

Retinoblastom: Oküler Genetik Çalışmalar

Retinoblastoma: Ocular Genetic Studies

¹Mehmet Egemen KARATAŞ / ORCID No: 0000-0001-7346-164X

²Hatice Yasemin ŞİT / ORCID No: 0009-0001-7485-4311

³Gamze KARATAŞ / ORCID No: 0000-0003-4125-4819

¹Uzm. Dr., Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Dr., Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Uzm. Dr., Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 02/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0533

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Huzur Mah. Cumhuriyet ve Demokrasi Cad. No:1 Sarıyer, İstanbul/ Türkiye

Tel./Phone: +905372475290 **E-posta/E-mail:** egemenkaratas@gmail.com

ÖZ

Retinoblastom (RB), çocukluk çağının en yaygın primer intraoküler malign tümörüdür. Hastalık genetik ve epigenetik mekanizmaların karmaşık etkileşimiyle gelişmektedir. RB1 genindeki mutasyonlar hastalığın temelini oluşturmakta; MYCN amplifikasyonu gibi alternatif yollar da nadir olguların patogeneğinde rol oynamaktadır. Ayrıca, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'ların (circRNA, lncRNA, miRNA) ekspresyon bozuklukları tümör oluşumunu desteklemektedir. Biyopsinin riskli olduğu durumlarda, hücre dışı DNA (cfDNA) analizleri ve aköz hümör örnekleme gibi minimal invaziv yöntemler tanı ve izlemde önemli bilgiler sunmaktadır. Genetik hedeflere yönelik tedaviler, epigenetik müdahaleler ve yeni biyobelirteçler retinoblastoma yönetiminde gelecekteki potansiyel stratejiler arasında yer almaktadır. Bu derleme, retinoblastomun genetik ve epigenetik temellerini, tanı yaklaşımlarını ve biyobelirteçlere yönelik güncel gelişmeleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Epigenetik, genetik tedaviler, kodlamayan RNA, MYCN amplifikasyonu, RB1 geni, retinoblastom

Abstract

Retinoblastoma (RB) is the most common primary intraocular malignant tumor of childhood. The disease arises from a complex interplay of genetic and epigenetic mechanisms. While mutations in the RB1 gene form the foundation of its pathogenesis, alternative pathways such as MYCN amplification play a role in a minority of cases. Additionally, alterations in DNA methylation, histone modifications, and dysregulated expression of non-coding RNAs (circRNA, lncRNA, miRNA) contribute to tumorigenesis. In cases where biopsy is contraindicated, analysis of cell-free DNA (cfDNA) and aqueous humor sampling offer valuable diagnostic and monitoring alternatives. Targeted genetic therapies, epigenetic interventions, and novel biomarkers represent promising future strategies in the management of retinoblastoma. This review aims to evaluate the genetic and epigenetic foundations of retinoblastoma, diagnostic approaches, and recent advances in biomarkers.

Keywords: Epigenetic, genetic therapies, MYCN amplification, non-coding RNA, RB1 gene, retinoblastoma

Giriş

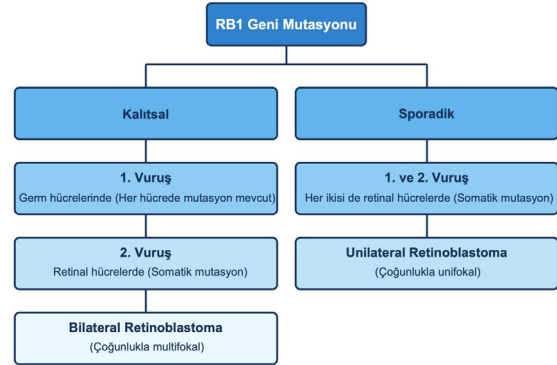
Retinoblastom (RB), çocukluk çağıının en yaygın primer intraoküler malign tümörü olup, dünya genelinde her yıl 15.000 ile 20.000 canlı doğumda bir görülmektedir.¹⁻⁴ Hastaların büyük bir kısmı (%95) 5 yaşından önce tanı almaktadır.⁵

Klinik olarak RB, kalıtsal ve sporadik formlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kalıtsal form, tüm RB vakalarının üçte birini oluşturmakta ve unilateral ya da bilateral olarak kendini gösterebilmektedir. Sporadik form ise RB vakaların üçte ikisini oluşturmakta ve yalnızca unilateral seyretmektedir. Bilateral RB vakalarının tamamı kalıtsal olup, yüksek penetrans (%90) ile OD (otozomal dominant) geçiş gösterir ve çoğunlukla yaşamın ilk yılında klinik bulgu vermeye başlar.⁶ Unilateral RB vakalarının ise yalnızca %15'i kalıtsaldır.⁷⁻⁹

Retinoblastom tanısında indirekt oftalmoskopi, B-mod ultrasonografi ve MR (manyetik rezonans) gibi görüntüleme yöntemleri kritik rol oynar. Görsel muayene ile fundusta karakteristik kitle yapıları gözlemlenirken, ultrasonografi kalsifikasyonların saptanmasında etkilidir. MR ise özellikle optik sinir tutulumu ve ekstraoküler yayılım açısından tercih edilen görüntüleme yöntemidir, radyasyon içermemesi ise pediatrik hastalarda avantaj sağlar. Bu tanısal yaklaşımlar, genetik test öncesi klinik şüpheyi destekleyerek moleküler analizlerin yönlendirilmesine ışık tutar.

Hastalığın genetik temeli uzun süredir araştırılmaktadır ve özellikle hücre kökeni, moleküler tanı yöntemleri üzerine yapılan çalışmalar, RB'nin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur.¹⁰ 1980'lerde, keşfedilen ilk tümör süpresör gen olan RB1, 13q14 kromozomunda yer alan 180 kilobaz büyüklüğünde, kanser genetiğinin anlaşılmasında öncü modellerden biri olarak kabul edilmektedir.^{11,12} Bu gen, çoğu insan kanserinde inaktive olan, hücre döngüsünün anahtar yolağının korunmasında önemli bir role sahip olan RB proteinini üretmektedir. Retinoblastom, RB1 geninin, Knudson tarafından ortaya atılan "çift vuruş" hipotezi doğrultusunda biallelik inaktivasyonu sonucu gelişir.¹¹ Hastalığın kalıtsal geçiş gösterdiği durumlarda, genin bir aleli germline mutasyona uğramışken diğer alel somatik seviyede etkilenir. Buna karşın, kalıtsal olmayan olgularda her iki allelde de somatik mutasyon gözlenir (Şekil 1).¹³ Bununla birlikte, RB1 lokusu dışındaki genomik ve epigenetik değişikliklerin de tümör oluşumunda etkili olduğu bildirilmiştir.^{14,15} Bu derlemenin amacı, retinoblastomun genetik ve epigenetik altyapısını, tanı yöntemlerini

ve potansiyel biyobelirteçleri güncel literatür ışığında kapsamlı bir şekilde ele alarak bu alandaki gelişmeleri değerlendirmektir.



Şekil 1: RB1 geni mutasyonu şeması

RB1 Mutasyonları

13q14.1-q14.2 kromozomunda yer alan RB1 geni, 27 eksondan oluşur.¹⁶ RB1'in 5' bölgesinde normalde metilasyon içermeyen bir CpG bölgesi bulunmaktadır. Bu genin ürünü olan retinoblastoma proteini (pRB), 27 eksonun oluşturduğu açık okuma çerçevesi (open reading frame) tarafından kodlanmaktadır. pRB, 928 amino asitten oluşan ve hücre döngüsünün ilerlemesini düzenleyen nükleer bir fosfoproteindir.¹⁷ Yapısal olarak pRB, C-terminal bölgesi, A ve B kutularına sahip merkezi cep bölümü ve N-terminal bölgesinden oluşur. A ve B kutuları, pRB'nin fonksiyonel cep bölümünü oluşturmak için birbirleriyle etkileşir.¹⁸ E2F bağlanma bölgesi, pRB'nin fonksiyonel cep bölümünde yer almaktadır. RB1'deki pek çok mutasyon, bu cep bölümündeki amino asit değişimi, delesyonu veya insersiyonuna yol açarak RB oluşumuna neden olmaktadır.¹⁹ Fonksiyonel olarak pRB, hücre çoğalmasını E2F transkripsiyon faktörleri ailesi ile etkileşerek baskılar. Bu faktörler, hücre döngüsünün G1 fazından S fazına geçişi için gerekli genlerin ifadesini artırır.²⁰ RB1 mutasyonları, pRB'nin fonksiyonel kaybına yol açarak hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesine neden olur.^{21,22}

