

DERLEME

REVIEW

Usher Sendromu: Oküler Genetik Çalışmalar**Usher Syndrome: Ocular Genetic Studies**¹Damla İrem UYGUR / ORCID No: 0009-0006-6980-8085²Sedat ÖZMEN / ORCID No: 0000-0002-6675-7132¹Dr., Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye²Doç. Dr., Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 04/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0521**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Korucuk Kampüsü**Tel./Phone:** +905433046555 **E-posta/E-mail:** damlairemuygur@gmail.com**ÖZ**

Usher sendromu (USH), sensörinöral işitme kaybı, retinitis pigmentosa ve vestibüler disfonksiyon ile karakterize otozomal resesif geçişli bir sendromik silyopatidir. USH; USH1, USH2 ve USH3 olmak üzere üç ayrı klinik formda ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın tahmini prevalansı 100.000'de 3-6 arasında olup, klinik ve genetik olarak heterojendir. 13 genin USH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Retinada, USH protein ağı esas olarak fotoreseptörlerin perisilyer bölgesinde bulunur ve perisilyer yapının korunmasında ve fotoreseptörlerin iç ve dış segmentleri arasındaki moleküllerin taşınmasında önemli bir rol oynar.

Anahtar kelimeler: Usher sendromu, fotoreseptör, retinitis pigmentosa, siliyopati, mutasyon

Abstract

Usher syndrome (USH) is the most common form of syndromic deaf-blindness and is classified as a syndromic ciliopathy. It is characterized by sensorineural hearing loss, retinitis pigmentosa (RP), and, in some cases, vestibular dysfunction. USH is inherited in an autosomal recessive manner and presents in three distinct clinical subtypes: USH type 1 (USH1), type 2 (USH2), and type 3 (USH3). The estimated prevalence of USH ranges between 3 and 6 per 100,000 individuals worldwide. The syndrome is known for its clinical and genetic heterogeneity, with 13 genes currently identified as causative. At the molecular level, USH-related proteins are highly expressed in the periciliary region of retinal photoreceptors. This protein network is essential for maintaining the structural integrity of the photoreceptor cilium and facilitating intracellular transport between the inner and outer segments of photoreceptor cells. Disruption of these processes leads to progressive photoreceptor degeneration and vision loss, hallmark features of retinitis pigmentosa.

Keywords: Usher syndrome, photoreceptor, retinitis pigmentosa, ciliopathy, mutation

Giriş

Usher sendromu (USH), genetik sağlırlığın en sık nedenidir ve otozomal resesif kalıtımla seyrederek. Bu bozukluk, retinitis pigmentosa (RP), sensörinöral işitme kaybı (SNİK) ve bazen

vestibüler disfonksiyon olarak bilinen dejeneratif bir görme kaybı durumunun kombinasyonu ile karakterizedir. USH nadir bir hastalık olarak kabul edilir ve 100.000'de 3-6,2

arasında değişen düşük bir prevalansa sahiptir.¹ Bu hastalık geleneksel olarak başlangıç yaşına, semptomların şiddetine, ilerlemesine ve vestibüler disfonksiyonun varlığına veya yokluğuna bağlı olarak üç farklı alt tipe ayrılır.² USH tip 1 (USH1) en şiddetli alt tiptir ve derin prelingual SNİK, erken başlangıçlı RP ile karakterizedir. USH tip 2 (USH2) en sık görülen alt tiptir ve orta-şiddetli SNİK, yaşamın ikinci on yılında başlangıçlı RP ve normal vestibüler fonksiyon ile kendini gösterir. USH tip 3 (USH3) en nadir görülen formdur ve postlingual progresif SNİK ile karakterizedir. RP'nin başlangıç yaşı değişkendir. Bazı hastalar bu üç alt tipe de uymaz ve atipik USH olarak sınıflandırılır. Üç klinik alt tipten USH2 en yaygın olanıdır ve tüm USH hastalarının %56 ila %67'sini etkilerken, USH1 en şiddetli formdur ve USH vakalarının %33 ila %44'ünü oluşturur.³ Ayrıca, bazı USH hastaları fenotipik değişkenlik gösterir, bu nedenle üç alt tipten herhangi biri altında sınıflandırılmazlar. Bu hastalar atipik USH olarak tanımlanır.⁴

