaskülarizasyondan sorumludur.¹⁹ Yüksek VEGF seviyeleri yalnızca neovaskülarizasyonu teşvik etmekle kalmaz, vasküler geçirgenliği artırır, ödem ve hemorajiye yol açarak görme kaybına sebep olur. DR hastalarında vitreus ve aközde seviyesi artmıştır. PDR hastalarındaki VEGF içeriği NPDR hastalarındakinden daha yüksektir.^{20,21}

Araştırmalar sonucu çeşitli VEGF gen polimorfizmleri bulunmuş; bazı genlerin intraoküler ve serum VEGF seviyeleri üzerinde farklı derecelerde etkileri kanıtlanmıştır.²² VEGF geni kromozom 6p21.3'te bulunur. 8 ekzon ve 7 introndan oluşan 30'dan fazla SNP içerir.²³ DR patofizyolojisinde bildirilen en fazla SNP'ye sahiptir. T1D ve T2D tanılı hastalarda, PDR ve NPDR' nin patogenezinde rol oynar.^{19,24} Rs699947, rs833061 ve rs2010963 gibi polimorfizmler neovaskülarizasyonu tetiklemektedir.^{9,25} Kuo ve ark.¹ 14 farklı polimorfizm kaydetti. Bu SNP'lerden, sadece bir tanesi, rs2010963 (-634G>C) bildirilen metaanalizlerde proliferatif olmayan DR için artmış riskle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip bulundu. Rs2010963, DR için en çok çalışılan VEGF polimorfizmidir ve birçok araştırmaya konu olmuştur. Qiu ve ark.²⁶ Rs2010963 polimorfismi ile DR arasında bir ilişki olduğunu öne sürerken, diğer bazı çalışmalarda anlamlı ilişki bulunamamıştır.²⁶⁻²⁸ Türkiye'de yapılan bir çalışmada VEGF-A rs833069 gen polimorfizminin diyabetik retinopatinin şiddeti ile ilişkisi gösterilmiştir.²⁹

Aldoz redüktaz (ALR)

Glikozun sorbitol ve fruktoza dönüşümünden sorumlu olan poliol yolunun bir parçasıdır. Diyabette sorbitol birikiminin retina hücrelerine ve perisitlere zarar verdiği, ölümüne yol açtığı ve bazal membranın kalınlaşmasına neden olduğu gösterilmiştir.³⁰ DR ile bağlantılı yirmi geni kapsayan bir meta-analiz çalışmasında Abhary ve ark. 7. kromozomda yerleşen AKR1B1 genindeki varyasyonların T1D ve T2D tanılı hastalarda DR ile ilişkili olduğunu bulmuştur.¹⁷ Rs759853 SNP'si üzerine yapılan çalışmalarla; C alelinin DR riskini artırdığı, T alelinin ise koruyucu olabileceği gösterilmiştir.³¹⁻³³ Doğu Avrupa ve Arap popülasyonlarında T2D ile ilgili iki yakın tarihli çalışma zıt ilişkiyi göstererek, T alelinin DM riskinin ve şiddetinin artmasıyla ilişkili olduğunu, C alelinin ise koruyucu olduğunu öne sürdü.³⁴ Ancak yapılan diğer çalışmalarla bu sonuç desteklenemedi.^{35,36} Bu bulgulardaki farklılığın ırksal heterojeniteden kaynaklanabileceği tahmin edilmektedir. Umut vadeden bir çalışma olmasına rağmen, ALR inhibitörleri henüz hastalık üzerinde önemli terapötik etkiler gösterememiştir.^{37,38}

İleri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE)