Literatürde, çalışmalardan elde edilen bulguların farklılığından dolayı RB1 geninde görülen en yaygın mutasyonel patern belirlenememiştir. Fakat nonsense, frameshift gibi stop kodonlarının oluşumuna neden olan mutasyonların en sık gözlemlendiği görülmüştür. Ayrıca, bu hastalarda, ekzon delesyonuna veya eklenmesine neden olan, örneğin splice hatası ve büyük yeniden düzenleme mutasyonlarının sıklıkla gözlemlendiği dikkat çekmektedir.²³ 529 RB vakası ile yapılan bir çalışmada, sırasıyla anlamsız (nonsense) mutasyonlar (%37), ekleme (splicing) mutasyonları

(%21), çerçeve kayması (frameshift) mutasyonlar (%20), büyük ekleme-çıkarma (indel) mutasyonlar (%9) oranında tespit edilmiştir.²⁴ 403 RB hastasını kapsayan bir çalışmada ise, RB1 geninde en yaygın mutasyonel paternin nükleotid değişimleri (%58,4) olduğu belirlenmiş, onu sırasıyla küçük uzunluklu mutasyonlar (%22,9) ve büyük delesyonlar (%12) izlemiştir.²⁵

MYCN Amplifikasyonu

MYCN, kromozom 2p24'te bulunan, RB1 geninden sonra en sık mutasyona uğrayan bir proto-onkogendir.²⁶ RB hastalarının yaklaşık %98'inde RB1 inaktivasyonu gözlemlenirken, RB1 mutasyonu bulunmayan RB hastalarının yaklaşık %2'sinde, MYCN amplifikasyonları tümör oluşumuna neden olmaktadır. RB1 delesyonu ile sinerjizm, MDM2 ile pozitif geri bildirim, hücre döngüsü düzenleyici genlerin, miRNA'nın ve glikoz metabolizmasının up regülasyonu dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla RB onkogenezinde rol oynar.²⁶ Bu durum, yüksek düzeyde amplifiye olmuş MYCN'in, RB1'de herhangi bir patojenik varyant bulunmamasına rağmen RB oluşumuna katkıda bulunabileceğini göstermektedir.²⁷

Genel olarak, RB vakalarının yaklaşık %10'unda MYCN amplifikasyonu bulunur ve bu vakalar genellikle 12 aydan önce ortaya çıkar. Ayrıca, daha yüksek anaplastik gradyan, daha az kalsifikasyon ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir.^{6,28}

RB1 Kaybını Takiben Ortaya Çıkan Ek Genetik Mutasyonlar

RB1 mutasyonlarının uzun süredir RB oluşumu için bir ön koşul olduğu düşünülse de, ek genomik değişiklikler, onkogen aktivasyonu ve tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu yoluyla malignite oluşumuna neden olabilir.²⁹ RB1 tümör baskılayıcı genin her iki alelinin kaybı, düşük düzeyde genomik instabiliteye sahip, proliferatif olmayan benign retinomaların oluşmasına yol açar. Malign RB'ye dönüşüm için, artmış genomik instabiliteden kaynaklanan ilave genetik değişikliklere ihtiyaç olduğu öne sürülmektedir.^{30,31}

Geçmişte yapılan karyotip analizleri ve karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) çalışmaları, RB'de çok sayıda genomik değişiklik olduğunu ortaya koymuştur. Bu değişiklikler arasında 1q, 2p ve 6p kromozomlarında tekrarlayan kazanımlar ile 13q ve 16q kromozomlarında kayıplar yer almaktadır.^{6,32} RB'de gözlenen özellikle 6p ve 1q kazanımları ile 16q kayıpları, artmış genomik instabilite düzeylerine işaret etmekte; ayrıca artmış 6p düzeylerinin kötü prognoz ve ekstraoküler yayılımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.³³⁻³⁵

Daha sonraki çalışmalar bu bulguları doğrulamış ve RB genomunda bazı aday genlerdeki değişiklikler bildirilmiştir. Bunlar arasında MDM4(1q32.1), KIF14(1q32.1), MYCN(2p24), DEK(6p22.3) ve E2F3(6p22.3) onkogenlerinde kazanımlar ile CDH11(16q21) tümör baskılayıcı geninde kayıplar bulunmaktadır.³⁶⁻⁴¹

Bazı retinoblastom olgularında MYCN amplifikasyonu, BCOR ve CREBBP mutasyonları gibi RB1-bağımsız genetik değişikliklerin de tümör gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle MYCN amplifikasyonu, RB1 inaktivasyonu olmaksızın hızlı progresyon gösteren retinoblastomlarla ilişkilidir ve bu alt grup, genetik olarak farklı bir tümör alt tipi olarak değerlendirilmektedir.²⁶

Buna ek olarak, RB tümörlerinde BCOR ve CREBBP genlerinde de tekrarlayan mutasyonlar fark edilmiş; genlerdeki odaklanmış kayıpların sırasıyla X ve 16. kromozomlarda gerçekleştiği belirlenmiştir. Bu mutasyonlara sahip kişilerin klinik olarak agresif seyir gösterdiği ve KT'ye dirençli oldukları tespit edilmiştir.⁴²⁻⁴⁵

BCOR (BCL6 corepressor), hücre proliferasyonunun negatif düzenleyicisidir ve BCOR mutasyonlarının retinoblastomda tümör baskılayıcı fonksiyon kaybına yol açabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, BCOR mutasyonları olgu örneklerinde %10-13 oranında tanımlanmış olup, tümör gelişimini ve düşük prognozu etkileyen ikinci düzey genetik olaylar olarak öne çıkmaktadır.⁴⁶

CREBBP (CREB-binding protein) ise epigenetik düzenleyiciler arasında yer almakta olup, histon asetiltransferaz aktivitesiyle hücre büyümesi ve farklılaşmasında kritik rol oynar. CREBBP mutasyonları, transkripsiyonel kontrol mekanizmalarının bozulmasına neden olarak retinoblastomda tümöral progresyona katkıda bulunabilir.³²

Bununla birlikte, RBL2 (p130) gibi RB ailesinden diğer tümör baskılayıcı proteinlerin ekspresyonundaki değişiklikler de, RB1 dışı yolların tümör oluşumuna etkisini göstermektedir.⁴⁷

Yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada, hedefe yönelik yeni nesil dizileme (targeted next generation sequencing) yöntemi kullanılarak, RB tümörlerinde MDM4 ve RAF1'in fokal amplifikasyonları ile ARID1A, BCOR, MGA, FAT1 ve ATRX genlerinde mutasyonlar gibi yeni, tekrarlayan genetik değişiklikler saptanmıştır.⁴⁸

Bu moleküler değişikliklerin anlaşılması, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde yol gösterici olabilir.

Epigenetik Değişiklikler

Epigenetik, DNA dizisinde bir değişiklik olmaksızın gen ekspresyonundaki kalıtsal değişikliklerin incelenmesi olarak tanımlanır. Bu değişiklikler, başlıca DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, RNA modifikasyonlarını içerir. Bu mekanizmalar, protein kodlayan genlerin yanı sıra kodlamayan RNA'ların (noncoding RNA) (ncRNA) ekspresyonunu kalıtsal olarak etkileyerek genetik bilgi aktarımını düzenler.⁴⁹

DNA metilasyonu açısından araştırılan ilk genlerden biri RB1 genidir. RB1 promotör DNA'sının hipermetilasyonu, sporadik RB'nin bilinen bir nedeni olup, pRB1 protein düzeylerinde azalma ile ilişkilidir.⁵⁰ RB1 geninde hipermetilasyon, sporadik unilateral tümörlerin %13'ünde görülmektedir ve bu durumda özellikle paternal allelin metillendiği bildirilmiştir.⁵¹

Li ve ark.,⁵² RB'lerin metilasyon durumunu belirlemek amacıyla genom ölçekli DNA metilasyon profillemesi gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda, promotör ya da gen gövdesi DNA metilasyonu tarafından doğrudan düzenlenen 294 gen tespit edilmiştir.

RB üzerine yapılan çalışmalar, diğer bazı genlerin de metilasyon durumunu incelemiştir. Bu çalışmalarda, promotör bölgelerinde anormal metilasyon görülen bazı genler saptanmıştır; bunlar arasında MGMT, RASSF1A, CASP8, MLH1,^{53,54} ayrıca CDKN2A/p16INK4A, VHL, LDHA, RUNX3, APC2, PAX5 ve daha birçok gen bulunmaktadır.⁵¹ Özellikle, RASSF1A geninin %59, MGMT geninin %15, APC geninin de %6 oranında RB örneklerinde hipermetile olduğu gösterilmiştir.