USH'nin Genetiği

USH genetik olarak heterojendir ve RetNet'e dayalı olarak 13 genin USH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. USH1'in hastalığa neden olan genlerin arasında *CDH23*, *CIB2*, *MYO7A*, *PCDH15*, *USH1C* ve *USH1G* bulunur. Bu genler arasında en yaygın olanı *MYO7A*'dır ve *USH1* hastalarının %15 ila %53,2'sini oluşturduğu bildirilmiştir.^{5,6} *USH2A*, *GPR98* ve *DFNB31* mutasyonları USH2 hastalarından sorumludur ve *USH2A* bu alt tip için ana sorumluluğu taşır (USH2 hastalarının %60'ından fazlası).⁷ Tek USH3 geni *CLRN1*'dir.⁸ Son zamanlarda, *ABHD12*, *CEP250* ve *HARS* mutasyonları atipik USH'ye neden olarak tanımlanmıştır.⁷

USH Oküler Genler

MYO7A

49 ekzondan oluşan ve 87 kb'lık bir genomik bölgeyi kapsayan *MYO7A*, USH ile ilişkilendirilen ilk genidir.^{9,10} *MYO7A*, USH1 vakaları arasında en yaygın genidir bu alt tipe dahil edilen vakaların %50'sini oluşturur ve aynı zamanda tüm USH vakalarının en sık mutasyona uğrayan ikinci genidir.^{11,12} *MYO7A*, konvansiyonel olmayan miyozinler olarak adlandırılan aktine bağlanarak hücre içi moleküler taşımayı gerçekleştiren motor proteinler olan miyozin VIIA proteinini kodlar.^{9,10} Miyozin VIIA; retinanın fotoreseptörlerinde, RPE hücrelerinde ve iç kulakta ekspres edilir.¹³⁻¹⁵ Retinada, bu protein opsinin iç segmentlerden dış segmentlere taşınmasından sorumludur oysa kokleada işlevi

stereosilya uç bağlantılarını birbirine bağlar ve bu da silya birliğinin korunmasını sağlar.¹⁶⁻¹⁹

PCDH15

33 ekzon tarafından oluşturulan 980 kb'lık bir genomik bölge içeren *PCDH15* geni hem USH1 hem de sendromik olmayan işitme kaybı ile ilişkilidir.²⁰⁻²² *PCDH15*, kaderin süper ailesine aittir ve alternatif birleştirme ile farklı işlevlere sahip birkaç izoformla sonuçlanan protokaderin proteinini kodlar.^{20,23} Hem iç kulakta hem de fotoreseptörlerde protokaderin 15, neredeyse tüm işlevlerini kaderin 23 ile paylaşır. Fotoreseptörlerin kalikeal yollarının korunmasına ek olarak uç bağlantılarındaki mekanotransdüksiyondaki elastikiyette rol oynadığı öne sürülmüştür.²⁴⁻²⁹

USH1C

USH1C geninin genomik bölgesi 51 kb'ye kadar uzanır 28 ekzon içerir.^{30,31} *USH1C* geni, 899 amino asitten oluşan harmonin proteinini ve tümü protein komplekslerini düzenlemekten ve hem iç kulakta hem de retinada USH1 ve USH2 proteinlerine bağlanmaktan sorumlu PDZ alanlarını içeren çeşitli iskelet proteinlerini kodlar.³¹⁻³³

USH2A

USH2A, USH vakaları arasında en sık görülen mutasyona uğramış genidir ve USH2'den sorumlu olarak tanımlanan ilk genidir.^{34,35} Ayrıca, *USH2A* sendromik olmayan RP vakalarında da rol oynar.^{36,37} En büyük USH genlerinden biri olarak, 800 kb'lık bir genomik diziyi ve 72 ekzonluk bir kodlama bölgesini kapsar. İlk 21 ekzon, 1546 amino asitli hücre dışı izoform a'ya yol açar.^{38,39} Daha uzun izoform (izoform b) ek 51 ekzon içerir ve 5202 amino asit uzunluğunda bir transmembran protein üretir.⁴⁰ Retinada bağlantı silyumu ile fotoreseptörlerin iç segmenti arasındaki zarflama bölgesindeki lokalizasyonu, moleküllerin dış segmente taşınması ve bu hücrelerin zaman içinde korunması ile ilgilidir.⁴¹ Aksine, izoform A, hem stereocilia hem de fotoreseptörlerdeki bazal membranlarla sınırlıdır.⁴²

USH Siliopati midir?