Hipergliseminin önemli bir sonucu proteinlerin ve diğer makromoleküllerin aşırı non-enzimatik glikasyonudur. AGE'ler hem hücre içi hem de hücre dışında birikir ve proteinlerin işlevini değiştirir. Perisitlerin fizyolojik işlevini etkileyerek hücre ölümüne yol açabilir.³⁹ AGE'nin RAGE reseptörlerine bağlanması, siklooksijenaz-2'yi (COX) artırır ve bu da monosit aktivasyonu ve oksidatif stres ve NF-κB aktivasyonu ile bağlantılı vasküler hücre disfonksiyonuna neden olur.⁴⁰ Son olarak, AGE'lerin VEGF'i artırdığı ve RhoA/Rho ile ilişkili protein kinaz yoluyla endotel hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezisi uyardığı gösterilmiştir.^{41,42} RAGE kodlayan gendeki birkaç polimorfizm, DR ile potansiyel olarak ilişkili olarak tanımlananlar; rs1800625 (429T/C), rs1800624 (374T/A), rs2070600 (Gly82Ser), rs184003 (1704G/T) ve rs3134940 (2184A/G). Rs1800624 ve rs1800625 SNP' leri muhtemelen en çok çalışılanlardır. Yapılan bir çalışma ile rs1800624 SNP'sinin C alelinin T2D' de DR ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulurken, rs1800624 SNP'sinin A alelinin yükseldiği ancak DR ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olmadığı bulunmuştur.⁹ Malezya ve Hindistanda yapılan bir çalışmada rs1800624 veya rs1800625 polimorfizmleri arasında önemli bir ilişki gözlenmedi.^{38,43,44} Rs2070600 polimorfizmi ayrıca DR tanılı Hintli popülasyonda değerlendirildi. Rs2070600 için RAGE polimorfizminin DR ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulundu.⁴⁴ RAGE polimorfizminin Japon ve

Doğu Asya popülasyonlarında da DR ile ilişkili olduğu bildirildi.⁴⁵ Yapılan çalışmalardan bazıları RAGE geninin DR ile ilişkisine dair kanıtlar sunarken, diğer çalışmalar RAGE polimorfizmleri ile DR arasında bir ilişki olduğunu desteklemedi. Bu farklılık etnisiteye bağlanmıştır.

Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) geni

Nitrik oksit (NO), retinal vasküler çapın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS; gen NOS3) NO sentezinden sorumlu olan başlıca enzimdir. eNOS ayrıca damar sistemi içinde koruyucu bir anti-proliferatif ve anti-apoptotik ortamın sürdürülmesi işlevini görür.⁴⁶ NO'nun PDR hastalarının vitreuslarında yüksek olduğu bulunmuştur. eNOS geni 7q36.1 kromozomunda bulunur. eNOS rs869109213 ve rs2070744 polimorfizmlerinin DR ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{47,48} Bir meta-analizde rs2070744 SNP'sinin C aleli ile ilişkili koruyucu bir etki gösterilmiştir. Ek olarak, 27VNTR SNP'sinin 4a/4a genotipi de DR geliştirme riskinin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki 4a alelinin koruyucu bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.⁴⁹ Bu bulgu Zhao ve ark.⁵⁰ tarafından bir dizi Avrupa ve Asya etnik kökeninde ve yine Afrikalı hastalarda, özellikle Qian-Qian ve ark.⁵¹ tarafından tekrarlanmıştır. Öte yandan, Cilenšek ve ark.⁵² ise 4a/4a genotipinin Kafkas hastalarda PDR riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu buldu.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni (ACE)

Anjiyotensin-1 dönüştürücü enzim (ACE), vasküler tonusu düzenleyen renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) bir parçasıdır. ACE, anjiyotensin 1'i anjiyotensin 2'ye dönüştürür ve bu da vazokonstriksiyona neden olur. Bununla birlikte, artan ACE aktivitesi retinal kan akışını azaltır ve patolojik anjiyogeneze yol açabilir.⁵³ Retinopatisi olan hastaların gözyaşlarının yüksek ACE ve anjiyotensin II konsantrasyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Bu da ACE ekspresyonunun DR ile daha fazla ilişkili olduğunu göstermektedir. ACE geni 17q23.3 kromozomunda bulunur. Bu gendeki fenotipik varyansın çoğu intron 16'daki polimorfizminden (rs1799752 veya rs4646994) kaynaklanmaktadır. Luo ve ark.⁵⁴ bu polimorfizmin DR ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak diğer çalışmalar polimorfizmin DR ile ilişkisini bulmada başarısız olmuştur.⁹ Ek olarak, ACE rs4343 (2350G/A) polimorfizminin de DR ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁵⁵

Eritropoietin geni (EPO)