Histon asetilasyonu, histon kuyruklarındaki bir veya daha fazla lizin kalıntısının asetil grupları ile kovalent olarak modifiye edildiği, geri dönüşümlü bir süreçtir. Histon asetilasyonunun düzenlenmesi, GNAT, MYST ve p300/CBP gibi histon asetiltransferazları (HAT) ile histon deasetilazlar (HDAC) tarafından sağlanmaktadır.^{55,56} Histon asetilasyonu, histon kuyrukları ile nükleozom DNA'sı arasındaki etkileşimi değiştirerek kromatin yapısını değiştirme yoluyla gen transkripsiyonuna katılır.⁵⁷

Son çalışmalar, histon asetilasyonunun düzensizliğinin RB'nin başlangıcı ve ilerlemesini desteklediğini ortaya koymuştur. Örneğin, RB hücrelerinde GAU1/GALNT8 lokusunda artmış iki histon asetilasyon sinyali olan H3K9ac ve H3K27ac tespit edilmiştir. Bu değişiklikler, kromatinin açık konumda kalmasını sağlayarak GAU1/GALNT8 genlerinin birlikte aşırı eksprese edilmesi yoluyla RB tümör oluşumunu desteklemiştir.⁵⁸

Kodlamayan RNA

Kodlamayan RNA'lar, proteine çevirisi yapılmayan işlevsel bir RNA grubunu oluşturmaktadır. Bu gruba dairesel RNA'lar (circRNA), uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA) ve mikroRNA'lar (miRNA) gibi alt türler dahildir. Her ne kadar protein sentezinde doğrudan görev almasalar da, kodlamayan RNA'lar gen ekspresyonu, post-transkripsiyonel modifikasyonlar ve hücre içi sinyal iletimi gibi birçok temel biyolojik süreçte düzenleyici roller üstlenmektedir.⁵⁹ Son yıllarda sekanslama teknolojilerindeki hızlı gelişmelerle birlikte çok sayıda kodlamayan RNA tanımlanmış ve bunların fonksiyonel etkileri kapsamlı biçimde araştırılmaya başlanmıştır.⁶⁰

Kanser biyolojisi özelinde, kodlamayan RNA'ların onkogenlerin aktivasyonunu artırma ya da tümör baskılayıcı genleri susturma yoluyla tümör oluşumunu destekleyebileceği gösterilmiştir. RB bağlamında ise giderek artan sayıda çalışma, bu moleküllerin hastalığın patogenezinde merkezi bir rol oynadığını ortaya koymaktadır.⁶¹ Bu yüzden, ncRNA'lar, RB'nin tanı, prognoz ve potansiyel hedefe yönelik tedavi stratejilerinde dikkate alınması gereken önemli biyomoleküller olarak öne çıkmaktadır.⁶²

circRNA'lar, 3' poliA kuyruğu ve 5' capi bulunmayan, tek sarmallı, kovalent olarak kapalı halkasal yapılara sahip RNA molekülleridir. Bu yapıları sayesinde RNA uçlarını hedef alan ribonükleazlara karşı dirençlidirler.⁶³ Fizyolojik olarak, transkripsiyon düzenleyicisi, protein tuzağı ya da endojen rekabetçi RNA'lar (ceRNA) gibi işlevler üstlenerek gen ekspresyonunu modüle edebilirler.⁶⁴ Patolojik olarak ise, onkogen ya da tümör baskılayıcı gen gibi davranabilirler.⁶⁵

Son araştırmalar, circRNA'ların RB oluşumunda önemli roller üstlendiğini göstermektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, yüksek çözünürlüklü RNA dizileme yöntemiyle insan RB örneklerinde, komşu sağlıklı retina dokularına kıyasla 20.000'den fazla circRNA tanımlanmış; bunlar arasında 550 circRNA'nın azaldığı, sadece 7 circRNA'nın ise arttığı bildirilmiştir. Azalanlar arasında muskelin 1(circMKN1) ve tet metilsitozin dioksijenaz 1(circTET1); artanlar arasında ise dehidrodolikal difosfat sentaz(circDHDDS) dikkat çekmektedir.⁶⁶

Daha önce belirtildiği gibi, pRB proteini E2F ailesi transkripsiyon faktörlerine bağlanarak hücre döngüsü geçişini düzenler; pRB fonksiyonunun kaybı ise E2F ailesinin serbest kalmasına ve hücre proliferasyonunun artmasına neden olur. İlginç bir şekilde, E2F ailesine ait bazı

üyelerin ekspresyonunun, RB'de düzensizleşen circRNA'lar tarafından kontrol edildiği saptanmıştır.⁶⁷

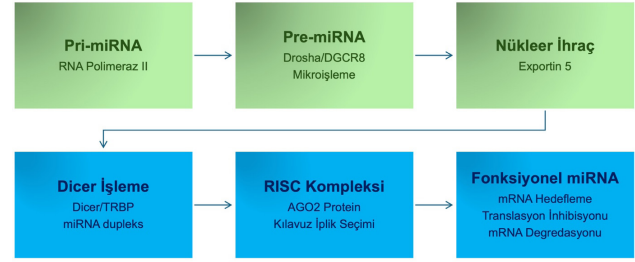
Özellikle, circ-E2F3'ün insan RB dokularında ve hücre hatlarında arttığı bulunmuş; bu circRNA, heterojen nükleer ribonükleoprotein K (HNRNPK) ile bağlanarak transkripsiyon faktörü E2F3'ü stabilize etmiş ve RB hücrelerinin proliferasyonunu artırmıştır.⁶⁸

Tüm bu bulgular, circRNA'ların RB ilerlemesinde önemli roller oynadığını göstermektedir.

lncRNA'lar, 200 baz çifti uzunluğunda olup işlevsel protein kodlamayan RNA molekülleridir. Protein kodlayan transkriptlere kıyasla daha az ekzona sahip olup, genellikle daha düşük seviyelerde eksprese olurlar.⁶⁹ lncRNA'ların düzensiz ekspresyonları tümör oluşumunu ve metastazı destekleyebilir.⁷⁰ RB'de, lncRNA'ların regülasyonundaki bozulmaların hastalığın gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir. Dokuz RB hastasından ve iki normal retinal dokusundan elde edilen örneklerle yapılan RNA dizileme çalışmasında, lncRNA'ların RB'de transkripsiyonel olarak değiştiği saptanmıştır.⁷¹ Başka bir çalışmada ise RB'ye özgü olarak tanımlanan retinoblastoma associated transcript-1 (RBAT1), fosfoinozitol 3-kinaz γ (PI3K γ) ve E2F3 ekspresyonlarının insan RB tümörlerinde belirgin şekilde arttığı gözlenirken; CASC15-New-Transcript 1 (CANT1) adlı lncRNA'nın RB dokularında anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir.⁷²

miRNA'lar, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan, protein kodlamayan küçük RNA'lardır. Negatif gen düzenlemesi yoluyla hücresel homeostazın sürdürülmesine katkı sağlarlar. İnsan vücut sıvılarında yüksek stabilite göstermeleri nedeniyle, dolaşımdaki miRNA'lar, çeşitli kanser hastalıklarının tanı ve prognozunda umut verici biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir.⁷³

miRNA'nın kanonik biyogenezi temel olarak 4 basamaktan oluşmaktadır (Şekil 2). 1) Birincil miRNA (pri-miRNA) oluşumu; bu aşamada RNA polimeraz II enzimi, miRNA genlerini pri-miRNA'ya dönüştüren temel enzimdir.⁷⁴ 2) pri-miRNA'lerden öncü miRNA (pre-miRNA) üretimi; bu işlem mikroşilemci kompleksi aracılığıyla gerçekleştirilir.^{75,76} 3) pre-miRNA'ların sitoplazmaya taşınması; bu süreçte exportin-5 proteininin yardımıyla sitoplazmik bölgeye aktarım sağlanır.⁷⁵ 4) Dicer enzimi ve (RNA-induced silencing complex) RISC kompleksi, pre-miRNA'yı işlevsel olgun miRNA'ya dönüştürür.⁷⁷ Yeni kanıtlar ise, bazı miRNA'ların Drosha-bağımsız ve Dicer-bağımsız yollar gibi non-kanonik işleme süreçlerinden geçtiğini ortaya koymuştur.⁷⁸



Şekil 2: miRNA biyogenezi

Şekil 2'nin kısaltma açıklamaları: AGO2: Argonaute RISC Catalytic Component 2, DGCR8: DiGeorge Critical Region 8, mRNA: messenger RNA, miRNA: microRNA, RISC: RNA-induced silencing complex, TRBP: Trans-activation response (TAR) RNA-binding protein

miRNA işlenmesindeki düzensizliklerin, tümör gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁹ miRNA'lar, hücre döngüsü, apoptoz ve metastaz gibi süreçleri modüle ederek RB'nin hücresel büyümesini etkilemektedir. Örneğin, RB doku örneklerinde ve hücre modellerinde, tümör ilişkili miRNA'lardan biri olan miR-133a-3p düşük düzeylerde saptanmıştır. Cyclic AMP response element binding protein 1(CREB1) hedeflenmesi yoluyla miR-133a-3p'nin aşırı ekspresyonunun, hücre döngüsü durdurulması ve apoptoza neden olarak RB gelişimini baskıladığı gösterilmiştir.⁸⁰