İç kulak ve retina, her ikisi de oldukça özelleşmiş nörosensoryal hücreler olması ve her ikisinin de hareketsiz silyalar ve şerit sinapslar içermesi bakımından yapısal ve işlevsel olarak benzerdir. Bu sinapslar, presinaptik terminallerden sürekli duyu hücrelerinde ihtiyaç duyulan yüksek frekanslı transmisyon için gerekli olan nörotransmitter salınımına izin verir.⁴³ Hem koklear tüy hücresi hem de retinal fotoreseptördeki silyer yapılar sırasıyla 'kinosilyum ve connecting silyum'dur.

USH proteinlerinin kulak ve gözün ortak sinaptik ve perisidal bölgelerine lokalizasyonu ve bir USH protein etkileşimleri ağının tanımlanması, mutant USH genlerinin pleiotropik etkilerini açıklayan bu konularda çalışan bir 'USH protein etkileşimi' modelinin önerilmesine yol açmıştır.⁴⁴⁻⁵¹

Usher Proteininin Retinadaki Fonksiyonu

Fotoreseptör hücresi, fototransdüksiyon yeteneğine sahip oldukça özel bir duyuşal nöronudur. Bağlanan silyum, metabolik olarak aktif iç segmenti ışığa duyarlı dış segmente (aslında kendisi modifiye edilmiş bir silyumdur) birleştirir. Dış segmentte fototransdüksiyon için gerekli moleküler bileşenler iç segmentte sentezlenir ve daha sonra bağlantı silyumundan dış segmente taşınır.^{48,52} USH1 ve USH2 proteinleri, bağlantı silyumunda veya çevresinde lokalize edilmiştir.⁴⁸ Son zamanlarda, transmembran proteinleri usherin ve GPR98'in uzun ektodomainlerinin, fotoreseptör iç segment plazma zarı ile siliyer yüzey arasında uzandığı bulunmuştur.^{48,53} Her iki proteinin de koklear tüy hücrelerindeki bitişik stereokirikler arasındaki ayak bileği bağlantılarına benzer şekilde, bu iki zar arasında fibröz bağlantılar oluşturduğu öne sürülmüştür.

Harmonin hariç her üç USH2 proteini ve USH1 proteini, retinadaki siliyer fotoreseptör yapılarında veya çevresinde lokalize edilmiştir ayrıca testiste koku alma epiteli ve spermatozoa gibi diğer siliyer dokularda bulunur.⁵⁴⁻⁵⁸ USH, primer siliyer diskinezi, hidrosefali ve polikistik karaciğer/böbrek hastalığı gibi daha tanınmış 'siliopatiler' ile ilişkili sistemik özelliklerin çoğundan yoksun olmasına rağmen yine de bir 'retinal siliopati' olarak sınıflandırılmıştır.⁵⁹

Şerit Sinapstaki Usher Proteinleri

Fotoreseptör hücrelerdeki hiperpolarizasyon retinanın dış pleksiform tabakasındaki şerit sinapslarda nörotransmitterlerin azalmasına yol açar. USH proteinlerinin hem şerit sinaps hem de pleksiform tabakalarda yerleşimi ile ilgili çalışmalar vardır.^{60,61} Ancak bazı araştırmacılar da sinapslarda ekspresyon kanıtı bulamamıştır.⁶²

MYO7A, PCDH15, USH2A ve GPR98 mutasyonları taşıyan insanlarda yapılan retinal fonksiyonun in-vivo çalışmaları, bu genler sebebiyle insan vakalarındaki USH'nin ana bozukluğunun daha önce önerildiği gibi birincil retinal pigment epitel ya da sinaptik patogenezi değil birincil fotoreseptör dejenerasyonu olduğunu son zamanlarda göstermiştir.⁶³

Fotoreseptör tabakası kalınlığının korunmuş olmasına rağmen görsel işlevde bozukluk, elektronegatif elektoretinogramlar veya displastik kalınlaşmış retinaların gözlemlenmemesi, sinapsın hastalığın ana yeri olmadığına dair bir argüman sunmaktadır.⁶³ Liu ve arkadaşları,⁶² önemli bir retinal fenotipe sahip olan tek fare modelini rapor ederken, iç retinada, RPE'de veya fotoreseptör sinapslarında yapılan immunohistokimyasal boyamada Usher proteinini ve fotoreseptörlerden ikinci retinal nöronlara hatalı sinaptik iletimi gösteremediler bu da Usher proteinin şerit sinapslarda önemli bir işlevi olmadığına dair bir argüman sunmaktadır.

