

Kalıtsal Periferik Retina Dejenerasyonları

Inherited Peripheric Retinal Degenerations

Rıza Köksal ÖZGÜL¹, Ay ÖĞÜŞ²

ÖZ

İnsanlığı etkileyen çok sayıda göz hastalığı tanımlanmıştır. Kompleks ve monogenik kalıtsal hastalıklar içerisinde göz hastalıkları önemli bir grubu oluşturur. Kalıtsal göz hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturan retina dejenerasyonları, retinitis pigmentosadan (RP) maküler dejenerasyonlara (MD) uzanan geniş bir spektrum çizer. Kalıtsal retina dejenerasyonlarının moleküler patolojisi ayrıntılı olarak incelenen güncel araştırma konuları arasındadır. OMIM'de (Online Mendelian Inheritance in Man) retina dejenerasyonlarıyla ilgili yaklaşık yüz hastalık listelenmiştir. İleri moleküler genetik yöntemler kullanılarak, retina hastalıklarına neden olan genlerin klonlanmasında ve fonksiyonlarının aydınlatılmasında büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Bu konuda yapılan araştırmalar sonucunda retina dejenerasyonlarına neden olan çok sayıda gen bulunmasına rağmen bu hastalıkların çoğunun moleküler patolojisi henüz aydınlatılamamıştır.

Bugüne kadar çeşitli tipte retina dejenerasyonlarına neden olan 166 adet lokus ve bu lokuslarda yer alan 116 gen tanımlanmıştır. Bu genlerde saptanan farklı mutasyonlarla genetik heterojenite giderek artmaktadır. Kalıtsal retina dejenerasyonlarında araştırılması gereken gen sayısının çok fazla olması çalışmaları son derece zorlaştırmaktadır. Kalıtsal retina dejenerasyonlarının moleküler temelini aydınlatılabilmesi için tüm bu genlerin ve protein ürünlerinin hücredeki fonksiyonlarının anlaşılması gereklidir. Genetik çalışmalarla bu hastalıklara neden olan genlerin allel frekanslarının ve mutasyon profillerinin belirlenmesi bu hastalıklardan etkilenen ailelere genetik danışmanlık verilmesi için gereklidir. Bu derlemede kalıtsal retina dejenerasyonlarına neden olan genler ve bu grupta yer alan hastalıklar moleküler genetik bakış açısıyla gruplandırılarak son gelişmeler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal retina dejenerasyonları, moleküler genetik, retina, retinitis pigmentosa (RP).

ABSTRACT

A number of eye diseases affecting human have been described. The eye diseases occupy an important group among monogenic and complex hereditary diseases. Inherited retinal degenerations include a wide spectrum of diseases extending from retinitis pigmentosa (RP) to macular degenerations (MD). The molecular pathology of the inherited retinal degenerations is one of the hot research topics in recent years. Over one hundred diseases related with retinal degenerations have been listed in OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). By advanced molecular genetic methods, great progression have been achieved in both cloning and understanding the functions of the retinal disease causing genes. As a result of research performed in this area, a high number of genes were found to be responsible for retinal degenerations, however the molecular pathology of most of these diseases are still unknown.

Up to date, 166 loci and 116 genes in these loci have been identified for different types of retinal degenerations. Additionally, the identification of different types of mutations in identified genes increase the genetic heterogeneity of these diseases. The gross number of genes to be studied for retinal degenerations makes research difficult. All the genes and the functions of their protein products in the cell should be understood for the elucidation of the molecular basis of inherited retinal degenerations. The allele frequencies and mutation profiles of the disease causing alleles must be defined by genetic studies in order to give genetic counseling to affected families.

In this review, retinal degeneration causative genes and diseases in this group are classified and recent advances are outlined from molecular genetic point of view.

Key Words: Inherited retinal degenerations, molecular genetics, retina, retinitis pigmentosa.

Ret-Vit 2006;14:89-94

Geliş Tarihi : 14/07/2004

Kabul Tarihi : 09/05/2006

Received : July 14, 2004

Accepted: May 09, 2006

- 1- Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Ankara, Uzm. Dr.
- 2- Hacettepe Üniversitesi, Moleküler Biyoloji A.D., Ankara, Prof. Dr.