Buna karşılık, miR-506'nın aşırı ekspresyonu, sirtuin 1(SIRT1) proteinini hedef alarak apoptozu inhibe ederek RB progresyonunu artırmaktadır. miR-506'nın baskılanması ise, apoptoz oranını artırmakta ve RB gelişimini engellemektedir.⁸¹

Ayrıca, tümör supresör olan miR-140-5p, RB dokularında down regüle olarak bulunmuştur. miR-140-5p'nin aşırı ekspresyonu, c-Met/AKT/mTOR yolunu hedefleyerek RB hücre çoğalmasını baskılamakta, hücre döngüsü duraksamasına ve apoptoza yol açmaktadır.⁸²

Buna karşılık, miR-494-3p, RB doku ve hücrelerinde up regüle olarak izlenmiştir. Bu durum, tümör baskılayıcı bir protein olan fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN)'in hedeflenmesi yoluyla hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunu artırmaktadır. PTEN'in inhibisyonu, onkojenik PI3K/AKT yolunu aktive ederek RB progresyonunu hızlandırmaktadır.⁸³

Onkojenik bir miRNA olan miR-141-3p, RB doku ve hücrelerinde up regüle olarak tespit edilmiştir. Bu miRNA'nın yüksek düzeyleri, sushi domain-containing protein 2(SUSD2) isimli tümör supresör proteinini hedefleyerek in vivo ve in vitro RB büyümesini, invazyonu, migrasyonu ve anjiyogenezi desteklemektedir. SUSD2'nin aşırı ekspresyonu veya miR-141-3p'nin inhibisyonu, RB ilerlemesini baskılamaktadır.⁸⁴

Benzer şekilde, miR-125b'nin, DNA hasarına bağlı otofaji düzenleyici protein 2 (DRAM2)'i hedefleyerek

apoptozu baskıladığı ve invazyon ile migrasyonu artırarak RB progresyonunu artırdığı gösterilmiştir.⁸⁵

miR-181a-5p, RB'de down regüle halde izlenmiş ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. miR-181a-5p'nin aşırı ekspresyonu, neuroblastoma RAS onkojen homoloğu (NRAS) proto-onkogenini hedefleyerek RB hücrelerinin proliferasyonunu, invazyonunu ve migrasyonunu baskılamaktadır.⁸⁶ Bunun yanı sıra, miR-340'ın, RB dokularında yüksek düzeyde eksprese edildiği, WNT inhibitör faktör 1 (WIF1)'i hedefleyerek RB progresyonunu desteklediği görülmüştür.⁸⁷

miR-532, RB'de down regüle izlenmiş, apoptozun azalması ile birlikte RB hücrelerinin yaşam süresi ve metastatik potansiyelinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. miR-532'nin aşırı ekspresyonu, Mdm4 p53 bağlayıcı protein homoloğu (MDM4)'ü hedefleyerek RB progresyonunu ve metastazını baskılamaktadır.⁸⁸

Son olarak, miR-503, RB doku ve hücrelerinde aşırı eksprese edilmiştir. Bu miRNA, protein tirozin fosfataz nonreseptör tip 12 (PTPN12)'yi hedef alarak hücre proliferasyonunu ve invazyonu artırmakta ve böylece RB progresyonunu desteklemektedir.⁸⁹

Birçok miRNA'nın RB için potansiyel bir biyobelirteç olarak işlev görebileceği çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bununla birlikte, nöron-spesifik enolaz (NSE) ile birlikte değerlendirildiğinde, RB'nin tanı oranını artırabileceği bildirilmiştir.^{90,91} miRNA'lar yalnızca tanısal biyobelirteç olarak değil, aynı zamanda RB tedavisi için de potansiyel hedefler olabilir.

Cell Free DNA

RB olgularında doğrudan doku biyopsisi, hem tümöre erişimin zorluğu hem de tümör yayılımı riskini artırabileceği için kontrendikedir.⁹² Bu durumlarda tanı ve prognoz amacıyla DNA elde etmenin yeni ve invaziv olmayan yaklaşımlarından biri, hücre dışı DNA'ya (cell-free DNA, cfDNA) odaklanmaktır.

İnsan dolaşım sisteminde fragmente ekstrasellüler DNA ilk olarak 1948 yılında tespit edilmiştir.⁹³ CfDNA'nın kökenine yönelik araştırmalar, apoptoz ve nekroz gibi hücrel yıkım mekanizmalarının yanı sıra aktif salınım süreçlerini de içeren karmaşık bir oluşum olduğunu ortaya koymuştur.⁹⁴ CfDNA otoimmün hastalıklar, kanserler de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda anlamlı şekilde artış göstermektedir.^{95,96} Stroun ve ark.,⁹⁷ kanser hastalarında saptanan cfDNA'nın bir

kısımının doğrudan kanser hücrelerinden kaynaklandığını göstermiştir. CfDNA'nın izole edilmesi ve analizine yönelik teknolojilerin son yıllarda önemli ölçüde gelişmesiyle birlikte, sıvı biyopsilerin potansiyelini araştıran çalışmalar büyük ölçüde artmıştır.⁹⁸ Sıvı biyopsinin; hastalıkların tanı, evreleme, prognoz ve tedaviye yanıtın izlenmesi gibi birçok klinik yönetim alanında kullanılabileceği öne sürülmüştür.⁹⁹

CfDNA analizinin bir diğer klinik uygulaması ise fetüse ait cfDNA'nın gebe kadınların kanında tespit edilmesiyle ortaya çıkmıştır.¹⁰⁰ Görece yüksek fetal fraksiyon¹⁰¹ ve kısa yarı ömür¹⁰² gibi özellikler, cfDNA analizinin cinsiyet tayini, Rh durumu belirleme ve anöploidi saptanması dâhil olmak üzere invaziv olmayan prenatal testlerde kullanımına olanak tanımıştır.¹⁰³ Daha yakın tarihlerde, tek gen hastalıklarına yönelik noninvaziv prenatal tanı (NIPD) geliştirilmiştir.¹⁰⁴ NIPD analizi, gebeliğin 8. haftası kadar erken bir dönemde anneden alınan kandan elde edilen DNA üzerinde gerçekleştirilebilmektedir.

Yeni nesil dizileme tekniklerinin kombinasyonunu kullanarak, aile hikayesine göre, RB'ye yönelik geliştirilen NIPD analizinde; hem anne ve babadan kalıtılan RB1 mutasyonları için hem de ebeveynlerin etkilenmediği ancak önceki çocuğun germline RB1 mutasyonu taşıdığı şüpheli varyantlarda başarılı oldukları görülmüştür.¹⁰⁵

Aköz Hümör Örnekleme

RB'de konservatif tedavi sırasında tümör biyopsisi yapılması mümkün olmadığından, intravitreal kemoterapi (İVKT) sırasında aköz hümör örneği elde edilebilmektedir. İVKT, vitröz yayılımı tedavi etmek amacıyla melphalan veya melphalan-topotekan kombinasyonunun enjeksiyonuyla uygulanmaktadır. Göz içi basıncını dengelemek amacıyla İVKT'den önce yaklaşık 100 µL aköz hümör sıvısı aspire edilmektedir.^{106,107}

İVKT sırasında aspire edilen aköz hümör genellikle atık olarak değerlendirilse de bu sıvının klinik potansiyeli olduğu fark edilmiştir. RB hastalarının yanı sıra diğer oküler hastalıklara sahip hastalarda da, aköz hümörde hem nükleik asitler hem de proteinler saptanmıştır.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Bu nedenle aköz hümörün dolaşımdaki tümör DNA'sı için bir kaynak olabileceği ve dolayısıyla konservatif tedavi altındaki hastalar için biyopsi yerine geçebilecek bir örnek olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Alınan aköz hümör hacmi düşük olmasına rağmen, tümöre olan yakınlığı, bu bölgedeki sıvı dolaşımının görece düşük olması, tümör kökenli cfDNA düzeylerinin genetik analiz için yeterli olabileceğini düşündürmektedir.¹¹¹