Başlangıçta EPO rolünün kemik iliğinde eritrosit üretiminin düzenlenmesiyle sınırlı olduğu düşünülürken, yapılan çalışmalarla DR'nin erken evrelerinde, retina pigment

epitelini artan geçirgenliğe karşı koruyarak nöroprotektif, anti-apoptotik, anti-inflamatuar etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin yanı sıra EPO'nun VEGF ile sinerjik etki ederek anjiyogenezi teşvik etmesi nedeniyle retinopatide EPO tedavisinin kullanımı konusunda bazı endişeler vardır.⁵⁶ Bu etkini sonucu olarak yükselmiş serum EPO, NPDR' nin PDR'ye ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir. EPO geni 7q22.1'de bulunur. EPO'nun polimorfizmi ve DR ile ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalar; rs551238, rs1617640 ve rs507392 polimorfizmi ile PDR geliştirme riskinin arttığını göstermiş olsa da bu sonucu desteklemeyen analizler de bulunmaktadır.^{57,58}

Üstte sık rastlanan ayrıntılı incelenen polimorfizmlerin yanı sıra tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) geni önemli bir inflammatuar regülatördür ve rs1800629 polimorfizmi DR duyarlılığıyla önemli ölçüde ilişkilidir. Bu varyasyonlar TNF- α ekspresyonunun artmasına, retinal inflamasyonun tetiklenmesine, kan-retina bariyerinin bozulmasına, retinal hücre apoptozuna ve görme bozukluğuna neden olabilir. Benzer şekilde, rs1800795 gibi interlökin 6 (IL-6) gen polimorfizmleri, sistemik ve lokal inflammatuar yanıtları düzenleyerek DR gelişimini etkiler. Yüksek IL-6 seviyeleri yalnızca retinal vasküler geçirgenliği artırmakla kalmaz, aynı zamanda inflammatuar hücre infiltrasyonunu ve sitokin salınımını da indükleyerek retinaya daha fazla zarar verir.⁵⁹ Türkiye'de yapılan bir çalışmada DR' de nörodejenerasyon üzerinde etkili genler araştırılmış ve hipoksi-indüklenebilir faktör-1 α (HIF1A)'nın hem DR hem de DM hastalarında arttığı, serin proteinaz inhibitörü, klad G (SERPING1) gen ifadesinin yalnızca DR hastalarında arttığı bulunmuştur. Öte yandan kemokin reseptörü-1 (CX3CR1) ve beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) genlerinin hem DR hem de DM hastalarında azaldığı bulunmuştur. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP3) gen ifadesinin yalnızca DR hastalarında azalmıştır.⁶⁰

Çok sayıda aday gen çalışmasına rağmen, bu yöntem kullanılarak bulunan tutarlı genetik ilişkiler oldukça kısıtlıdır. Aday gen çalışmalarıyla genel olarak başarı sağlanamamasının nedenleri arasında yetersiz örneklem büyüklükleri, ilişkili tahmin edilen genlerdeki varyasyonun kapsamlı bir şekilde incelenememesi ve hastalık sürecinde hangi spesifik genlerin yer aldığına dair yanlış hipotezler yer almaktadır.¹²

Genom Çapında İlişki Çalışmaları (GWAS)

Aday genleri araştırmak yerine insan genomunda yaygın olan SNP'lerin tespiti için genomu taramayı içerir ve bu polimorfizmlerin farklı hasta popülasyonları arasında nasıl dağıldığını belirler. GWAS iki amaca hizmet eder;

ilki bireysel SNP'ler ile nesiller arasındaki hastalık riski arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmak ve bir diğeri belirli bir hastalık için riski belirlemektir.⁶¹ Tek gen çalışmalarının aksine, GWAS tüm genomu değerlendirir bu nedenle GWAS aday odaklı olmayan bir yaklaşımdır.