- 1- M.D., Hacettepe University Faculty of Pediatrics ÖZGÜL RK.,
 - 2- M.D. Professor, Hacettepe University Faculty of Science Molecular Biology Section, Beytepe-Ankara / TURKEY ÖĞÜŞ A., bioarzu@hacettepe.edu.tr
- Correspondence:** M.D. Professor Ay ÖĞÜŞ
Hacettepe University Faculty of Science Molecular Biology Section,
Beytepe-Ankara / TURKEY

GİRİŞ

Görme gözden başlayıp, beyinde görme korteksine kadar uzanan olayları içerir. İnsan gözü üç embriyonik tabakadan meydana gelen farklı dokuları içeren karmaşık bir organdır. Görme yetisi, ışık ile beyin embriyolojik uzantısı olarak kabul edilen nöral retinanın etkileşimi sonucu oluşan bilginin optik sinir aracılığıyla beyne (görme korteksine) gönderilmesiyle ilgili karmaşık bir olaydır. Dolayısıyla genetik hastalıklar için en yaygın aday organlardan birinin gözümüz olması sürpriz değildir. Genetik haritalamanın gelişmesi (bağlantı analizleri), pozisyonel klonlama ve aday genlerin moleküler analizleri sayesinde diğer kalıtsal hastalıklarda olduğu gibi retina dejenerasyonlarına neden olan genlerin tanımlanmasında da çok önemli gelişmeler sağlanmıştır. Retina dejenerasyonlarına neden olan genlerin öncelikli olarak fotoreseptörlerde (rod ve konlarda), RPE'de ve retinada ifade edilmeleri beklenir.¹ Araştırmalar kalıtsal retina hastalıklarının genotip ve fenotip olarak heterojen olduğunu göstermektedir. Bugüne kadar çeşitli tipte retina dejenerasyonları için birbiri üzerine çakışmayan 166 farklı lokus tanımlanmıştır.² Literatürde nonsendromik retina dejenerasyonları kategorisinde incelenen bu hastalıklara neden olan 116 gen klonlanmıştır. Aynı gendeki farklı mutasyonların çok farklı fenotiplere neden olması da (allel heterojenite), retina hastalıklarının sınıflandırılmasını zorlaştırmaktadır. Bir taraftan somatik ve eşey kromozomları üzerinde haritalanmış olan bu lokuslarda yer alan genleri klonlamak için çalışmalar devam ederken diğer yandan retina dejenerasyonlarından sorumlu yeni gen ve lokusların araştırılması sürmektedir. Çok sayıda gen ve buna bağlı olarak görülen genetik heterojenite nedeniyle hastalara genetik danışma verilmesi ve tedavi yaklaşımları zorlaşmaktadır.

Kalıtsal Retina Dejenerasyonlarının Sınıflandırılması

Dış retina dejenerasyonları temel olarak iki gruba ayrılır;

I. Periferik retina dejenerasyonları; retinitis pigmentosa (RP)

II. Merkezi retina (maküla) dejenerasyonları; kon-rod dejenerasyonu (CRD), kon dejenerasyonu (CD), maküler dejenerasyon (MD), Stargardt hastalığı, Best's vitelliform maküler distrofi, pattern distrofi, Sorsby's fundus distrofi, dominant drusen, merkezi areolar koroidal distrofi (CACD), yaşa bağlı maküler dejenerasyonlar (AMD).

Retina dejenerasyonlarıyla yapılan aile çalışmaları bu hastalığın otozomal dominant (ad), otozomal resesif (ar), X-geçişli (XL) ve digenik olarak kalıtıldığını göstermiştir. Eğer aile hakkında ayrıntılı bilgi yoksa bu gruptaki RP vakaları izole, sporadik ya da simpleks olarak adlandırılmaktadır. Bugün RP'nin farklı kalıtım tiplerinde yapılan moleküler genetik çalışmalarla adRP için on yedi lokus (15' klonlanmış), arRP için yirmi dört (19'u klonlanmış) ve XLRP için beş (2'si klonlanmış) lokus haritalanarak bu lokuslarda yer alan 36 farklı gen klonlanmıştır.

Otozomal dominant kon/kon-rod dejenerasyonu (adCD, adCRD) için dokuz lokus (7'si klonlanmış), otozomal resesif kon/kon-rod dejenerasyonu (arCD, arCRD) için beş lokus (3'ü klonlanmış), X-geçişli kon/kon-rod dejenerasyonu (XLCD, XLCRD) için ise üç lokus (1'i klonlanmış) bulunmuştur. Otozomal dominant konjenital kalıcı gece körlüğü (adCSNB) için üç, resesif formu için dört ve

X-geçişli formu için ise üç gen klonlanmıştır. Otozomal dominant maküler dejenerasyonlar (adMD) için on yedi lokus (9'u klonlanmış), resesif formu için ABCA4 geni, X-geçişli için ise RPGR geni bulunmuştur. Leber konjenital amaurosis (LCA) için dominant geçişten sorumlu olarak CRX ve IMPDH1 genleri bulunmuştur, resesif geçiş için ise on iki lokus haritalanarak bu lokuslarda yer alan dokuz gen klonlanmıştır.