Gen Mutasyonları

USH genlerinin önemli bir mutasyon heterojenitesine sahip olduğu iyi bilinmektedir çünkü ilgili proteinin farklı moleküler yollar tarafından değiştirildiği doğadaki patojenik varyantlar tanımlanmıştır. Mutasyon heterojenliğinin kendisine ek olarak, protein dizisi boyunca mutasyonların dağılımı ve dolayısıyla belirli bir alan üzerindeki etkisi de her bir mutasyon tipinin işlevsel etkisini açıklamak için dikkate alınmalıdır.

Gen Tedavisi

Genetik materyalin terapötik amaçlarla konak hücreye aktarılması fikri, araştırmacılar tarafından ortaya atılalı neredeyse 50 yıl olmuştur. Gen tedavisi, klinik uygulamaya ulaşana kadar birçok engeli aşmak zorunda kalmış ve hâlâ çözülmesi gereken birçok zorlukla karşı karşıyadır.

Kalıtsal göz hastalıklarının tedavisi açısından, göz; bağışıklık sistemi açısından ayrıcalıklı bir yapıya sahip olması, kolay erişilebilirliği ve bölgesel sınırlılığı sayesinde verilen ilacın yayılımının kontrol altında tutulabilmesi gibi avantajlar sunar. Bu bağlamda, adeno-ilişkili virüsler (AAV) kullanılarak yapılan viral gen tedavisi, retina hücrelerini dönüştürme açısından bugüne kadar en güvenli ve etkili yöntem olarak öne çıkmıştır.⁶⁴

Fotoreseptör hücrelerine yönelik kapasiteleri artırılmış bazı mühendislik ürünü AAV'lerin transdüksiyon verimliliği iyi belgelenmiş olsa da, AAV'lerin taşıma kapasitesi hâlâ 4,7 kb ile sınırlıdır. Bu nedenle, tek bir AAV parçasığı USH2A geninin 15,6 kb'lık tam kodlayıcı dizisini taşıyamamaktadır. Bu sınırlamayı aşmak için çeşitli stratejiler geliştirilmiş ve optimize edilmiştir.^{65,66}

USH2A geninin tam uzunlukta kodlayıcı dizisini taşımak için daha büyük kapasiteli viral vektörlere

ihtiyaç duyulmaktadır. Lentiviral vektörler, gen tedavisi alanında kullanılmıştır. Örneğin, rekombinant EIAV-tabanlı lentiviral vektör olan UshStat, USH1B (MYO7A) mutasyonu taşıyan hastalar için yapılan klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Ancak lentiviral vektörler yalnızca 9 kb'ye kadar gen taşıyabilmekte olup, USH2A'nın tamamını taşıyamamaktadır.⁶⁷

Alternatif olarak, adenoviral vektörler 8-36 kb arasında taşıma kapasitesine sahiptir ve USH2A cDNA'sının tamamını taşıyabilir, bu yönüyle gen yerine koyma (gene replacement) için ideal bir aday olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, bu vektörler fare ve insan retina hücrelerini verimli şekilde dönüştürebilmektedir. Örneğin, Helper-dependent Adenovirus 5 bu amaçla kullanılmıştır. Ancak adenoviral vektörler, retina dokusunda hasara yol açabilecek zararlı inflamatuvar yanıtlar oluşturma eğilimindedir. Bu nedenle, doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarını engelleyecek stratejilerin geliştirilmesi, bu vektörlerin göz gen tedavisinde klinik uygulamaya geçmesini kolaylaştıracaktır.^{68,69}

Sonuç

Usher sendromu, klinik ve genetik olarak heterojen bir genetik bozukluktur. Son çalışmalar, silialar ve fotoreseptörlerdeki USH proteinlerinin etkileşimini içeren bu bozukluğun patogenezi aydınlatmaya yardımcı olmuştur. Mutasyon heterojenliği, özellikle tam genotipe erişilemediğinde, protein ve mutasyon doğasının fenotip ile nasıl ilişkili olduğunu anlamak için bir zorluk olmaya devam etmektedir. Genotip-fenotip korelasyonu kurmak, kalıtsal retina distrofileri için zorlu bir görevdir. İlgili genlerin sayısının yüksek olması ve bu genlerin bazılarının büyük olması, büyük hasta kohortlarının mutasyonel taramasını engellemiş ve böylece bu istatistiksel ilişkilerin belirlenmesini engellemiştir. USH patolojisinin altında yatan mekanizmaları araştırmaya devam etmek, kapsamlı genetik tanımlar yapmak ve gelecekteki tedavilerin etkinliğini geliştirmek ve belirlemek için vazgeçilmez olacak genotip-fenotip korelasyonları kurmak önemlidir.