Burdon ve ark.⁶¹ GWAS çalışmasında belirlenen genlerin daha sonra insan retinalarında ve hayvan çalışmalarında doğrulandığı bir çalışma tasarımı kullandı. Bu çalışma, görmeyi tehdit eden DR ile ilişkili kromozom 17q25.1'deki büyüme faktörü bağlama reseptörü-2 (GRB2) yakınında genetik varyasyon bildirdi. İnsanda; GRB2'nin kan damarları dahil tüm retina katmanlarında ekspresyonu gözlemlendi. GRB2, fosforile edilmiş insülin reseptörü substratı 1'e bağlanır ve insüline yanıt olarak Ras aracılığıyla MAPK yolunu aktive eder. GRB2 ayrıca VEGF sinyallemede de yer alır ve bu da DR' nin patogenezinde rolünü artırır. Aynı zamanda nükleer valosin içeren protein benzeri (NVL) bir introndaki rs142293996'nın C alelinin Avrupalı deneklerde DR ile ilişkili olduğu bulundu.

Yeni Nesil Dizileme (NGS)

Özellikle Mendeliyen hastalıklarda klinik tanı ve mutasyon keşfi üzerinde önemli bir etkiye sahip olan son teknolojik gelişmelerdendir. Dizileme veya bir DNA molekülü içindeki her nükleotidin belirlenmesi; bir aday gen, tüm ekzom (DNA'nın tüm protein kodlama bölgeleri) veya tüm genom için gerçekleştirilebilir. Tüm ekzom dizilemesinin, monogenik hastalıkların altında yatan hastalık varyantlarının tespiti için güçlü ve uygun maliyetli bir yöntem olduğu gösterilmiştir.⁶² NGS; DR progresyonu ile yakından ilişkili olan AKR1B1 ve NOS3 genlerindeki nadir mutasyonları tanımlamıştır.^{2,63} GWAS ve NGS verilerinin entegre edilmesi, DR'nin karmaşık patofizyolojisini anlamaya yardımcı olur.

Farmakogenetik

İntravitreal anti-VEGF ajanlara yanıt ve yan etki riski hastadaki genetik polimorfizmlerden etkilenebilir. Bu polimorfizmler hastalığın kendisiyle ilişkili genlerde veya ilaç farmakokinetiğiyle ilişkili genlerde olabilir. DR' de farmakogenetik çalışmalar sınırlıdır. Yakın tarihli bir raporda VEGF C634G polimorfizminin tedaviye yanıtla ilişkisi bulunmuştur.⁶⁴ CG ve GG genotiplerine sahip katılımcıların, CC genotiplerine sahip katılımcılara kıyasla tedaviye yanıtı kötüdür. Farmakogenetik araştırmalar henüz başlangıç aşamasındadır ve ilaç yanıtıyla ilişkileri kesin olarak belirlemek için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.¹⁴

Sonuç

DR' nin belirli düzeyde kalıtım gösterdiği ispatlanmıştır; ancak, monogenik bir ilişkiden bahsedilemez. Ailesel ve ırksal genetik yatkınlık mevcuttur. DR kalıtımının; çevresel ve metabolik değişkenler ayarlandıktan sonra %27, şiddetli DR formu için %52 olduğu tahmin edilmektedir.⁶⁵ Aday gen çalışmaları, AKR1B1, VEGF, RAGE, EPO, ALR ve NOS3 gibi DR ile ilişkili çeşitli polimorfizmleri vurgulamıştır. Ancak, bu polimorfizmlerden bazıları farklı etnik kökenlere sahip popülasyonlarda gösterilememiştir ve bu da etnisitenin rolünü vurgulamaktadır. Aday odaklı olmayan bir yaklaşım olan GWAS, bireysel SNP'ler ve DR riski arasındaki ilişkileri ortaya çıkararak aday gen çalışmalarının bazı sınırlamalarını azaltmaya yardımcı olabilir. GWAS'da poligenik bir skor tasarlama gibi yeni bir yaklaşım, bireyin DR'ye duyarlılığını belirlemeye yardımcı olabilir.⁶⁶