Sadece bu hastalıklara neden olan lokus ve genleri inceleyecek olursak, genetik heterojenitenin ne denli fazla olduğu açıkça görülmektedir. Hastalarda bu genler için mutasyon taraması yapılması maliyeti yüksek ve uzun süren deneyler gerektirir. Bu nedenle retina dejenerasyonu tanısı konulan hastalarda aday genlerin tümünün birden çalışılması her zaman mümkün olmamaktadır.

Periferik Retina Dejenerasyonları Retinitis Pigmentosa

Retinitis pigmentosa bir grup retina dejeneratif hastalığa verilen isimdir. RP gençlik çağında başlayıp zamanla ilerleyen, bilateral ve simetrik olan retina dejenerasyonudur. RP hastalarında görülen ilk belirti gece körlüğüdür, bunu tünel görüşü olarak da ifade edilen periferik görmeyi kısıtlanması ve hastalığın ilerleyen aşamalarında körlük takip eder. Retina pigment epitelinde dejenerasyonu uğrayan hücrelerin meydana getirdiği pigmentler (morfolojilerinden dolayı kemik korpuskülleri adı verilen yapılar) nöral retinada birikir. RP'nin çeşitli formları için hastalık klinik olarak da çok heterojen olduğundan, hastalar için kalıcı bir sınıflandırma yapmak mümkün olmamaktadır. Gelişmiş ülkelerde retina dejenerasyonlarından etkilenen bireylerin sayısı yaklaşık olarak 1:3500'dir. Ülkemizde bu konuda istatistiksel bir bilgi yoktur. Bugüne kadar yapılan moleküler genetik çalışmalarla RP'ye neden olan pek çok gen tanımlanmıştır.^{2,3,5} Aşağıda bu genler kalıtım tiplerine göre gruplandırılarak verilmiştir.

Otozomal Dominant Retinitis Pigmentosa

Genetik haritalama metoduyla adRP'den sorumlu olan ilk lokus genomun 3q22.1 bölgesine haritalanarak burada yer alan rodopsin geni (RHO) klonlanmıştır.⁶ Bu gelişme retina dejenerasyonlarına neden olan diğer genlerin bulunması için anahtar rol oynamıştır. İlk RP geninin tanımlanmasının verdiği motivasyonla bu konuda yapılan çalışmalar tetiklenmiş ve genetik bağlantı analizleri kullanılarak farklı kromozomlar üzerinde on yedi adet adRP lokusu haritalanarak bu lokuslarda yer alan 15 gen klonlanmıştır.² Bugün bulunan 17 lokus içerisinde sadece RP31 ve RP33'de yer alan genler tanımlanmamıştır fakat adRP'ye neden olan genlerin mutasyon oranlarına bakıldığında bulunması gereken yeni genlerin olduğu açıkça gözlenebilir.

CA4

Kromozomun bandında yerleşim gösteren CA4 (Carbonic anhydrase IV, 17q23.2) glikozilfosfolipid bağımlı bir protein üretir. Gözde koriokapillerde yüksek oranda eksprese edilir. Koriokapillerdeki endotel hücrelerde mutant proteinin fazla miktarda üretimi apoptoz ve iskemiyle sonuçlanmakta ve adRP'ye neden olmaktadır.⁷

CRX

CRX proteini (Cone rod homeobox, 19q13.32) fotoreseptör farklılaşmasında rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Fotoreseptörlerde ifade edilen farklı genlerin transkripsiyonunu düzenleyen CRX' deki mutasyonlar

adRP, adCRD ve LCA'ya neden olur. Bugüne kadar bulunan CRX mutasyonlarının oranı farklı çalışmalarda %1-3 arasında bulunmuştur.⁸

FSCN2

FSCN2 geni (Fascin, retina fascin, 17q25) mutasyonlarının adRP'ye neden olduğu gösterilmiştir. adRP'li Japon hastalarda FSCN2 geninde görülen mutasyonlar %3 oranındadır. Fascin, f-aktinlerin hücre uzantıları içinde düzenli olarak demetler halinde çapraz bağlanmasını sağlar. Meydana gelen düzenli aktin mikrofilamentlerinin fotoreseptör disk morfogenezini desteklediği ileri sürülmektedir.⁹

