

DERLEME

REVIEW

Jüvenil X'e Bağlı Retinoskizis; Oküler Genetik Çalışmalar**Juvenile X-Linked Retinoschisis: Ocular Genetic Studies**¹Abdullah BEYOĞLU / ORCID No: 0000-0003-1948-7755²Abdullah ERDEM / ORCID No: 0009-0003-6253-7049³Şule ACAR DUYAN / ORCID No: 0000-0002-9319-0477¹Doç. Dr., Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye²Arş. Gör., Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye³Dr. Öğr. Üyesi, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 11/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14/09/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0532**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, E blok 2. Kat, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Selçuklu, Konya, Türkiye, 42130**Tel./Phone:** +905309604594 **E-posta/E-mail:** drabeyoglu@gmail.com**ÖZ**

Jüvenil X' e bağlı retinoskizis (JXBR, OMIM 312700) çocukluk döneminden itibaren ağır görme kayıplarına sebep olan, X'e bağlı kalıtım gösteren ve daha çok erkekleri etkileyen kalıtsal bir retina hastalığıdır. Spesifik muayene ve görüntüleme bulguları ile ve genetik analizlerle tanısı konmaktadır. Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte belli oranlarda fayda sağlayan medikal ve cerrahi yöntemler tedavide kullanılmaktadır. Hastalığın kesin tedavisinin olmaması gen tedavisi arayışlarını başlatmıştır. Günümüzde kabul görmüş bir gen terapisi mevcut değildir ancak çok sayıda klinik araştırma devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Gen terapisi, RS1, X'e bağlı retinoskizis

Abstract

Juvenile X-linked retinoschisis (JXLR, OMIM 312700) is an inherited retinal disorder characterized by X-linked inheritance, primarily affecting males and leading to severe vision loss starting in childhood. The diagnosis is established through characteristic clinical findings, imaging features, and genetic analysis. Although there is no definitive cure, both medical and surgical treatment options are used with varying degrees of benefit. The lack of a curative treatment has prompted the exploration of gene therapy. Currently, there is no approved gene therapy available, but numerous clinical trials are ongoing.

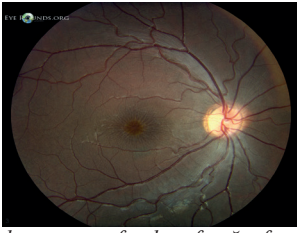
Keywords: Gene therapy, RS1, X-linked retinoschisis

Giriş

JXBR, X kromozomunun kısa kolu üzerindeki retinoskizis 1 (RS1) genindeki mutasyona bağlı ortaya çıkan kalıtsal bir retina hastalığıdır.¹ İlk olarak 19. yüzyılda Haas tarafından ortaya konmuştur.² Prevalansı 1/15000 ile 1/30000 arasında değişmektedir ve çoğunlukla erkek çocukları etkilemektedir.³ Heterozigot mutasyonu taşıyan kızlar genellikle asemptomatiktir.⁴ Hastalık erken çocukluk dönemindeki erkek çocuklarda bulanık görme şikayetiyle başvuruda tanı almaktadır. Hastalığın ana klinik bulguları

görme keskinliğinde hafif, orta veya ağır düzeyde azalma ile birlikte foveada ve periferel retinada retinoskizistir.⁵ Tipik olarak foveal kistoid boşluklar petaloid bir görünüm oluşturur.⁶ Optik koherens tomografide (OKT) foveal ve periferel kistler, foveal depresyon kaybı ve hastalığın ilerleyen aşamalarında foveal atrofi izlenmektedir.⁷ Elektoretinografide (ERG) b dalgasının a dalgasına göre belirgin azalması JXBR için tipiktir (Şekil).⁸ Hastalığın doğal seyri sebebiyle foveal atrofiye bağlı ağır görme kayıpları oluşmakla birlikte ek