2017 yılında, retinoblastom hastalarından alınan aköz hümmör örneklerinde ölçülebilir düzeyde cfDNA tespit edilmiştir. Ayrıca, bu cfDNA'nın genetik profillemesi, onun tümör kaynaklı olduğunu ortaya koymuştur. Bir başka çalışmada, altı farklı aköz hümmör örneği üzerinde yüzeyel tüm genom dizilemesi (WGS) ve kopya sayısı varyasyonu (CNV) analizi gerçekleştirmiş, bu örneklerden ikisi primer enükleasyon sırasında alınmış, kalan örnekler ise tek bir hastadan üç ardışık İVKT tedavisi sürecinde ve ardından gerçekleştirilen sekonder enükleasyon sırasında elde edilmiştir.¹¹² Aköz hümmör kaynaklı cfDNA ile eşleşen tümör DNA'sı arasında yüksek oranda benzerlik gösteren CNV profilleri gözlemlenmiş ve bu durum, tümör dokusu bulunmayan olgularda somatik profillemeye yapılabilmesi için aköz hümmör genetik analizinin kullanılabileceğini göstermiştir.¹¹²

Yapılan bir başka çalışmada ise, RB'de cfDNA analizi yapılmış ve ilk kez aköz hümmörde somatik *RBI* gen mutasyonlarının saptandığı bildirilmiştir.¹¹³ Tedavi kapsamında enükleasyon uygulanan 10 hastanın tümör biyopsisinden elde edilen DNA ile histopatolojik inceleme öncesi alınan aköz hümmör örneğinden izole edilen cfDNA karşılaştırılmıştır. *RBI* gen bölgesine yönelik hedefe yönelik yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak, 10 cfDNA örneğinin tümünde, toplam 20 patojenik *RBI* mutasyonu tespit edilmiştir (18 somatik, 2 germline mozaik). Mutant alel frekansları, aköz hümmördeki cfDNA'nın büyük oranda tümör kökenli olduğunu göstermiştir. Ayrıca, aköz hümmördeki cfDNA'nın plazmadakine kıyasla daha kısa fragman boyutlarına sahip olduğu gözlemlenmiş ve bu da literatürde tümör kökenli cfDNA'nın sirküle nükleer DNA'dan daha kısa olduğu yönündeki bulgularla örtüşmektedir.^{114,115} Bu çalışmalar, aköz hümmör kaynaklı cfDNA'nın genetik analizinin gelecekte tümör biyopsisi yerine geçebilecek bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

Retinoblastomda Güncel Tedavi Yaklaşımları

RB'de, hastalık erken evredeyken tanı konulup tedaviye başlandığında; hastanın yaşamı, gözün bütünlüğü ve görme yetisi büyük ölçüde korunabilir.

Uygulanan tedavi yaklaşımları arasında sistemik ya da lokal kemoterapi, fokal kriyoterapi, transpupiller termoterapi, lazer fotokaogülasyon, eksternal ışın radyoterapi, plak radyoterapi (brakiterapi); ileri ya da nüks tümörlerde enükleasyon yer almaktadır.¹¹⁶ Son yıllarda intraarteriyel, intravitreal ve intrakamaral KT uygulamaları, gözün korunmasında önemli ilerlemeler sağlamıştır.^{106,116,117}

Bununla birlikte, çeşitli klinik durumlar için yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sistemik kemoterapiler ciddi yan etkilere yol açabilir; intravitreal ve intraarteriyel KT ise vasküler komplikasyonlar oluşturabilir ve bazı coğrafi bölgelerde erişilebilirliği sınırlı olabilir. Kemorezistan tümörlerde yapılan tekrarlayan tedavi girişimlerinin sonunda gözün enükleasyonu gerekebilir. Ayrıca, metastatik RB olgularında prognoz halen kötü seyretmektedir.^{116,118,119}

Öte yandan, germline *RBI* varyantları taşıyan yenidoğanlar tespit edilebilse de, bu bireylerde hastalık başlamışsa gelişimi önlenememektedir. İntraarteriyel KT, olası bir profilaktik yöntem olarak etkili olabilir; ancak aktif tümör varlığı olmadan bu yöntemin uygulanması, prosedürle ilişkili riskler nedeniyle günümüzde önerilmemektedir.¹²⁰

Kon hücresi prekürsörlerinin tümörün kökenini oluşturduğunun belirlenmesi ve tümörün ortaya çıkış ve ilerleme yollarının aydınlatılması, bu zorluklarla başa çıkmak için sağlam bir temel oluşturmuştur.

İlk olarak; hücre kökeni, *pRB* kaybı veya *MYCN* aşırı ekspresyonunun etkilerinin ortaya çıktığı biyolojik bir altyapıyı tanımlamaktadır. Olgunlaşmakta olan kon hücrelerinin ekspresyonunun tanınması ve RB hücrelerinin *MDM2*, *MYCN*, *SKP2* ve *SYK* proteinlerine olan bağımlılığı, bu hedeflere yönelik tedavilerin geliştirilmesini mümkün kılmıştır.¹²¹⁻¹²³ Bunlar arasında *MDM2* antagonistleri,^{39,124} *MYCN*-yönelimli Aurora kinazlara karşı sentetik letal antagonistler,^{125,126} *SKP2* stabilitesini¹²⁷ ve *SYK* aktivitesini⁴² baskılayan inhibitörler bulunmaktadır. Bu ve benzeri hedefleri baskılayan ajanlar, yüksek verimli ilaç taramaları ve fonksiyonel genomik taramalar ile belirlenen terapötik adayların sayısını artırabilir.^{117,128,129}

İkinci olarak, *pRB* yetersizliğine sahip kon hücre prekürsörlerinin yavaş seyirli evreye geçişinde ve sonrasında malign transformasyona uğramasında rol oynayan epigenetik değişimlerin anlaşılması, malign ilerlemeyi baskılamaya veya hücreleri premalign evreye geri döndürmeye yönelik yaklaşımları mümkün kılabilir.

Son olarak, ilerlemeye bağlı kopya sayısı değişikliklerinin ve tek nükleotid varyantlarının etkilerinin tanımlanması, bu değişimlerle ilişkili tedavi direncinin ve metastazın önlenmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Ancak, olası ikincil genetik sürücülerin sayısının fazla olması nedeniyle, farklı genomik arka planlarda ortak olan hücre sinyal iletim yollarının tanımlanması ve hedeflenmesi önem kazanabilir. Bu bağlamda, yakın zamanda tanımlanan östrojen ilişkili reseptör gama (*ERRγ*) bozulması buna bir örnek teşkil etmektedir.¹³⁰