GUCA1B

Guanilat siklaz aktivatör proteinler kalsiyum bağlayan ve guanilat siklazları aktive ederler. Fototransdüsyon şelalesinin yenilenme basamağında anahtar rolü olan proteinlerdir. GUCA1B (Guanylate Cyclase Activator 1B, 6p21.1) mutasyonları bazı etnik farklılıklara rağmen otozomal dominant retinal distrofilerden sorumlu tutulmaktadır.¹⁰

IMPDH1

IMPDH1 geninde (Inosine monophosphate dehydrogenase 1, 7q32.1) adRP hastalarında yapılan mutasyon tarama çalışmalarında vakaların %2'si bu gende mutasyon taşımaktadır. İzole LCA vakalarında da mutasyon gösterilmiştir.¹¹ Crx-/Crx- nakavt fare ile yapılan çalışmalar bu genin retinadaki transkriptinin normal faredeki transkriptine oranla altı kat az olduğunu göstermiştir. RP'ye neden olan pek çok fotoreseptörlere özgül gen CRX'in kontrolü altındadır. Bu nedenle bu farede IMPDH1'in az sentezlenmesi, geni retina dejenerasyonları için iyi bir aday haline getirmektedir. IMPDH1 mutasyonlarının enzim aktivitesini etkilemekten çok proteinin tek zincirli nükleik asit bağlama özelliğini değiştirdiğini göstermiştir.

NRL

Kromozomun 14q11.2 lokusunda adRP'den sorumlu olan NRL geni (Neural retina leusin zipper) klonlanmıştır. Bu genin ürünü olan NRL proteini, evrimsel olarak yapısı korunmuş bir transkripsiyon faktörüdür. Protein lösin "zipper" işlevsel bölgesinden DNA'ya bağlanır. NRL, embriyonal gelişim sırasında postmitotik nöronal hücrelerde ve lenste ifade edilir. NRL geninde bulunan mutasyonlar fotoreseptör dejenerasyonuna yol açmaktadır. Bu gende yapılan mutasyon taramalarında adRP hastalarının %1'inden daha azında mutasyon bulunmuştur.¹² NRL genindeki mutasyonlar çok nadir olarak arRP'ye de neden olabilmektedir.¹³

Periferin/RDS ve ROM 1

Fotoreseptör yapısal bütünlüğünden pek çok protein sorumludur. Periferin/RDS (Peripherin/Retinal degeneration slow, 6p21.2) yaygın bir transmembran proteindir. Rod ile kon dış segmentlerinde yerleşim gösterir. Dış segmentlerde yer alan diğer bir yapısal protein ise ROM1'dir (Rod outer segment membrane protein 1, 11q12.3'de). Bu iki farklı fakat benzer protein tetramerler oluşturarak fotoreseptör dış segmentinin başlıca yapısal elemanlarını oluştururlar. Periferin/RDS-ROM1 kompleksi disklerin bükülmesinde, disk iç membranı ve plazma membranı arasında ilişki kurulmasında rol oynar.¹⁴ Periferin/RDS genindeki patolojik mutasyonların büyük bir kısmı intradiskal büyük ilmektedir. Bu ilmek kon lamella membranları ve rod disklerinin ters taraftan bağlanmasında

işlev görmektedir. adRP, digenik RP, ağır seyreden adMD, adCRD, pattern distrofi, kelebek şekilli maküler distrofi (Butterfly-shaped MD), CACD gibi fenotipik olarak farklı pek çok retina dejeneratif hastalıktan sorumlu çok sayıda periferin/RDS mutasyonu saptanmıştır.^{2,15-16}

PRPF3, PRPF8 ve PRPF31

PRPF3 (Human homolog of pre-mRNA splicing factor 3, 1q21.2) U4/U6-U5 tri-snRNP kompleksinin PRPF31 ve PRPF8'le birlikte görev yapan bir üyesidir. PRPF31 ve PRPF8'de RP'ye neden olan mutasyonların gösterilmesi, daha sonra bu geni de retina dejenerasyonları için aday haline getirmiştir. U4/U6-U5 kompleksi üyesi bu genlerdeki mutasyonlar adRP'ye neden olur. Bir yaygın mutasyon dışında adRP hastalarının %1'inden azında PRPF3 geninde mutasyon tanımlanmıştır. PRPF8 geni (Human homolog of yeast pre-mRNA splicing factor C8, 17p13.3) mutasyon oranı %1'in altındadır. PRPF31 (Human homolog of yeast pre-mRNA splicing factor 31, 19q13.42) geninde şimdiye kadar sadece bir kaç ailede (%1) mutasyon rapor edilmiştir.¹⁷