Kaynaklar

1. Millán JM, Aller E, Jaijo T, Blanco-Kelly F, Gimenez-Pardo A, Ayuso C. An update on the genetics of Usher syndrome. *J Ophthalmol*. 2011;2011:1-8. doi:10.1155/2011/417217
2. Davenport SLH, Omenn GS. The Heterogeneity of Usher Syndrome; Proceedings of the 5th International Conference of Birth Defects; Montreal, QC, Canada. 21-27 August 1977.

3. Petit C. Usher syndrome: from genetics to pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:271-297. doi:10.1146/annurev.genom.2.1.271
4. Cohen M, Bitner-Glindzicz M, Luxon L. The changing face of Usher syndrome: clinical implications. *Int J Audiol*. 2007;46(2):82-93. doi:10.1080/14992020600975279
5. Le Quesne Stabej P, Saihan Z, Rangesh N, et al. Comprehensive sequence analysis of nine Usher syndrome genes in the UK National Collaborative Usher Study. *J Med Genet*. 2012;49(1):27-36. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100468
6. Ouyang XM, Yan D, Du LL, et al. Characterization of Usher syndrome type I gene mutations in an Usher syndrome patient population. *Hum Genet*. 2005;116(4):292-299. doi:10.1007/s00439-004-1227-2
7. Bonnet C, Riahi Z, Chantot-Bastaraud S, et al. An innovative strategy for the molecular diagnosis of Usher syndrome identifies causal biallelic mutations in 93% of European patients. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(12):1730-1738. doi:10.1038/ejhg.2016.99
8. Yan D, Liu XZ. Genetics and pathological mechanisms of Usher syndrome. *J Hum Genet*. 2010;55(6):327-335. doi:10.1038/jhg.2010.29
9. Kimberling WJ, Möller CG, Davenport S, et al. Linkage of Usher syndrome type I gene (USH1B) to the long arm of chromosome 11. *Genomics*. 1992;14(4):988-994. doi:10.1016/s0888-7543(05)80121-1
10. Weil D, Blanchard S, Kaplan J, et al. Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature*. 1995;374(6517):60-61. doi:10.1038/374060a0
11. Jaijo T, Aller E, Beneyto M, et al. MYO7A mutation screening in Usher syndrome type I patients from diverse origins. *J Med Genet*. 2007;44(3):e71. doi:10.1136/jmg.2006.045377
12. Jouret G, Poirsier C, Spodenkiewicz M, et al. Genetics of Usher syndrome: new insights from a meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2019;40(1):121-129. doi:10.1097/MAO.0000000000002054
13. Liu X, Udovichenko IP, Brown SD, Steel KP, Williams DS. Myosin VIIa participates in opsin transport through the photoreceptor cilium. *J Neurosci*. 1999;19(15):6267-6274. doi:10.1523/JNEUROSCI.19-15-06267.1999
14. Wolfrum U, Schmitt A. Rhodopsin transport in the membrane of the connecting cilium of mammalian photoreceptor cells. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2000;46(2):95-107. doi:10.1002/1097-0169(200006)46:2<95::AID-CM2>3.0.CO;2-Q
15. El-Amraoui A, Schonn JS, Küssel-Andermann P, et al. MyRIP, a novel Rab effector, enables myosin VIIa recruitment to retinal melanosomes. *EMBO Rep*. 2002;3(5):463-470. doi:10.1093/embo-reports/kvf090
16. Gibbs D, Kitamoto J, Williams DS. Abnormal phagocytosis by retinal pigmented epithelium that lacks myosin VIIa, the Usher syndrome 1B protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(11):6481-6486. doi:10.1073/pnas.1130432100
17. Boëda B, El-Amraoui A, Bahloul A, et al. Myosin VIIa, harmonin and cadherin 23, three Usher I gene products that cooperate to shape the sensory hair cell bundle. *EMBO J*. 2002;21(24):6689-6699. doi:10.1093/emboj/cdf689
18. Grati M, Kachar B. Myosin VIIa and sans localization at stereocilia upper tip-link density implicates these Usher syndrome proteins in mechanotransduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(28):11476-11481. doi:10.1073/pnas.1104161108
19. Kros CJ, Marcotti W, van Netten SM, et al. Reduced climbing and increased slipping adaptation in cochlear hair cells of mice with Myo7a mutations. *Nat Neurosci*. 2002;5(1):41-47. doi:10.1038/nn784
20. Ahmed ZM, Riazuddin S, Bernstein SL, et al. Mutations of the protocadherin gene PCDH15 cause Usher syndrome type 1F. *Am J Hum Genet*. 2001;69(1):25-34. doi:10.1086/321277