komplikasyonlar da mevcuttur. Retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, arka vitreus dekolmanı, epiretinal membran, maküler hol ve neovasküler glom gelişimi hastalığın nadir olmayan komplikasyonlarıdır.⁹ JXBR için kesin bir tedavi yoktur. Oral veya topikal karbonik anhidraz inhibitörleri kistik boşlukları küçülebilmekte ve görme keskinliğinde geçici bir iyileşme sağlamaktadır ancak foveal atrofiyi engelleyememektedir.¹⁰ Lazer fotokoagülasyon; retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar ortaya çıktığında vitreoretinal cerrahi alternatif tedavi seçeneği olabilmektedir.¹¹ Son dönemlerde kök hücre transplantasyonları ve gen tedavileri de denenmektedir.¹² Derlememiz JXBR genetik altyapısını ve hastalığın tedavisi ile ilgili yapılan genetik araştırmaları incelemektedir.



Şekil 1: JXBR hastasının fundus fotoğrafı. Foveada petaloid görünüm izlenmektedir.³¹

Patofizyoloji

JXBR, X'e bağlı resesif kalıtım gösteren bir konjenital retina dejenerasyonudur.¹³ X kromozomunun distal kısa kolundaki (Xp22.1-Xp22.3) RS1 genindeki mutasyon hastalığın temel patolojisini oluşturur.¹⁴ RS1 geni 224 aminoasitten oluşan retinoskizin proteinini kodlar. Retinoskizin sekretuar bir proteindir ve hücreler arası adezyonda önemli rol oynar.¹⁵ RS1 genindeki tanımlanmış 200'den fazla mutasyona bağlı retinoskizin proteinin fonksiyonu bozulmakta ve hücreler arası bağlantılar zarar görmektedir.¹⁶ Retinoskizin proteini fotoreseptör hücrelerde, amakrin, bipolar ve ganglion hücrelerinde üretilmektedir ve RS1 mutasyonu bu hücrelerdeki adezyon fonksiyonunu bozmaktadır.¹⁷ Retinoskizin ekstraselüler alanda beta-2 laminin ile hücre içinde ise Na⁺/K⁺ ATPaz ile etkileşmektedir. RS1 mutasyonu sonucu retinoskizin proteinin hücre içi ve hücre dışı bağlantıları bozulmakta ve hücre içi ve hücre dışı alan arasında sıvı gradienti oluşmaktadır. Buna bağlı olarak foveada ve perifer retinada şizis alanları olarak adlandırılan kistik boşluklar oluşmaktadır.¹⁸ JXBR'nin genetik temeli ve klasik tedavilerin sınırlılığı sebebiyle genetik tedavi arayışları artmıştır.

Genetik Çalışmalar

Tibbin diğer alanlarında olduğu gibi oftalmolojide de genetik çalışmalar ve yeni tedavi arayışları hızla