RHO

Rodopsin (RHO, Rhodopsin), RP'ye neden olan tanımlanmış mutant proteinler arasında en sık sorumlu tutulan (%30) fototransdüsyon proteindir.⁸ Tanımlanan rodopsin mutasyonları içerisinde Pro23His mutasyonu hariç diğer mutasyonların tamamı sadece çok az bir hasta grubunu etkilemektedir. Rodopsin genindeki delesyon yada baz değişikliğine neden olan bu mutasyonların tümü hatalı protein sentezine yol açar. İn vitro çalışmalar mutant rodopsin proteininin rod fotoreseptör hücrelerinin granüler endoplazmik retikulumunda depolanarak biriktiğini göstermiştir. Bunun sonucunda yabancı tip rodopsinin sitoplazmadan membrana geçişi engellenerek fonksiyon kaybı olmaktadır. Rodopsin rod dış segment proteinlerinin yaklaşık olarak %90'unu oluşturur. Dolayısıyla rodopsin dış segmentleri oluşturan temel proteindir ve hücrenin yapısal bütünlüğünde önemli bir rol oynamaktadır. Mutant rodopsin hücre sitoplazmik membranında normal proteinle beraber sentezlense bile, bazı mutasyonlar molekülün şeklini önemli ölçüde değiştirerek zarın dayanıksızlığına ve hücre ölümüne neden olmaktadır.

RP1

RP1 geni (Retinitis pigmentosa 1) kromozomun 8q12.1 bandında haritalanmıştır. adRP vakalarının yaklaşık olarak %5-10'u RP1 genindeki mutasyonlardan etkilenmektedir. Genin retinadaki fonksiyonu halen bilinmemektedir.¹⁸

RP9

RP9 geni kromozomda 7p14.3 bandında yerleşim gösterir.¹⁹ Bu gende adRP'ye neden olduğu düşünülen bazı mutasyonlar gösterilmiştir. Genin protein ürününün hücredeki fonksiyonu bilinmemektedir.

SEMA4A

Semaforinler hücre ve çevresel iletişimde önemli rolleri olan büyük bir transmembran protein ailesidir. Sema bu ailede korunan motive verilen isimdir. SEMA4A (Semaforin 4A, 1q22) geninde meydana gelen mutasyonların adRP ve adCRD'ye neden olduğu gösterilmiştir.²⁰

Otozomal Resesif Retinitis Pigmentosa

arRP'ye neden olan genetik faktörlerin aydınlatılması için yapılan ilk moleküler genetik çalışmalarla görmemizi sağlayan dört önemli protein bulunmuştur. Bunlar;

rodopsin, cGMP fosfodiesterazın alfa ve beta alt birimleri (PDE6A ve PDE6B) ile cGMP iyon kanal kapısı proteindir (CNGC, cGMP-gated ion channel protein). Bu proteinlerin hepsi temel olarak fototransdüksiyon mekanizmasında rol alan retinanın en önemli proteinlerindedir. Bugün arRP fenotipine neden olan toplam yirmi dört lokus haritalanarak bu lokuslardaki on dokuz gen klonlanmıştır. RP22, RP25, RP28 ve RP29, RP32 lokuslarında yer alan genler ise henüz klonlanmamıştır.² adRP'de olduğu gibi arRP için de genetik heterojenite giderek karmaşık bir hal almaktadır. Bugün arRP için bulunan genlerin hemen hemen hepsinde çok düşük oranda mutasyona rastlanmaktadır. Bu nedenle arRP fenotipe neden olan yeni genlerin bulunacağı çok açıktır.

ABCA4

Stargardt hastalığından sorumlu olan ABCA4 geni (ATP binding cassette transporter) daha sonra yapılan çalışmalarda arRP'den de sorumlu tutulmuştur. Diğer arRP'ye neden olan genlerde olduğu gibi çok az sayıda arRP hastasında ABCA4 geninde mutasyon gösterilmiştir.^{21,22}

CERKL

Seramid kinazlar sfingolipid metabolitini seramid-1-fosfata dönüştürürler. Bu molekül hücre yaşama ve apoptozis için anahtar rol oynayan faktörlerdendir. Seramid metabolizması hücre membranları sfingolipidlerce çok zengin olan nöron hücreleri için yaşamsal öneme sahiptir. CERKL (Ceramide kinase, 2q31.1) sfingolipid aracı apoptozis yolağıyla retina dejenerasyonuna neden olduğu gösterilen tek arRP genidir.²³