DR genetik kalıtımına ilişkin bilgilerimiz şu anda sınırlıdır. DR genetik predispozisyonuna yönelik güçlü kanıtlar olmasına rağmen; genetik bağlantı çalışmaları, aday gen ilişki çalışmaları ve GWAS henüz DR için kapsamlı tekrarlanabilir lokus ortaya koyamamıştır. Genetik araştırmaların başarılı olması için, şiddetli DR fenotiplerine sahip vakaları ve uzun süreli diyabete rağmen DR'si olmayan kontrolleri inceleyen daha büyük vaka gruplarına ihtiyaç vardır. Çalışmalar arasında DR'nin standart tanımlamalarıyla bağımsız veri setlerinde titiz çoğaltma, yanlış pozitif ilişkileri gerçek ilişkilerden ayırmada anahtar rol oynayacaktır. Bu metodolojik sorunları hesaba katan GWAS için uluslararası iş birlikleri, DR duyarlılığının altında yatan genetik mimariyi daha iyi anlamamıza yardımcı olmak için büyük önem taşımaktadır.⁶⁷

Diyabetik retinopati ile ilişkili genetik faktörlerin tanımlanması hala belirsizliğini koruyor. Bunun nedeni hastalığın çok faktörlü yapısı, küçük örneklem büyüklükleri ve hastalığın yardımcı değişkenlerini kontrol etmedeki zorluktur. Daha büyük popülasyonlar ve yeni dizileme ve veri analizi tekniklerinin kullanımı gelecekte diyabetik retinopati ile ilişkili genetik faktörlere ilişkin yeni bakış açılarına yol açabilir.⁶⁷

Gelecekte makine öğrenimi ve yapay zekanın birleştirilmesi ile genetik veri analizleri hakkında bilgiler artacaktır. Bu ilerlemenin hastalık prognozunu ve bireyin yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmesi bekleniyor.²