artmaktadır. Kalıtsal retina hastalıkları gen tedavileri açısından en çok araştırılan alanlardan biridir ve bazı kalıtsal retina hastalıkları için FDA onayı alınmıştır. Bunlardan ilki Leberin kongenital amarozi için FDA onayı alan voretigene neporvovec gen tedavisidir.¹⁹ Yine retinitis pigmentosa için bir başka gen tedavisinin yakın zamanda FDA başvurusu mevcuttur.²⁰ Gen tedavilerinin temelinde gen replasmanı, gen susturma, gen düzenleme(CRISPER/Cas9) ve modifiye edici gen tedavileri gibi farklı yöntemler mevcuttur. Sağlıklı genin hasta organizmaya aktarılması çeşitli vektörlerle sağlanır. Bu vektörler adenovirüs gibi çeşitli virüsler ve viral olmayan vektörler olabilmektedir. Retina hastalıklarında bu vektörler aracılığıyla intravitreal, subretinal veya suprakoroidal yolla sağlıklı genler aktarılabilmektedir. Farklı vektörlerin ve farklı uygulama yollarının birbirine göre avantajları ve dezavantajları olmakla birlikte genel olarak gözün immün ayrıcalıklı bir organ olması ve uygulanması gereken miktarın az olması avantajları oluştururken anormal immün cevap, öngörülemeyen uzun vadeli sonuçlar, onkogenik aktivasyon riskleri dezavantajlar olarak bildirilmektedir.²¹⁻²³ JXBR ile ilgili genetik çalışmalar deneysel fare modellerinin oluşturulmasıyla ivme kazanmıştır. Bu fare modellerinden bazıları Rs1-Knockout (Rs1-KO), Rs1-Knockin (Rs1-KI) modelleridir. Araştırmalarda yaygın olarak kullanılan model Zang ve ark.²⁴ tarafından geliştirilmiş olan Rs1h-KO modelidir ve yeni modeller geliştirilmeye devam etmektedir. Deneysel hayvan modellerinde gen terapisi yöntemi olarak daha çok intravitreal yol ve adenovirüs ilişkili vektör (AAV) kullanılmıştır.²⁵ JXBR ile ilgili insan çalışmaları da başlamıştır ve çalışmalardan bazıları ümit vadedicidir. Cukras ve arkadaşları tarafından yürütülen AAV-Rs1 geninin intravitreal uygulanması ile ilgili klinik araştırmanın faz 1/2a aşaması tamamlanmıştır. Bu çalışmada 9 hastaya AAV8-Rs1 geni intravitreal olarak uygulanmış ve bir hasta dışındakiler enjeksiyonu iyi tolere etmiştir. Enjeksiyon ilişkili en sık yan etki çeşitli derecelerde oküler inflamasyonken endoftalmi ve retina dekolmanı izlenmemiştir. Bir hastada diğerlerine göre daha fazla vitrit ve retinal vaskülit oluşmuş, posterior vitreus dekolmanı sonrası retinopeksi gerektiren retinal yırtık oluşmuştur. Hastaların görme keskinliği, OCT ve ERG parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir.²⁶ 27 hastada faz 1/2 aşaması tamamlanmış bir başka klinik çalışmada intravitreal rAAV2tYF-CB-hRS1 gen tedavisinin güvenli ve tolere edilebilir olduğu ancak görme fonksiyonu ile ilgili parametrelerde anlamlı değişiklik sağlamadığı ortaya konmuştur. Araştırmada enjeksiyon ilişkili en sık yan etkinin intraoküler inflamasyon olduğu ve iki hastada retina dekolmanı geliştiği bildirilmiştir. Oküler inflamasyon hastaların çoğunda tedaviye cevap verirken üç hastada uzun süreli tedavi gerektiren kronik üveit gelişmiştir.²⁷ İlk sonuçları bildirilen sınırlı sayıda klinik araştırma mevcuttur ancak gen tedavileri ile ilgili klinik araştırmalar devam etmektedir. Çin merkezli bir klinik çalışmada intravitreal

LX103 gen terapisinin JXBR tedavisinde güvenlik ve etkinliği araştırılmaktadır ve 6 yaşından büyük hastalar araştırmanın kapsamındadır.²⁸ Devam eden bir başka çalışmada ise yine 6 yaşından büyük erkek hastalarda ATS-201 gen terapisinin farklı dozlarda etkinlik ve güvenliği araştırılmaktadır ve araştırmanın süresi 5 yıl olarak belirlenmiştir.²⁹ Bir klinik araştırma da subretinal JWK002 enjeksiyonunun güvenlik ve etkinliğini araştırmaktadır. Araştırmaya 5-18 yaş arası JXBR hastaları dahil edilmektedir.³⁰ Devam eden bu araştırmaların ne tür sonuçlarla tamamlanacağı merak konusudur.

Sonuç

JXBR çocukluk döneminden itibaren ağır görme kayıplarına sebep olan bir retina dejenerasyonudur. Hastalığın doğal seyrini yavaşlatan ve gelişen ağır komplikasyonları önleyen alternatif bir tedavi mevcut değildir. Mevcut tedaviler görme keskinliğinde sınırlı ve geçici bir iyileşmenin sağlanmasından ve komplikasyonlara yönelik cerrahi girişimlerden ibarettir. Hastalığın genetik altyapısı sebebiyle son yıllarda gen tedavilerine olan ilgi artmıştır. Sınırlı sayıdaki klinik çalışmada gen terapiği güvenli görünmektedir ancak fonksiyonel ve anatomik iyileşme sağlayamamıştır. Gelecek araştırmalarla ve devam eden araştırmaların sonuçlanmasıyla daha etkin gen tedavisi alternatiflerinin klinik pratiğe girmesi ümit edilmektedir.