21. Ahmed ZM, Goodyear R, Riazuddin S, et al. The tip-link antigen, a protein associated with the transduction complex of sensory hair cells, is protocadherin-15. *J Neurosci.* 2006;26(26):7022-7034. doi:10.1523/JNEUROSCI.1163-06.2006
22. Ahmed ZM, Riazuddin S, Aye S, et al. Gene structure and mutant alleles of PCDH15: nonsyndromic deafness DFNB23 and type 1 Usher syndrome. *Hum Genet.* 2008;124(3):215-223. doi:10.1007/s00439-008-0543-3
23. Alagramam KN, Yuan H, Kuehn MH, et al. Mutations in the novel protocadherin PCDH15 cause Usher syndrome type 1F. *Hum Mol Genet.* 2001;10(16):1709-1718. doi:10.1093/hmg/10.16.1709
24. Schietroma C, Parain K, Estivalet A, et al. Usher syndrome type 1-associated cadherins shape the photoreceptor outer segment. *J Cell Biol.* 2017;216(6):1849-1864. doi:10.1083/jcb.201612030
25. Kazmierczak P, Sakaguchi H, Tokita J, et al. Cadherin 23 and protocadherin 15 interact to form tip-link filaments in sensory hair cells. *Nature.* 2007;449(7158):87-91. doi:10.1038/nature06091
26. McGrath J, Roy P, Perrin BJ. Stereocilia morphogenesis and maintenance through regulation of actin stability. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;65:88-95. doi:10.1016/j.semcdb.2016.08.017
27. Araya-Secchi R, Neel BL, Sotomayor M. An elastic element in the protocadherin-15 tip link of the inner ear. *Nat Commun.* 2016;7:13458. doi:10.1038/ncomms13458
28. Bartsch TF, Hengel FE, Oswald A, et al. Elasticity of individual protocadherin 15 molecules implicates tip links as the gating springs for hearing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(22):11048-11056. doi:10.1073/pnas.1902163116
29. Powers RE, Gaudet R, Sotomayor M. A partial calcium-free linker confers flexibility to inner-ear protocadherin-15. *Structure.* 2017;25(3):482-495. doi:10.1016/j.str.2017.01.014
30. Bitner-Glindzicz M, Lindley KJ, Rutland P, et al. A recessive contiguous gene deletion causing infantile hyperinsulinism, enteropathy and deafness identifies the Usher type 1C gene. *Nat Genet.* 2000;26(1):56-60. doi:10.1038/79178
31. Verpy E, Leibovici M, Zwaenepoel I, et al. A defect in harmonin, a PDZ domain-containing protein expressed in the inner ear sensory hair cells, underlies Usher syndrome type 1C. *Nat Genet.* 2000;26(1):51-55. doi:10.1038/79171
32. Sheng M, Sala C. PDZ domains and the organization of supramolecular complexes. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:1-29. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.1
33. Reiners J, Nagel-Wolfrum U, Jürgens K, Märker T, Wolfrum U. Molecular basis of human Usher syndrome: deciphering the meshes of the Usher protein network provides insights into the pathomechanisms of the Usher disease. *Exp Eye Res.* 2006;83(1):97-119. doi:10.1016/j.exer.2005.11.010
34. Kimberling WJ, Weston MD, Möller C, et al. Localization of Usher syndrome type II to chromosome 1q. *Genomics.* 1990;7(2):245-249. doi:10.1016/0888-7543(90)90546-7
35. Kimberling WJ, Weston MD, Möller C, et al. Gene mapping of Usher syndrome type IIa: localization of the gene to a 2.1-cM segment on chromosome 1q41. *Am J Hum Genet.* 1995;56(1):216-223.
36. McGee TL, Seyedahmadi BJ, Sweeney MO, Dryja TP, Berson EL. Novel mutations in the long isoform of the USH2A gene in patients with Usher syndrome type II or non-syndromic retinitis pigmentosa. *J Med Genet.* 2010;47(7):499-506. doi:10.1136/jmg.2009.075143
37. Rivolta C, Sweklo EA, Berson EL, Dryja TP. Missense mutation in the USH2A gene: association with recessive retinitis pigmentosa without hearing loss. *Am J Hum Genet.* 2000;66(6):1975-1978. doi:10.1086/302926