Açıklama

Finansal veya başka herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Kuo JZ, Wong TY, Rotter JJ, Wiggs JL. Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(1):96-107. doi:10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2013.5024
- Pei X, Huang D, Li Z. Genetic insights and emerging therapeutics in diabetic retinopathy: from molecular pathways to personalized medicine. *Front Genet.* 2024;15:1416924. doi:10.3389/fgene.2024.1416924
- Olvera-Barrios A, Owen CG, Anderson J, et al. Ethnic disparities in progression rates for sight-threatening diabetic retinopathy in diabetic eye screening: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023;11(6):e003683. doi:10.1136/BMJDR-2023-003683
- Cheung N, Chee ML, Klein R, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy in a multi-ethnic US cohort: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(9):1264-1268. doi: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2021-318992
- Thomas CG, Channa R, Prichett L, Liu TYA, Abramoff MD, Wolf RM. Racial/ethnic disparities and barriers to diabetic retinopathy screening in youths. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(7):791-795. doi:10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2021.1551
- Hietala K, Forsblom C, Summanen P, Groop PH. Heritability of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2008;57(8):2176-2180. doi:10.2337/DB07-1495
- Looker HC, Nelson RG, Chew E, et al. Genome-wide linkage analyses to identify loci for diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2007;56(4):1160-1166. doi:10.2337/DB06-1299
- Arar NH, Freedman BI, Adler SG, et al. Heritability of the severity of diabetic retinopathy: the FIND-eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(9):3839-3845. doi:10.1167/iovs.07-1633
- Bhatwadekar AD, Shughoury A, Belamkar A, Ciulla TA. Genetics of diabetic retinopathy, a leading cause of irreversible blindness in the industrialized world. *Genes (Basel).* 2021;12(8):1200. doi:10.3390/GENES12081200
- Leslie RDG, Pyke DA. Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes.* 1982;31(1):19-21. doi:10.2337/DIAB.31.1.19
- Cantor RM. Model-based linkage analysis of a binary trait. *Methods Mol Biol.* 2017;1666:311-326. doi:10.1007/978-1-4939-7274-6_15
- Cho H, Sobrin L. Genetics of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2014;14(8):515. doi:10.1007/s11892-014-0515-z
- Tang ZH, Wang L, Zeng F, Zhang K. Human genetics of diabetic retinopathy. *Mol Diagn Ther.* 2014;37(12):1165-1174. doi:10.1007/S40618-014-0172-8
- Hallman DM, Boerwinkle E, Gonzalez VH, Klein BEK, Klein R, Hanis CL. A genome-wide linkage scan for diabetic retinopathy susceptibility genes in Mexican Americans with type 2 diabetes from Starr County, Texas. *Diabetes.* 2007;56(4):1167-1173. doi:10.2337/DB06-1373
- Dawn Teare M, Barrett JH. Genetic linkage studies. *Lancet.* 2005;366(9490):1036-1044. doi:10.1016/S0140-6736(05)67382-5
- Kwon JM, Goate AM. The candidate gene approach. *Alcohol Res Health.* 2000;24(3):164-168.
- Abhay S, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2009;58(9):2137-2147. doi:10.2337/DB09-0059
- Cabrera AP, Mankad RN, Marek L, et al. Genotypes and phenotypes: a search for influential genes in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2712. doi:10.3390/IJMS21082712
- Sharma A, Valle ML, Beveridge C, Liu Y, Sharma S. Unraveling the role of genetics in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Eye (Basingstoke).* 2019;33(4):534-541. doi:10.1038/S41433-019-0337-Y
- Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, et al. Comparison of the levels of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in aqueous fluid and serum with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(7):834-837. doi:10.1136/BJO.83.7.834
- Wu D, Li W. Meta-analysis of the association between VEGF-2578C/A polymorphism and susceptibility to type 2 diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2025;50(6):559-566. doi:10.1080/02713683.2025.2451616