Kaynaklar

1. Wieacker P, Wienker TF, Dallapiccola B, Bender K, Davies KE, Ropers HH. Linkage relationships between Retinosis, Xg, and a cloned DNA sequence from the distal short arm of the X chromosome. *Hum Genet.* 1983;64(2):143-145. doi:10.1007/BF00327111
2. Haas J. Über das vorkommen von veränderungen der retina und chorioidea. *Arch Augenheilkd.* 1898;37:343-348.
3. Sikkink SK, Biswas S, Parry NR, Stanga PE, Trump D. X-linked retinosis: an update. *J Med Genet.* 2007;44(4):225-232. doi:10.1136/jmg.2006.047340
4. Kirkby J, Halford S, Shanks M, et al. A carrier female manifesting an unusual X-linked retinosis phenotype associated with the pathogenic variant c.266delA, p.(Tyr89LeufsTer37) in RS1, and skewed X-inactivation. *Genes (Basel).* 2023;14(6):1193. doi:10.3390/genes14061193
5. George ND, Yates JR, Moore AT. Clinical features in affected males with X-linked retinosis. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(3):274-280. doi:10.1001/archoph.1996.01100130270007
6. Rosenthal JM, Tasman WS. X-linked retinosis: long-term follow-up data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(13):1380.
7. Nakajima A, Kuniyoshi K, Iwahashi C, et al. Optical coherence tomography findings of the peripheral retina in patients with congenital X-linked retinosis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1280564. doi:10.3389/fmed.2023.1280564