38. Eudy JD, Weston MD, Yao S, et al. Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type IIa. *Science.* 1998;280(5370):1753-1757. doi:10.1126/science.280.5370.1753
39. Weston MD, Eudy JD, Fujita S, et al. Genomic structure and identification of novel mutations in usherin, the gene responsible for Usher syndrome type IIa. *Am J Hum Genet.* 2000;66(4):1199-1210. doi:10.1086/302855
40. van Wijk E, Pennings RJ, te Brinke H, et al. Identification of 51 novel exons of the Usher syndrome type 2A (USH2A) gene that encode multiple conserved functional domains and that are mutated in patients with Usher syndrome type II. *Am J Hum Genet.* 2004;74(4):738-744. doi:10.1086/383096
41. Liu X, Bulgakov OV, Darrow KN, et al. Usherin is required for maintenance of retinal photoreceptors and normal development of cochlear hair cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(11):4413-4418. doi:10.1073/pnas.0610950104
42. Bhattacharya G, Miller C, Kimberling WJ, Jablonski MM, Cosgrove D. Localization and expression of usherin: a novel basement membrane protein defective in people with Usher's syndrome type IIa. *Hear Res.* 2002;163(1-2):1-11. doi:10.1016/s0378-5955(01)00344-6
43. Fernández-Alfonso T, Ryan TA. The efficiency of the synaptic vesicle cycle at central nervous system synapses. *Trends Cell Biol.* 2006;16(8):413-420. doi:10.1016/j.tcb.2006.06.007
44. Weil D, El-Amraoui A, Masmoudi S, et al. Usher syndrome type I G (USH1G) is caused by mutations in the gene encoding SANS, a protein that associates with the USH1C protein, harmonin. *Hum Mol Genet.* 2003;12(5):463-471. doi:10.1093/hmg/ddg051
45. van Wijk E, van der Zwaag B, Peters T, et al. The DFNB31 gene product whirlin connects to the Usher protein network in the cochlea and retina by direct association with USH2A and VLGR1. *Hum Mol Genet.* 2006;15(5):751-765. doi:10.1093/hmg/ddi490
46. Adato A, Michel V, Kikkawa Y, et al. Interactions in the network of Usher syndrome type 1 proteins. *Hum Mol Genet.* 2005;14(3):347-356. doi:10.1093/hmg/ddi031
47. Reiners J, van Wijk E, Märker T, et al. Scaffold protein harmonin (USH1C) provides molecular links between Usher syndrome type 1 and type 2. *Hum Mol Genet.* 2005;14(24):3933-3943. doi:10.1093/hmg/ddi417
48. Maerker T, van Wijk E, Overlack N, et al. A novel Usher protein network at the periciliary reloading point between molecular transport machineries in vertebrate photoreceptor cells. *Hum Mol Genet.* 2008;17(1):71-86. doi:10.1093/hmg/ddm285
49. Boëda B, El-Amraoui A, Bahloul A, et al. Myosin VIIa, harmonin and cadherin 23, three Usher I gene products that cooperate to shape the sensory hair cell bundle. *EMBO J.* 2002;21(24):6689-6699. doi:10.1093/emboj/cdf689
50. Senften M, Schwander M, Kazmierczak P, et al. Physical and functional interaction between protocadherin 15 and myosin VIIa in mechanosensory hair cells. *J Neurosci.* 2006;26(7):2060-2071. doi:10.1523/JNEUROSCI.4251-05.2006
51. Reiners J, Reidel B, El-Amraoui A, et al. Differential distribution of harmonin isoforms and their possible role in Usher-I protein complexes in mammalian photoreceptor cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(11):5006-5015. doi:10.1167/iovs.03-0483
52. Wolfrum U, Schmitt A. Rhodopsin transport in the membrane of the connecting cilium of mammalian photoreceptor cells. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2000;46(2):95-107. doi:10.1002/1097-0169(200006)46:2<95::AID-CM2>3.0.CO;2-Q
53. Liu X, Bulgakov OV, Darrow KN, et al. Usherin is required for maintenance of retinal photoreceptors and normal development of cochlear hair cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(11):4413-4418. doi:10.1073/pnas.0610950104
54. Adato A, Vreugde S, Joensuu T, et al. USH3A transcripts encode