- Dyer KH, Silva PS, Sun JK. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and vitreous proteome changes in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol.* 2013;28(5-6):347-354. doi:10.3109/08820538.2013.825284
- Brogan JJ, Khan N, Isaac K, Hutchinson JA, Pravica V, Hutchinson IV. Novel polymorphisms in the promoter and 5' UTR regions of the human vascular endothelial growth factor gene. *Hum Immunol.* 1999;60(12):1245-1249. doi:10.1016/S0198-8859(99)00132-9
- Přišćáková P, Minárik G, Repiská V. Candidate gene studies of diabetic retinopathy in human. *Mol Biol Rep.* 2016;43(12):1327-1345. doi:10.1007/S11033-016-4075-Y
- Xie XJ, Yang YM, Jiang JK, Lu YQ. Association between the vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and diabetic retinopathy risk: a meta-analysis. *J Diabetes.* 2017;9(8):738-753. doi:10.1111/1753-0407.12480
- Qiu M, Xiong W, Liao H, Li F. VEGF -634G>C polymorphism and diabetic retinopathy risk: a meta-analysis. *Gene.* 2013;518(2):310-315. doi:10.1016/j.gene.2013.01.018
- Han L, Zhang L, Xing W, et al. The associations between VEGF gene polymorphisms and diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis of 11 case-control studies. *J Diabetes Res.* 2014;2014:805801. doi:10.1155/2014/805801
- Lu Y, Ge Y, Shi Y, Yin J, Huang Z. Two polymorphisms (rs699947, rs2010963) in the VEGFA gene and diabetic retinopathy: an updated meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2013;13:56. doi:10.1186/1471-2415-13-56
- Tetikoğlu M, Yüksel Z, Aktas S, Sağdıç HM, Özcura F. VEGF-A gene polymorphisms and responses to intravitreal ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema. *Int Ophthalmol.* 2018;38(6):2381-2388. doi:10.1007/s10792-017-0738-5
- Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1989;38(10):1203-1206. doi:10.2337/diab.38.10.1203
- Kaur N, Vanita V. Association of aldose reductase gene (AKR1B1) polymorphism with diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016(121):41-48. doi:10.1016/j.diabres.2016.08.019
- Rezaee MRS, Amiri AA, Hashemi-Soteh MB, et al. Aldose reductase C-106T gene polymorphism in type 2 diabetics with microangiopathy in Iranian individuals. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(1):95-99. doi:10.4103/2230-8210.131762
- Mrozikiewicz-Rakowska B, Lukawska M, Nehring P, et al. Genetic predictors associated with diabetic retinopathy in patients with diabetic foot. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(1):926-933. doi:10.20452/PAMW.4144
- Abu-Hassan D, Al-Bdour M, Saleh I, Freihat M, El-Khateeb M. The relationship between aldose reductase gene C106T polymorphism and the severity of retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study. *J Res Med Sci.* 2021;26:1. doi:10.4103/JRMS.JRMS_250_20
- Deng Y, Yang XF, Gu H, et al. Association of C(-106)T polymorphism in aldose reductase gene with diabetic retinopathy in chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med Sci J.* 2014; 29(1):1-6. doi:10.1016/S1001-9294(14)60016-X
- Shawki HA, Elzehery R, Abo-hashem EM, Shahin M, Youssef MM. Gene polymorphism of C106T "rs759853" is not associated with diabetic retinopathy in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Gene Rep.* 2020;21:100865. doi:10.1016/J.GENREP.2020.100865
- Saxena R, Singh D, Saklani R, Gupta SK. Clinical biomarkers and molecular basis for optimized treatment of diabetic retinopathy: current status and future prospects. *Eye Brain.* 2016;8(19):1-13. doi:10.2147/EB.S69185
- Singh Grewal A, Bhardwaj S, Pandita D, Lather V, Singh Sekhon B. Updates on aldose reductase inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetic diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2015; 16(2):120-162. doi:10.2174/1389557515666150909143737
- Chen BH, Jiang DY, Tang LS. Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes. *Life Sci.* 2006;79(11):1040-1048. doi:10.1016/j.lfs.2006.03.020