8. Yan W, Wang Y, Ye Q, et al. The electrophysiological features of X-linked juvenile retinosis in a young male: a case report. *J Int Med Res.* 2022;50(1):3000605211039571. doi:10.1177/03000605211039571
9. Wey S, Brill DA, Miraldi Utz V, Sisk RA. Carbonic anhydrase inhibitors limit complications in X-linked retinosis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1281068. doi:10.3389/fmed.2023.1281068
10. Schmitt MA, Wang K, DeBenedictis MJ, Traboulsi EI. Topical carbonic anhydrase inhibitors in the long-term treatment of juvenile X-linked retinosis. *Retina.* 2022;42(11):2176-2183. doi:10.1097/IAE.0000000000003588
11. Rao P, Dedania VS, Drenser KA. Congenital X-linked retinosis: an updated clinical review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018;7(3):169-175. doi:10.22608/APO.201803
12. Bashar AE, Metcalfe AL, Viringipurampeer IA, Yanai A, Gregory-Evans CY, Gregory-Evans K. An ex vivo gene therapy approach in X-linked retinosis. *Mol Vis.* 2016;22:718-733.
13. De Silva SR, Arno G, Robson AG, et al. The X-linked retinopathies: physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies. *Prog Retin Eye Res.* 2021;82:100898. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100898
14. Kondo H, Oku K, Katagiri S, et al. Novel mutations in the RS1 gene in Japanese patients with X-linked congenital retinosis. *Hum Genome Var.* 2019;6:3. doi:10.1038/s41439-018-0034-6
15. Grayson C, Reid SN, Ellis JA, et al. Retinosis, the X-linked retinosis protein, is a secreted photoreceptor protein, and is expressed and released by Weri-Rb1 cells. *Hum Mol Genet.* 2000;9(12):1873-1879. doi:10.1093/hmg/9.12.1873
16. Molday LL, Wu WW, Molday RS. Retinosis (RS1), the protein encoded by the X-linked retinosis gene, is anchored to the surface of retinal photoreceptor and bipolar cells through its interactions with a Na/K ATPase-SARM1 complex. *J Biol Chem.* 2007;282(45):32792-32801. doi:10.1074/jbc.M706321200
17. Vijayasarathy C, Zeng Y, Marangoni D, et al. Targeted expression of retinosis by retinal bipolar cells in XLRS promotes resolution of retinosis cysts sans RS1 from photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022;63(11):8. doi:10.1167/iov.63.11.8
18. Plössl K, Royer M, Bernklau S, et al. Retinosis is linked to retinal Na/K-ATPase signaling and localization. *Mol Biol Cell.* 2017;28(16):2178-2189. doi:10.1091/mbc.E17-01-0064
19. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparovect (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):849-860. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
20. Herce-Hagiwara B, McKenna A, Makam AN, et al. The effectiveness and value of sonipretigene isteparovect for the treatment of advanced retinitis pigmentosa. *J Manag Care Spec Pharm.* 2025;31(8):835-840. doi:10.18553/jmcp.2025.31.8.835
21. Ghoraba HH, Akhavanrezaat A, Karaca I, et al. Ocular gene therapy: a literature review with special focus on immune and inflammatory responses. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:1753-1771. doi:10.2147/OPTH.S364200
22. Bordet T, Behar-Cohen F. Ocular gene therapies in clinical practice: viral vectors and nonviral alternatives. *Drug Discov Today.* 2019;24(8):1685-1693. doi:10.1016/j.drudis.2019.05.038
23. Drag S, Ditiwala F, Upadhyay AK. Gene therapy for retinal degenerative diseases: progress, challenges, and future directions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(7):39. doi:10.1167/iov.64.7.39
24. van der Veen I, Heredero Berzal A, Koster C, ten Asbroek ALMA, Bergen AA, Boon CJF. The road towards gene therapy for X-linked juvenile retinosis: a systematic review of preclinical gene therapy in cell-based and rodent models of XLRS. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1267. doi:10.3390/ijms25021267
25. Zeng Y, Takada Y, Kjellstrom S, et al. RS-1 gene delivery to an adult Rslh knockout mouse model restores ERG b-wave with reversal of the electronegative waveform of X-linked retinosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(9):3279-3285. doi:10.1167/iov.04-0576
26. Cukras C, Wiley HE, Jeffrey BG, et al. Retinal AAV8-RS1 gene therapy for X-linked retinosis: initial findings from a phase I/IIa trial by intravitreal delivery. *Mol Ther.* 2018;26(9):2282-2294. doi:10.1016/j.ymthe.2018.05.025
27. Pennesi ME, Yang P, Birch DG, et al. Intravitreal delivery of rAAV2tYF-CB-hRS1 vector for gene augmentation therapy in patients with X-linked retinosis: 1-year clinical results. *Ophthalmol Retina.* 2022;6(12):1130-1144. doi:10.1016/j.oret.2022.06.013
28. ClinicalTrials.gov. LX103 treatment of X-linked retinosis (NCT05814952). Accessed September 12, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05814952>
29. ClinicalTrials.gov. ATSN-201 Gene therapy in RS1-Associated X-linked retinosis (LIGHHOUSE) (NCT05878860). Accessed September 12, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05878860>
30. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy of JWK002 treatment of X-linked retinosis (XLRS) (NCT06345898). Accessed September 12, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06345898>
31. EyeRounds.org. Juvenile X-linked retinosis. The University of Iowa, Department of Ophthalmology and Visual Sciences. Erişim: <https://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas/pages/juvenile-x-linked-retinosis.htm> (Erişim tarihi: 13 Eylül 2025).



Doç. Dr. Abdullah BEYOĞLU

2010 yılında Cumhuriyet Üniversitesi'nden mezun oldu, 2015 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda göz hastalıkları uzmanı ünvanını aldı. 2015-2017 yılları arasında Karaman Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmet görevini yaptı. Ekim 2017 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Dr. Öğrt. Üyesi olarak başladı ve 2024 yılına kadar bu hastanede görev yaptı. 2024 yılından itibaren Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doçent doktor olarak çalışmaya devam eden Dr. Beyoğlu ağırlıklı olarak arka segment cerrahisi ve retina-vitreus hastalıkları ile ilgilenmektedir. Türk Oftalmoloji Derneği üyesidir.