Sonuç

Retinoblastom, yalnızca bir göz hastalığı değil; aynı zamanda moleküler düzeyde karmaşık genetik ve epigenetik etkileşimlerin bir yansımasıdır. Bu bağlamda, multidisipliner bir yaklaşım çerçevesinde oftalmoloji, onkoloji, genetik ve radyoloji uzmanlarının iş birliği; hastaların prognozunu belirlemede ve göz koruyucu tedavi stratejilerinin başarısında kritik rol oynamaktadır. RB1 geninin inaktivasyonu ile başlayan bu süreç, MYCN amplifikasyonu, epigenetik bozukluklar ve kodlamayan RNA'ların etkisiyle çok katmanlı bir tümöral dönüşüme evrilmektedir. Yeni moleküler çalışmalar, yalnızca klasik genetik mutasyonların değil; aynı zamanda hücre içi sinyal yolları, epigenetik mimari ve RNA temelli düzenleyici sistemlerin de bütüncül olarak değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle, geleneksel tedavi protokollerinin ötesine geçilerek; moleküler hedeflere dayalı, kişiselleştirilmiş ve önleyici yaklaşımların geliştirilmesi, günümüz araştırmalarının öncelikli hedefi haline gelmiştir. Hücre biyolojinin derinliklerinden gelen bu bilgi birikimi, yalnızca hastalığı tedavi etmeyi değil; aynı zamanda onu öngörmeyi ve hatta engellemeyi mümkün kılacak yeni bir dönemin kapılarını aralamaktadır. Gelecekte, retinoblastomla mücadeledeki başarı; laboratuvar dan kliniğe uzanan translasyonel araştırmaların güçlenmesine, disiplinler arası veri paylaşımının artırılmasına ve genetik/epigenetik bilginin klinik kararlara entegre edilmesine bağlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Chen J, Cao X, Xu S, et al. Global, regional, and national burden of retinoblastoma in infants and young children: findings from the global burden of disease study 1990-2021. *EClinicalMedicine*. 2024;76:102860. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102860
2. Koochakzadeh L, Yekta A, Hashemi H, Pakzad R, Heydarian S, Khabazkhoob M. Epidemiological aspect of retinoblastoma in the world: a review of recent advance studies. *Int J Ophthalmol*. 2023;16(6):962. doi:10.18240/ijo.2023.06.20
3. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber C. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*. 1988;42(4):511-520. doi:10.1002/ijc.2910420408
4. Fabian ID, Onadim Z, Karaa E, et al. The management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2018;37(12):1551-1560. doi:10.1038/s41388-017-0050-x
5. Fabian ID, Rosser E, Sagoo MS. Epidemiological and genetic considerations in retinoblastoma. *Community Eye Health*. 2018;31(101):29-30.
6. Corson TW, Gallie BL. One hit, two hits, three hits, more? Genomic changes in the development of retinoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46(7):617-634. doi:10.1002/gcc.20457
7. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012;379(9824):1436-1446. doi:10.1016/S0140-6736(11)61137-9
8. Richter S, Vandezande K, Chen N, et al. Sensitive and efficient detection of RB1 gene mutations enhances care for families with retinoblastoma. *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):253-269. doi:10.1086/345651
9. Rushlow D, Piovesan B, Zhang K, et al. Detection of mosaic RB1 mutations in families with retinoblastoma. *Human Mutation*. 2009;30(5):842-851. doi:10.1002/humu.20940
10. Thériault BL, Dimaras H, Gallie BL, Corson TW. The genomic landscape of retinoblastoma: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2014;42(1):33-52. doi:10.1111/ceo.12132
11. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature*. 1986;323(6089):643-646. doi:10.1038/323643a0
12. Berry JL, Xu L, Murphree AL, et al. Potential of aqueous humor as a surrogate tumor biopsy for retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(11):1221-1230. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.4097
13. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820-823. doi:10.1073/pnas.68.4.820
14. Zhao JJ, Yang J, Lin J, et al. Identification of miRNAs associated with tumorigenesis of retinoblastoma by miRNA microarray analysis. *Child's Nervous System*. 2009;25:13-20. doi:10.1007/s00381-008-0701-x
15. Comings DE. A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973;70(12):3324-3328. doi:10.1073/pnas.70.12.3324
16. Viana MC, Tavares WC, Brant AC, Boroni M, Seuánez HN. The human retinoblastoma susceptibility gene (RB1): an evolutionary story in primates. *Mammalian Genome*. 2017;28:198-212. doi:10.1007/s00335-017-9689-4
17. Mendoza PR, Grossniklaus HE. The biology of retinoblastoma. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:503-516. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.06.012
18. Zhou L, Ng DS, Yam JC, et al. Post-translational modifications on the retinoblastoma protein. *J Biomed Sci*. 2022;29(1):33. doi:10.1186/s12929-022-00818-x
19. Harbour JW. Overview of RB gene mutations in patients with retinoblastoma: implications for clinical genetic screening. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1442-1447. doi:10.1016/S0161-6420(98)98025-3
20. Sanidas I, Lawrence MS, Dyson NJ. Patterns in the tapestry of chromatin-bound RB. *Trends Cell Biol*. 2024;34(4):288-298. doi:10.1016/j.tcb.2023.07.012
21. Jiang Y, Yam JC, Tham CC, Pang CP, Chu WK. RB regulates DNA double strand break repair pathway choice by mediating CtIP dependent end resection. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9176. doi:10.3390/ijms21239176
22. Vélez-Cruz R, Johnson DG. The retinoblastoma (RB) tumor suppressor: pushing back against genome instability on multiple fronts. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1776. doi:10.3390/ijms18081776
23. Odemis DA, Kebudi R, Bayramova J, et al. RB1 gene mutations and genetic spectrum in retinoblastoma cases. *Medicine*. 2023;102(36):e35068. doi:10.1097/MD.00000000000035068

24. Dommering CJ, Mol BM, Moll AC, et al. RB1 mutation spectrum in a comprehensive nationwide cohort of retinoblastoma patients. *J Med Genet.* 2014;51(6):366-374. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102264
25. Price EA, Price K, Kolkiewicz K, et al. Spectrum of RB1 mutations identified in 403 retinoblastoma patients. *J Med Genet.* 2014;51(3):208-214. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101821
26. Vempuluru VS, Maniar A, Bakal K, Kaliki S. Role of MYCN in retinoblastoma: a review of current literature. *Surv Ophthalmol.* 2024;69(5):697-706. doi:10.1016/j.survophthal.2024.05.009
27. Athavale V, Khetan V. Knudson to embryo selection: a story of the genetics of retinoblastoma. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8(4):196-204. doi:10.4103/tjo.tjo_37_18
28. Bowles E, Corson TW, Bayani J, et al. Profiling genomic copy number changes in retinoblastoma beyond loss of RB1. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007;46(2):118-129. doi:10.1002/gcc.20383
29. Gallie BL, Campbell C, Devlin H, Duckett A, Squire JA. Developmental basis of retinal-specific induction of cancer by RB mutation. *Cancer Res.* 1999;59(7 Supplement):1731s-1735s.
30. Dimaras H, Khetan V, Halliday W, et al. Loss of RB1 induces non-proliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Human Mol Genet.* 2008;17(10):1363-1372. doi:10.1093/hmg/ddn024
31. Marković L, Bukovac A, Varošaneć AM, Šlaus N, Pećina-Šlaus N. Genetics in ophthalmology: molecular blueprints of retinoblastoma. *Human Genomics.* 2023;17(1):82. doi:10.1186/s40246-023-00529-w
32. Francis JH, Richards AL, Mandelker DL, et al. Molecular changes in retinoblastoma beyond RB1: findings from next-generation sequencing. *Cancers (Basel).* 2021;13(1):149. doi:10.3390/cancers13010149
33. Chen D, Gallie BL, Squire JA. Minimal regions of chromosomal imbalance in retinoblastoma detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001;129(1):57-63. doi:10.1016/s0165-4608(01)00427-7
34. Herzog S, Lohmann D, Buiting K, et al. Marked differences in unilateral isolated retinoblastomas from young and older children studied by comparative genomic hybridization. *Human Genet.* 2001;108:98-104. doi:10.1007/s004390000450
35. Gerrish A, Jenkinson H, Cole T. The impact of cell-free DNA analysis on the management of retinoblastoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1570. doi:10.3390/cancers13071570
36. Zielinski B, Gratias S, Toedt G, et al. Detection of chromosomal imbalances in retinoblastoma by matrix-based comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer.* 2005;43(3):294-301. doi:10.1002/gcc.20186
37. Bowles E, Corson TW, Bayani J, et al. Profiling genomic copy number changes in retinoblastoma beyond loss of RB1. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007;46(2):118-129. doi:10.1002/gcc.20383
38. Corson TW, Huang A, Tsao MS, Gallie BL. KIF14 is a candidate oncogene in the 1q minimal region of genomic gain in multiple cancers. *Oncogene.* 2005;24(30):4741-4753. doi:10.1038/sj.onc.1208641
39. Laurie NA, Donovan SL, Shih CS, et al. Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma. *Nature.* 2006;444(7115):61-66. doi:10.1038/nature05194
40. Orlic M, Spencer CE, Wang L, Gallie BL. Expression analysis of 6p22 genomic gain in retinoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006;45(1):72-82. doi:10.1002/gcc.20263
41. Marchong MN, Chen D, Corson TW, et al. Minimal 16q genomic loss implicates cadherin-11 in retinoblastoma. *Mol Cancer Res.* 2004;2(9):495-503.
42. Zhang J, Benavente CA, McEvoy J, et al. A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. *Nature.* 2012;481(7381):329-334. doi:10.1038/nature10733
43. Kooi IE, Mol BM, Massink MP, et al. Somatic genomic alterations in retinoblastoma beyond RB1 are rare and limited to copy number changes. *Sci Rep.* 2016;6:25264. doi:10.1038/srep25264
44. McEvoy J, Nagahawatte P, Finkelstein D, et al. RB1 gene inactivation by chromothripsis in human retinoblastoma. *Oncotarget.* 2014;5(2):438-450. doi:10.18632/oncotarget.1686
45. Lee SC, Nakata S, Alaali L, et al. BCOR loss promotes both retinoblastoma growth and susceptibility to IGF1R inhibition. *Neuro Oncol.* 2025. doi:10.1093/neuonc/noaf096
46. Cruz-Gálvez CC, Ordaz-Favila JC, Villar-Calvo VM, Cancino-Marentes ME, Bosch-Canto V. Retinoblastoma: review and new insights. *Front Oncol.* 2022;12:963780. doi:10.3389/fonc.2022.963780
47. Kaewkhaw R, Rojanaporn D. Retinoblastoma: etiology, modeling, and treatment. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2304. doi:10.3390/cancers12082304
48. Afshar AR, Pekmezci M, Bloomer MM, et al. Next-generation sequencing of retinoblastoma identifies pathogenic alterations beyond RB1 inactivation that correlate with aggressive histopathologic features. *Ophthalmology.* 2020;127(6):804-813. doi:10.1016/j.ophtha.2019.12.005
49. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1148-1159. doi:10.1056/NEJMra072067
50. Benavente CA, Dyer MA. Genetics and epigenetics of human retinoblastoma. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:547-562. doi:10.1146/annurev-pathol-012414-040259
51. Singh U, Malik MA, Goswami S, Shukla S, Kaur J. Epigenetic regulation of human retinoblastoma. *Tumour Biol.* 2016;37(11):14427-14441. doi:10.1007/s13277-016-5308-3
52. Li HT, Xu L, Weisenberger DJ, et al. Characterizing DNA methylation signatures of retinoblastoma using aqueous humor liquid biopsy. *Nat Commun.* 2022;13(1):5523. doi:10.1038/s41467-022-33248-2
53. Choy KW, Pang CP, Fan DS, et al. Microsatellite instability and MLH1 promoter methylation in human retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(10):3404-3409. doi:10.1167/iov.03-1273
54. Choy KW, Lee TC, Cheung KF, et al. Clinical implications of promoter hypermethylation in RASSF1A and MGMT in retinoblastoma. *Neoplasia.* 2005;7(3):200-206. doi:10.1593/neo.04565
55. Li Y, Seto E. HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(10):a026831. doi:10.1101/cshperspect.a026831
56. Marmorstein R, Zhou MM. Writers and readers of histone acetylation: structure, mechanism, and inhibition. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(7):a018762. doi:10.1101/cshperspect.a018762
57. Shvedunova M, Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(5):329-349. doi:10.1038/s41580-021-00441-y
58. Chai P, Jia R, Jia R, et al. Dynamic chromosomal tuning of a novel GAU1 lncing driver at chr12p13.32 accelerates tumorigenesis. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(12):6041-6056. doi:10.1093/nar/gky366
59. Roy L, Chatterjee O, Bose D, Roy A, Chatterjee S. Noncoding RNA as an influential epigenetic modulator with promising roles in cancer therapeutics. *Drug Discov Today.* 2023;28(9):103690. doi:10.1016/j.drudis.2023.103690
60. Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, Calin GA. Non-coding RNAs in disease: from mechanisms to therapeutics. *Nat Rev Genet.* 2024;25(3):211-232. doi:10.1038/s41576-023-00662-1
61. Yan H, Bu P. Non-coding RNA in cancer. *Essays Biochem.* 2021;65(4):625-639. doi:10.1042/ebc20200032
62. Chai P, Jia R, Li Y, et al. Regulation of epigenetic homeostasis in uveal melanoma and retinoblastoma. *Prog Retin Eye Res.* 2022;89:101030. doi:10.1016/j.preteyeres.2021.101030
63. Liu CX, Chen LL. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications. *Cell.* 2022;185(13):2390. doi:10.1016/j.cell.2022.06.001