40. Shanmugam N, Kim YS, Lanting L, Natarajan R. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in monocytes by ligation of the receptor for advanced glycation end products. *J Biol Chem.* 2003;278(37):34834-34844. doi:10.1074/jbc.M302828200
41. Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. Endothelial dysfunction in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:591 doi:10.3389/fendo.2020.00591
42. Chen L, Cui Y, Li B, et al. Advanced glycation end products induce immature angiogenesis in in vivo and ex vivo mouse models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(3):H519-H533. doi:10.1152/AJPHEART.00473.2019
43. Ng ZX, Kuppusamy UR, Tajunisah I, Fong KCS, Chua KH. Association analysis of -429T/C and -374T/A polymorphisms of receptor of advanced glycation end products (RAGE) gene in Malaysian with type 2 diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95(3):372-377. doi:10.1016/j.diabres.2011.11.005
44. Singh Grewal A, Bhardwaj S, Pandita D, Lather V, Singh Sekhon B. Updates on aldose reductase inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetic diseases. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 2015;16(2):120-162. doi:10.2174/1389557515666150909143737
45. Niu W, Qi Y, Wu Z, Liu Y, Zhu W, Jin W. A meta-analysis of receptor for advanced glycation end products gene: four well-evaluated polymorphisms with diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;358(1):9-17. doi:10.1016/j.mce.2012.02.010
46. Albrecht EWJA, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol.* 2003;199(1):8-17. doi:10.1002/PATH.1250
47. Mihoubi E, Bouldjennet F, Raache R, et al. T-786C endothelial nitric oxide gene polymorphism and type 1 diabetic retinopathy in the Algerian population. *J Fr Ophthalmol.* 2019;42(6):579-585. doi:10.1016/j.jfo.2018.11.014
48. Midani F, Ben Amor Z, El Afrit MA, Kallel A, Feki M, Soualmia H. The role of genetic variants (rs869109213 and rs2070744) of the eNOS gene and BglII in the $\alpha 2$ subunit of the $\alpha 2\beta 1$ integrin gene in diabetic retinopathy in a Tunisian population. *Semin Ophthalmol.* 2019;34(5):365-374. doi:10.1080/08820538.2019.1632354
49. Cheema BS, Kohli HS, Sharma R, Bhansali A, Khullar M. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and type 2 diabetic retinopathy among Asian Indians. *Acta Diabetol.* 2012;49(6):481-488. doi:10.1007/S00592-012-0437-7
50. Qian-Qian Y, Yong Y, Jing Z, et al. Association between a 27-bp variable number of tandem repeat polymorphism in intron 4 of the eNOS gene and risk for diabetic retinopathy type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Curr Eye Res.* 2014;39(10):1052-1058. doi:10.3109/02713683.2014.894078
51. Zhao S, Li T, Zheng B, Zheng Z. Nitric oxide synthase 3 (NOS3) 4b/a, T-786C and G894T polymorphisms in association with diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis. *Ophthalmic Genet.* 2012;33(4):200-207. doi:10.3109/13816810.2012.675398
52. Cilenšek I, Mankoč S, Petrovič MG, Petrovič D. The 4a/4a genotype of the VNTR polymorphism for endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene predicts risk for proliferative diabetic retinopathy in Slovenian patients (Caucasians) with type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep.* 2012;39(6):7061-7067. doi:10.1007/S11033-012-1537-8
53. Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, Vessey KA, Wilkinson-Berka JL. The renin-angiotensin system in retinal health and disease: its influence on neurons, glia and the vasculature. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(4):284-311. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.03.003
54. Luo S, Shi C, Wang F, Wu Z. Association between the angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism and diabetic retinopathy-a meta-analysis comprising 10,168 subjects. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(11):1142. doi:10.3390/IJERPH13111142
55. Liang S, Pan M, Hu N, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene 2350 G/A polymorphism with diabetic retinopathy in Chinese Han population. *Mol Biol Rep.* 2013;40(1):463-468. doi:10.1007/S11033-012-2081-2
56. Reid G, Lois N. Erythropoietin in diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:237-242. doi:10.1016/j.visres.2017.05.010
57. Mankoč Ramuš S, Pungertsek G, Petrovič MG, Petrovič D. The GG genotype of erythropoietin rs1617640 polymorphism affects the risk of proliferative diabetic retinopathy in Slovenian subjects with type 2 diabetes mellitus: enemy or ally? *Acta Ophthalmol.* 2021;99(8):e1382-e1389. doi:10.1111/AOS.14813
58. Fan YF, Fu YY, Chen Z, Hu YY, Shen J. Gene-gene interaction of erythropoietin gene polymorphisms and diabetic retinopathy in Chinese Han. *Exp Biol Med.* 2016;241(14):1524-1530. doi:10.1177/1535370216645210/PDF
59. Xiao A, Zhong HF, Xiong L, et al. Sequential and dynamic variations of IL-6, CD18, ICAM, TNF- α , and microstructure in the early stage of diabetic retinopathy. *Dis Markers.* 2022;2022:1946104. doi:10.1155/2022/1946104
60. Çinici E, Arslan ME, Çağlar Yıldırım Ö, et al. New gene targets for diagnosis and therapy of diabetic retinopathy. *Eurasian J Med.* 2025;57(1):1-6. doi:10.5152/eurasianjmed.2025.24559
61. Burdon KP, Fogarty RD, Shen W, et al. Genome-wide association study for sight-threatening diabetic retinopathy reveals association with genetic variation near the GRB2 gene. *Diabetologia.* 2015;58(10):2288-2297. doi:10.1007/S00125-015-3697-2
62. Wang Z, Liu X, Yang BZ, Gelernter J. The role and challenges of exome sequencing in studies of human diseases. *Front Genet.* 2013;4:160. doi:10.3389/FGENE.2013.00160
63. Cao M, Tian Z, Zhang L, Liu R, Guan Q, Jiang J. Genetic association of AKR1B1 gene polymorphism rs759853 with diabetic retinopathy risk: a meta-analysis. *Gene.* 2018;676:73-78. doi:10.1016/j.gene.2018.07.014
64. El-Shazly SF, El-Bradey MH, Tameesh MK. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism prevalence in patients with diabetic macular oedema and its correlation with anti-vascular endothelial growth factor treatment outcomes. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014;42(4):369-378. doi:10.1111/CEO.12182
65. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Genetics in diabetic retinopathy: current concepts and new insights. *Curr Genomics.* 2013;14(5):289-299. doi:10.2174/13892029113149990008
66. Forrest IS, Chaudhary K, Paranjpe I, et al. Genome-wide polygenic risk score for retinopathy of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet.* 2021;30(10):952-960. doi:10.1093/HMG/DDAB067
67. Han J, Lando L, Skowronska-Krawczyk D, Chao DL. Genetics of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2019;19(9):67. doi:10.1007/s11892-019-1186-6



Dr. Öğr. Üyesi Merve BAHAR

2016 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2017 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimime başladım ve 2022 yılında göz hastalıkları uzmanı oldum. 2022-2024 yılları arasında Şanlıurfa Viranşehir Devlet Hastanesi'nde devlet hizmet yükümlülüğümü tamamladım. 2024 yılı haziran ayından itibaren Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda doktor öğretim üyesi olarak görev yapmaktayım. Retina hastalıkları ile ilgilenmekteyim.