CNGA1 ve CNGB1

CNGC (cGMP ion gated channel protein) üç alt ünitelerden oluşur. Bunlar alfa, beta ve gama alt üniteleridir. CNGA1 geni (Rod cGMP-gated channel alpha subunit, 4p12) mutasyonları arRP'ye neden olur.²⁴ Mutasyon taraması yapılan arRP'li hastaların %2-3'ü bu gendeki mutasyonlardan etkilenmektedir. CNGB1 geni (Rod cGMP-gated channel beta subunit) bağlantı analizi ile kromozomun 16q13 bandında haritalanmıştır ve arRP'ye neden olur.²⁵

CRB1

CRB1 geni (Crumbs homolog-1, 1q31.3) Drosophila melanogaster de bulunan bir proteinin insandaki homologudur. Bu benzerlikten dolayı CRB1'in retinada hücre-hücre etkileşiminde ve hücre polaritesinin sağlanmasında rol aldığı düşünülmektedir. Bu gendeki mutasyonlar arRP'nin özel bir tipine ve LCA'ya neden olur. LCA mutasyonlarının %9-13'ü CRB1 genindeki mutasyonlardır.²⁶

LRAT

Retinoid metabolizmasında rolü olan RPE65 geninin arRP'lerden sorumlu olduğunun gösterilmesinden sonra hemen hemen benzer işleve sahip olan LRAT geninde (Lecithin retinol acyltransferase, 4q32.1) mutasyonların bulunması araştırmacılar için sürpriz olmamıştır. LRAT geninin protein ürünü retina pigment epitelinde ifade edilir. Vitamin A'nın 11-cis-retinole çevrilmesinde görev alır. Biyokimyasal olarak RPE65 proteini ile aynı fonksiyona sahiptir. arRP hastalarının %1'inden daha azında LRAT mutasyonu bulunmaktadır.²⁷

MERTK

MERTK geninde (c-mer protooncogene receptor tyrosine kinase, 2q13) arRP hastalarında bulunan mutas-

yon oranı %1'in altındadır. MERTK geninde yapılan çalışmalar fotoreseptör dış segment fagositoz bozukluğunun da retina dejenerasyonuna yol açan bir mekanizmayı başlatabileceğini göstermiştir.²⁸

NR2E3

NR2E3 geni (Nuclear receptor subfamily 2 group E3, 15q23) arRP ve otozomal resesif S-kon sendromuna (Enhanced S-cone syndrome) neden olmaktadır. S-kon sendromlu hastalarda mavi renge karşı hassaslık, gece körlüğü ve retina dejenerasyonu vardır. Diğer tipte retina dejenerasyonu olan hastalarda retina fotoreseptörleri giderek azalırken, bu hastalarda konların bir alt popülasyonu olan S-konların hassasiyeti ve üretimi normale oranla otuz kat artmaktadır. Kon fotoreseptörlerin sayısında görülen bu artış daha sonra retinanın yapısını bozarak dejenerasyon yolunu açmaktadır. S-kon sendromlu hastaların %94'ünde bu gende mutasyon vardır. S-kon sendromlu hastaların neredeyse tamamı bu gen için bağlantı göstermektedir.²⁹

PDE

PDE (cGMP phosphodiesterase) enziminin alfa (PDE6A) ve beta (PDE6B) alt ünitelerini kodlayan genlerde çok sayıda anlamsız ve yanlış anlamlı mutasyon bulunmaktadır. PDE6A kromozomun 5q33.1, PDE6B ise 4p16.3 bandında haritalanmıştır. PDE6A ve PDE6B genlerinde bulunan mutasyonlar arRP hastalarının yaklaşık olarak %3-4'ünden sorumludur.³⁰ PDE6B'nin amino ucundaki PDE gama alt birimini bağlayan işlevsel bölgede meydana gelen yanlış anlamlı bir mutasyon adCSNB'ye neden olmaktadır.³¹ Bu mutasyon PDE'nin tamamen inaktivasyonuna engel olarak rod hücresinin hassasiyetini azaltır. Gen hedefleme metoduyla PDE gama genleri homozigot olarak mutant yapılan fare modeli fenotip olarak insan RP'sini andırır. Doğumdan sonra hızlı bir retina dejenerasyonu gözlenen bu farelerde PDE gama genlerinin mutant olması nedeniyle cGMP PDE'nin aktivitesinin artması beklenirken tam tersine enzimin aktivitesinde azalma olmaktadır. Hayvan modelinde bu tür bir retina dejenerasyonu gözlenirken, yapılan mutasyon tarama çalışmalarında PDE'nin gama alt biriminde insan retina dejenerasyonlarına neden olan herhangi bir mutasyon saptanamamıştır.