64. Patop IL, Wüst S, Kadener S. Past, present, and future of circRNAs. *Embo J*. 2019;38(16):e100836. doi:10.15252/embj.2018100836
65. Kristensen LS, Jakobsen T, Hager H, Kjems J. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(3):188-206. doi:10.1038/s41571-021-00585-y
66. Lyu J, Wang Y, Zheng Q, et al. Reduction of circular RNA expression associated with human retinoblastoma. *Exp Eye Res*. 2019;184:278-285. doi:10.1016/j.exer.2019.03.017
67. Lee C, Chang JH, Lee HS, Cho Y. Structural basis for the recognition of the E2F transactivation domain by the retinoblastoma tumor suppressor. *Genes Dev*. 2002;16(24):3199-3212. doi:10.1101/gad.1046102
68. Zhao W, Wang S, Qin T, Wang W. Circular RNA (circ-0075804) promotes the proliferation of retinoblastoma via combining heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (HNRNP K) to improve the stability of E2F transcription factor 3 E2F3. *J Cell Biochem*. 2020;121(7):3516-3525. doi:10.1002/jcb.29631
69. Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function. *J Cell Biol*. 2021;220(2):e202009045. doi:10.1083/jcb.202009045
70. McCabe EM, Rasmussen TP. lncRNA involvement in cancer stem cell function and epithelial-mesenchymal transitions. *Semin Cancer Biol*. 2021;75:38-48. doi:10.1016/j.semcancer.2020.12.012
71. Rajasekaran S, Nagarajha Selvan LD, Dotts K, et al. Non-coding and coding transcriptional profiles are significantly altered in pediatric retinoblastoma tumors. *Front Oncol*. 2019;9:221. doi:10.3389/fonc.2019.00221
72. Ni H, Chai P, Yu J, et al. lncRNA CANT1 suppresses retinoblastoma progression by repelling histone methyltransferase in PI3K γ promoter. *Cell Death Dis*. May 4 2020;11(5):306. doi:10.1038/s41419-020-2524-y
73. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-based diagnosis and therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7167. doi:10.3390/ijms23137167
74. Newman MA, Hammond SM. Emerging paradigms of regulated microRNA processing. *Genes Dev*. 2010;24(11):1086-1092. doi:10.1101/gad.1919710
75. Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the microprocessor complex. *Nature*. 2004;432(7014):231-235. doi:10.1038/nature03049
76. Wei X, Ke H, Wen A, Gao B, Shi J, Feng Y. Structural basis of microRNA processing by Dicer-like 1. *Nat Plants*. 2021;7(10):1389-1396. doi:10.1038/s41477-021-01000-1
77. Erturk E, Enes Onur O, Akgun O, Tuna G, Yildiz Y, Ari F. Mitochondrial miRNAs (MitomiRs): their potential roles in breast and other cancers. *Mitochondrion*. 2022;66:74-81. doi:10.1016/j.mito.2022.08.002
78. Babiarz JE, Ruby JG, Wang Y, Bartel DP, Blelloch R. Mouse ES cells express endogenous shRNAs, siRNAs, and other microprocessor-independent, dicer-dependent small RNAs. *Genes Dev*. 2008;22(20):2773-2785. doi:10.1101/gad.1705308
79. Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2016;1:15004. doi:10.1038/sigtrans.2015.4
80. Li J, Liu X, Wang W, Li C. miR-133a-3p promotes apoptosis and induces cell cycle arrest by targeting CREB1 in retinoblastoma. *Arch Med Sci*. 2020;16(4):941-956. doi:10.5114/aoms.2019.86901
81. Song Z, Wang H, Zong F, Zhu C, Tao Y. MicroRNA-506 regulates apoptosis in retinoblastoma cells by targeting sirtuin 1. *Cancer Manag Res*. 2019;11:8419-8429. doi:10.2147/cmar.S211122
82. Liao Y, Yin X, Deng Y, Peng X. MiR-140-5p suppresses retinoblastoma cell growth via inhibiting c-Met/AKT/mTOR pathway. *Biosci Rep*. Dec 21 2018;38(6)doi:10.1042/bsr20180776
83. Xu F, Liu G, Wang L, Wang X, Jin X, Bo W. miR-494 promotes progression of retinoblastoma via PTEN through PI3K/AKT signaling pathway. *Oncol Lett*. 2020;20(2):1952-1960. doi:10.3892/ol.2020.11749
84. Liu S, Wen C. miR-141-3p promotes retinoblastoma progression via inhibiting sushi domain-containing protein 2. *Bioengineered*. 2022;13(3):7410-7424. doi:10.1080/21655979.2022.2048770
85. Bai S, Tian B, Li A, Yao Q, Zhang G, Li F. MicroRNA-125b promotes tumor growth and suppresses apoptosis by targeting DRAM2 in retinoblastoma. *Eye (Lond)*. 2016;30(12):1630-1638. doi:10.1038/eye.2016.189
86. Ouyang M, Liu G, Xiong C, Rao J. microRNA-181a-5p impedes the proliferation, migration, and invasion of retinoblastoma cells by targeting the NRAS proto-oncogene. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100026. doi:10.1016/j.clinsp.2022.100026
87. Li K, Han F, Wu Y, Wang X. miR-340 Promotes retinoblastoma cell proliferation, migration and invasion through targeting WIF1. *Onco Targets Ther*. 2021;14:3635-3648. doi:10.2147/ott.S302800
88. Li C, Niu Y, Wang C, Jia T, Ren Q, Xu J. MicroRNA-532 inhibits cell growth and metastasis in retinoblastoma by targeting MDM4. 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-25023/v1
89. Cheng Y, Liu W. MicroRNA-503 serves an oncogenic role in retinoblastoma progression by directly targeting PTPN12. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):2285-2292. doi:10.3892/etm.2019.7795
90. Zhou P, Li X. Serum miR-338-5p has potential for use as a tumor marker for retinoblastoma. *Oncol Lett*. 2019;18(1):307-313. doi:10.3892/ol.2019.10331
91. Li XH, Shi AJ, Li J, Yuan HF. Plasma miR-6089 as potential diagnostic biomarker for retinoblastoma. *Int Ophthalmol*. 2021;41(7):2505-2512. doi:10.1007/s10792-021-01808-y
92. Galardi A, Stathopoulos C, Colletti M, et al. Proteomics of aqueous humor as a source of disease biomarkers in retinoblastoma. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13458. doi:10.3390/ijms232113458
93. Mandel P, Metais P. Nuclear acids in human blood plasma. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1948;142(3-4):241-243.
94. Aucamp J, Bronkhorst AJ, Badenhorst CPS, Pretorius PJ. The diverse origins of circulating cell-free DNA in the human body: a critical re-evaluation of the literature. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2018;93(3):1649-1683. doi:10.1111/brv.12413
95. Tan EM, Schur PH, Carr RI, Kunkel HG. Deoxybonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1966;45(11):1732-1740. doi:10.1172/jci105479
96. Koffler D, Agnello V, Winchester R, Kunkel HG. The occurrence of single-stranded DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus and other diseases. *J Clin Invest*. 1973;52(1):198-204. doi:10.1172/jci107165
97. Stroun M, Anker P, Maurice P, Lyautey J, Lederrey C, Beljanski M. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology*. 1989;46(5):318-322. doi:10.1159/000226740
98. Otandault A, Anker P, Al Amir Dache Z, et al. Recent advances in circulating nucleic acids in oncology. *Ann Oncol*. 2019;30(3):374-384. doi:10.1093/annonc/mdz031
99. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif*. 2019;17:100087. doi:10.1016/j.bdq.2019.100087
100. Lo YM, Tein MS, Lau TK, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet*. 1998;62(4):768-775. doi:10.1086/301800
101. Hou Y, Yang J, Qi Y, et al. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction: statistical analysis of 13,661 maternal plasmas for non-invasive prenatal screening. *Hum Genomics*. 2019;13(1):62. doi:10.1186/s40246-019-0244-0
102. Yu SC, Lee SW, Jiang P, et al. High-resolution profiling of fetal DNA clearance from maternal plasma by massively parallel sequencing. *Clin Chem*. 2013;59(8):1228-1237. doi:10.1373/clinchem.2013.203679