- clarin-1, a four-transmembrane-domain protein with a possible role in sensory synapses. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(6):339-350. doi:10.1038/sj.ejhg.5200831
55. Reiners J, Nagel-Wolfrum K, Jürgens K, Märker T, Wolfrum U. Molecular basis of human Usher syndrome: deciphering the meshes of the Usher protein network provides insights into the pathomechanisms of the Usher disease. *Exp Eye Res.* 2006;83(1):97-119. doi:10.1016/j.exer.2005.11.010
56. Hunter DG, Fishman GA, Mehta RS, Kretzer FL. Abnormal sperm and photoreceptor axonemes in Usher's syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(3):385-389. doi:10.1001/archoph.1986.01050150085033
57. Wolfrum U, Liu X, Schmitt A, Udovichenko IP, Williams DS. Myosin VIIa as a common component of cilia and microvilli. *Cell Motil Cytoskeleton.* 1998;40(3):261-271. doi:10.1002/(SICI)1097-0169(1998)40:3<261::AID-CM5>3.0.CO;2-G
58. Barrong SD, Chaitin MH, Fliesler SJ, Possin DE, Jacobson SG, Milam AH. Ultrastructure of connecting cilia in different forms of retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(5):706-710. doi:10.1001/archoph.1992.01080170128040
59. Adams NA, Awadein A, Toma HS. Theretinalciliopathies. *Ophthalmic Genet.* 2007;28(3):113-125. doi:10.1080/13816810701537424
60. Reiners J, Märker T, Jürgens K, Reidel B, Wolfrum U. Photoreceptor expression of the Usher syndrome type 1 protein protocadherin 15 (USH1F) and its interaction with the scaffold protein harmonin (USH1C). *Mol Vis.* 2005;11:347-355.
61. Reiners J, Wolfrum U. Molecular analysis of the supramolecular usher protein complex in the retina. Harmonin as the key protein of the Usher syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2006;572:349-353. doi:10.1007/0-387-32442-9_49
62. Williams DS. Usher syndrome: animal models, retinal function of Usher proteins, and prospects for gene therapy. *Vision Res.* 2008;48(3):433-441. doi:10.1016/j.visres.2007.08.015
63. Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Usher syndromes due to MYO7A, PCDH15, USH2A or GPR98 mutations share retinal disease mechanism. *Hum Mol Genet.* 2008;17(15):2405-2415. doi:10.1093/hmg/ddn140
64. Ramlogan-Steel CA, Murali A, Andrzejewski S, Dhungel B, Steel JC, Layton CJ. İnsanlarda genetik ve edinilmiş oftalmik hastalıkların tedavisinde gen tedavisi ve adeno-ilişkili virüs: denemeler, gelecekteki yönler ve güvenlik hususları. *Klin Uzm Oftalmol.* 2019;47(4):521-536. doi:10.1111/ceo.13416
65. Maddalena A, Tornabene P, Tiberi P, et al. Triple vectors expand AAV transfer capacity in the retina. *Mol Ther.* 2018;26(2):524-541. doi:10.1016/j.ymthe.2017.11.019
66. Trapani I, Colella P, Sommella A, et al. Büyük genlerin çift AAV vektörleri ile retinaya etkili bir şekilde verilmesi. *EMBO Mol Med.* 2014;6(2):194-211. doi:10.1002/emmm.201302948
67. Lee CS, Piskopos ES, Zhang R, et al. Adenovirüs aracılı gen iletimi: kişiselleştirilmiş tıbbın yeni çağında gen ve hücre bazlı tedaviler için potansiyel uygulamalar. *Genler Dis.* 2017;4:43-63. doi:10.1016/J.GENDIS.2017.04.001
68. Han IC, Burnight E, Ulferts MJ, et al. Helper-dependent adenovirus transduces the human and rat retina but elicits an inflammatory reaction when delivered subretinally in rats. *Human Gene Ther.* 30(11):1371-1384. doi:10.1089/hum.2019.159. 2019
69. Puppo A, Cesi G, Marrocco E, et al. Retinal transduction profiles by high-capacity viral vectors. *Gene Ther.* 2014;21(10):855-865. doi:10.1038/gt.2014.57



Dr. Damla İrem UYGUR

1997 yılında Eskişehir'de doğdum. İlk ve ortaöğretimi burada tamamladım ardından Kütahya Nafi Güral Fen Lisesi'ni birincilikle bitirdim. Üniversiteyi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tamamlayarak Erzurum Oltu Devlet Hastanesi acil servise pratisyen hekim olarak atandım. 5 ay zorunlu görevin ardından Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz hastalıkları bölümünü kazanarak ağustos 2022 de göreve başladım. Halen burada çalışmaktayım.