RGR

RGR geni (Retinal G protein-coupled receptor) kromozomun 10q23.1 bandında yerleşim gösterir. Protein ürünü retina pigment epiteli ve müller hücrelerinde bulunan opsin homologudur.³²

RHO

RHO geni mutasyonları büyük çoğunlukla ve baskın olarak arRP'ye neden olsa da çok nadir olarak arRP hastalarında da mutasyon bulunmaktadır. Şimdiye kadar bu duruma örnek iki vaka bildirilmiştir. Bu hastalardan birinde akraba evliliği sonucu homozigot bir mutasyonla premature protein oluşmaktadır. Diğer hastadaki mutasyonun sonucunda rodopsin molekülü transdüsini aktive edememektedir.³³

RLBP1

Retina dejenerasyonuna neden olan bir diğer gen olarak RLBP1 geni (Retinaldehyde binding protein, 15q26.1) tanımlanmıştır. RLBP1 retina pigment epitelinde ifade edilir. Retinoid bağlayan bu protein 11-cis retinalin yenilenmesinde retinoid bağlayıcı protein olarak rol

oyun. 11-cis retinol ve 11-cis retinal için substrat taşıyıcı protein olarak davranır. RLBP1'deki mutasyonlar arRP ve "retinitis punctata albescens" fenotipe neden olur.³⁴⁻³⁵ arRP hastalarının %1'inden daha azı için sorumlu bir genidir. Yapılan diğer bir çalışmada ise bu gendeki splicing hatasına neden olan mutasyonların Newfoundland rod-kon distrofisi ve erken başlayan retina distrofisine neden olduğu bulunmuştur.³⁶ Bu hastalardaki klinik belirtiler retinol (Vitamin A) eksikliği ile eşdeğerdir. Hastalarda diğer klasik RP vakalarından farklı olarak daha ağır klinik bulgular mevcuttur.

RPE65

RPE65 (Retinal pigment epithelium 65 kD protein, 1p31) retina pigment epitelinde ifade edilen bir genidir. Bu gen retina pigment epitelinde ifade edilen total proteinlerin %10' unu oluşturan mikrozomal bir proteini kodlamaktadır. RPE65 proteini retinol bağlama ve 11-cis-retinol dehidrogenaz ile ilişkili olan bir proteindir. LRAT geni ile aynı fonksiyona sahiptir. Retinoid metabolizmasında önemli rolleri olan bu proteinlerle olan yakın ilişkisi nedeniyle RPE65'in de retinoid metabolizmasıyla ilgili fonksiyonu üzerinde çalışılmaktadır. Bu gendeki mutasyonlar otozomal resesif çocukluk çağı retina distrofilerine (%2) ve LCA'ya (%16) neden olmaktadır.³⁷

SAG

SAG (S-antigen, arrestin, 2q37.1) geninin protein ürününün fotoreseptörlerde aktive olan fototransduksiyon şelalesinde inhibe edici etkisi vardır. Işıkla transduksiyonda yenilenme fazında rol alır. Bir çeşit otozomal resesif konjenital gece körlüğü olarak bilinen Oguchi hastalarında ve çok az sayıda arRP vakasında bu gende mutasyonlar saptanmıştır.³⁸

TULP1

TULP1 genindeki (Tubby like protein, 6p21.3) resesif mutasyonlar farelerde obesite, sağırılık ve retina dejenerasyonuna neden olmaktadır. Bu gen retinada özgül olarak ifade edilmektedir ancak fonksiyonu henüz aydınlatılmamıştır. TULP1 geninde bazı arRP'li hastalarda retina dejenerasyonuna neden olan çok az sayıda mutasyon gösterilmiştir.³⁹

USH2A

USH2A geni (Usher syndrome type 2A, 1q41) mutasyonları Usher tip 2A olarak tanımlanan, orta ya da ağır işitme kaybı ile seyreden RP formuna neden olur. USH2A hastalarının %62'sinde bu gende en az bir mutasyon bulunmaktadır. Hastaların %20'si 2314delG mutasyonu taşıdığı için, bu mutasyon popülasyon taramaları için iyi bir adaydır. İşitme kaybı olmayan arRP hastalarında bu gende bulunan mutasyonların oranı %4-5 oranında olduğu için USH2A şimdiki kadar bulunan genler içerisinde nonsendromik RP'den en çok sorumlu tutulan genlerden biridir.⁴⁰