103. Daley R, Hill M, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis: progress and potential. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(5): F426-F430. doi:10.1136/archdischild-2013-304828
104. Allen S, Young E, Bowns B. Noninvasive prenatal diagnosis for single gene disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(2):73-79. doi: 10.1097/gco.0000000000000347
105. Gerrish A, Bowns B, Mashayamombe-Wolfgarten C, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of retinoblastoma inheritance by combined targeted sequencing strategies. *J Clin Med.* 2020;9(11):3517. doi:10.3390/jcm9113517
106. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(8):1078-1083. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-301450
107. Francis JH, Abramson DH, Ji X, et al. Risk of extraocular extension in eyes with retinoblastoma receiving intravitreal chemotherapy. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(12):1426-1429. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.4600
108. Ghiam BK, Xu L, Berry JL. Aqueous humor markers in retinoblastoma, a review. *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8(2):13. doi:10.1167/tvst.8.2.13
109. Dunmire JJ, Lagouros E, Bouhenni RA, Jones M, Edward DP. MicroRNA in aqueous humor from patients with cataract. *Exp Eye Res.* 2013;108:68-71. doi:10.1016/j.exer.2012.10.016
110. Tanaka Y, Tsuda S, Kunikata H, et al. Profiles of extracellular miRNAs in the aqueous humor of glaucoma patients assessed with a microarray system. *Sci Rep.* 2014;4:5089. doi:10.1038/srep05089
111. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J.* 2010;4:52-59. doi:10.2174/1874364101004010052
112. Berry JL, Xu L, Murphree AL, et al. Potential of aqueous humor as a surrogate tumor biopsy for retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(11):1221-1230. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.4097
113. Gerrish A, Stone E, Clokie S, et al. Non-invasive diagnosis of retinoblastoma using cell-free DNA from aqueous humour. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(5):721-724. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313005
114. Moulere F, Rosenfeld N. Circulating tumor-derived DNA is shorter than somatic DNA in plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(11): 3178-3179. doi:10.1073/pnas.1501321112
115. Jiang P, Lo YMD. The long and short of circulating cell-free DNA and the ins and outs of molecular diagnostics. *Trends Genet.* 2016;32(6): 360-371. doi:10.1016/j.tig.2016.03.009
116. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, et al. Conservative management of retinoblastoma: challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. "Alive, with good vision and no comorbidity". *Prog Retin Eye Res.* 2019;73:100764. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.05.005
117. Schaiquevich P, Francis JH, Cancela MB, Carcaboso AM, Chantada GL, Abramson DH. Treatment of retinoblastoma: what is the latest and what is the future. *Front Oncol.* 2022;12:822330. doi:10.3389/fonc.2022.822330
118. Dunkel IJ, Piao J, Chantada GL, et al. Intensive multimodality therapy for extraocular retinoblastoma: a children's oncology group trial (ARET0321). *J Clin Oncol.* 2022;40(33):3839-3847. doi:10.1200/jco.21.02337
119. Rizzuti AE, Dunkel IJ, Abramson DH. The adverse events of chemotherapy for retinoblastoma: what are they? Do we know? *Arch Ophthalmol.* 2008;126(6):862-865. doi:10.1001/archophth.126.6.862
120. Abramson DH, Francis JH, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Gobin YP. Ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma prevents new intraocular tumors. *Ophthalmology.* 2013;120(3):560-565. doi:10.1016/j.ophtha.2012.08.023
121. Xu XL, Fang Y, Lee TC, et al. Retinoblastoma has properties of a cone precursor tumor and depends upon cone-specific MDM2 signaling. *Cell.* 2009;137(6):1018-1031. doi:10.1016/j.cell.2009.03.051
122. Xu XL, Singh HP, Wang L, et al. Rb suppresses human cone-precursor-derived retinoblastoma tumours. *Nature.* 2014;514(7522):385-388. doi:10.1038/nature13813
123. Shayler DWH, Stachelek K, Cambier L, et al. Identification and characterization of early human photoreceptor states and cell-state-specific retinoblastoma-related features. *bioRxiv.* 2025;13:RP101918. doi:10.1101/2023.02.28.530247
124. Elison JR, Cobrinik D, Claros N, Abramson DH, Lee TC. Small molecule inhibition of HDM2 leads to p53-mediated cell death in retinoblastoma cells. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(9):1269-1275. doi:10.1001/archophth.124.9.1269
125. Gong X, Du J, Parsons SH, et al. Aurora A Kinase inhibition is synthetic lethal with loss of the Rb1 tumor suppressor gene. *Cancer Discov.* 2019;9(2):248-263. doi:10.1158/2159-8290.Cd-18-0469
126. Yang W, Jiang XX, Zhao XY, Mao PA. Treatment of RB-deficient retinoblastoma with Aurora-A kinase inhibitor. *Kaohsiung J Med Sci.* 2022;38(3):244-252. doi:10.1002/kjm2.12469
127. Aubry A, Yu T, Bremner R. Preclinical studies reveal MLN4924 is a promising new retinoblastoma therapy. *Cell Death Discov.* 2020;6:2. doi:10.1038/s41420-020-0237-8
128. Aubry A, Pearson JD, Huang K, et al. Functional genomics identifies new synergistic therapies for retinoblastoma. *Oncogene.* 2020;39(31):5338-5357. doi:10.1038/s41388-020-1372-7
129. Cobrinik D. Retinoblastoma origins and destinations. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1408-1419. doi:10.1056/NEJMr1803083
130. Field MG, Kuznetsoff JN, Zhang MG, et al. Rb1 loss triggers dependence on ESRG in retinoblastoma. *Sci Adv.* 2022;8(33):eabm8466. doi:10.1126/sciadv.abm8466



Uzm. Dr. Mehmet Egemen KARATAŞ

2015 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2020 yılında İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde uzmanlık eğitimi tamamladı. Kasım 2020-Eylül 2022 tarihleri arasında zorunlu hizmetini Osmaniye Devlet Hastanesi'nde tamamladıktan sonra, Eylül 2022-Aralık 2022 tarihlerinde İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde uzman hekim olarak görev yaptı. Ocak 2024-Şubat 2024 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 'ROP tanı ve tedavileri' üzerine gözlemci olarak eğitim aldı. Aralık 2022'den bu yana İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde uzman hekim olarak göreve devam etmektedir. Temel ilgi alanları arasında; tıbbi retina, vitreoretinal cerrahi ve prematüre retinopatisi yer almaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.