X-Geçişli Retinitis Pigmentosa

XLRP hastaları diğer RP hastaları içerisinde retina dejenerasyonunun erken belirti vereni ve klinik olarak ağır olan formudur.⁴¹ İlk RP çalışmaları hastalığın X kromozomu ile geçişinin açık şekilde gözleendiği XL (X-linked) olarak tanımlanan aileler üzerine yoğunlaşmıştır. X geçişli kalıtım araştırmacılarına bu kromozom üzerinde çalışacaklarına dair açık bir ipucu verir. X geçişli kalıtımın gözleendiği soy ağaçları incelendiğinde kadınların da hastalıktan etkilendiği fakat etkilenmiş erkek birey

sayısının daha fazla olduğu görülür. Bu kalıtım tipinde hasta olan erkekler hastalıklarını erkek çocuklarına geçirmezler. X geçişli RP'lerle yapılan çalışmalar sonucunda RP2 ve RPGR genleri ile RP6, RP23, RP24 lokusları bulunmuştur.²

RP2

Bhattacharya ve arkadaşları RFLP analizi ile ilk X-geçiş gösteren RP lokusu olarak RP2'yi Xp11.23 bandı üzerinde haritalamışlardır.⁴² XLRP hastalarının %10-20'sinde RP2 mutasyonu nedeniyle retina dejenerasyonu meydana gelmektedir.

RPGR

RP3 lokusunda XLRP fenotipden sorumlu RPGR geni (Retinitis pigmentosa GTPase regulator, Xp11.4) X kromozomunda yerleşim gösteren diğer bir XLRP lokusu olan RP2'nin distal kısmında haritalanmıştır.⁴¹ Bu hastalık grubunda yapılan çalışmalarda RPGR genindeki mutasyonlardan etkilenen XLRP'li ailelerin oranı %70 olarak bulunmuştur.

Digenik Retinitis Pigmentosa

Kajiwara ve arkadaşları iki farklı gende birleşik heterozigot mutasyon taşıyan RP hastaları rapor etmişlerdir.¹⁶ Bu genler periferin/RDS ve ROM1 genleridir.⁴³ ROM1 proteini periferin/RDS geni ile homologdur ve aynı yapısal role sahip olduğu düşünülmektedir. Periferin/RDS ile fonksiyonel bir dimer kompleksi yapar. Bu hastaların ebeveynleri ROM1 ya da periferin/RDS genlerinden birinde mutasyon taşıyıp hiç bir patoloji göstermez. Digenik patolojik retina dejenerasyonların gözlenmesi farklı allellerdeki mutasyonların kombinasyonu ile oluştuğundan tek gen bozukluklarından daha kompleksir.

Sendromik Retinitis Pigmentosa

En iyi çalışılan hastalık grubu resesif geçiş gösteren Usher ve Bardet-Biedl sendromlarıdır. Usher sendromu için USH1E, USH2B lokusları ve CDH23, MASS1, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A, USH3A genleri klonlanmıştır.^{2,44}

Bardet-Biedl sendromu için ARL6, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, MKKS, PTHB1, TTC8 genleri klonlanmıştır.²

CSNB

CSNB (Congenital stationary night blindness) hastalarında ilerlemeyen gece körlüğü, genellikle miyop ve azalan görüşle seyreden bir görme sorunu vardır. CSNB hafif seyreden, rodların fonksiyon bozukluğudur fakat retinanın dejenerasyonu olmadığı bir hastalık görüntüsü ortaya çıkmaktadır.⁴⁵ Bugüne kadar üç otozomal dominant (GNAT1, PDE6B, RHO), dört otozomal resesif (GRK1, GRM6, RDH5, SAG) ve üç X-geçişli (CACNA1F, NYX, RPGR) kalıtım gösteren genin bu hastalığa neden olduğu bulunmuştur. En az dört ortak lokus RP ve CSNB'ye neden olmaktadır.² Rodopsin mutasyonları adRP ve çok nadir olarak da arRP ve CSNB'ye neden olur ancak adCSNB rodopsin genindeki bazı mutasyonlarla da ortaya çıkmaktadır. Rodopsinin 11-cis retinal bağlama bölgesinde yer alan mutasyonlar RP yerine CSNB gelişimine neden olur. Ayrıca adCSNB'ye PDE6B mutasyonları da neden olur.³¹ Transdüsünün alfa (GNAT1) alt ünitesinde meydana gelen mutasyonlar ise Nougaret tipi CSNB'ye yol açar.⁴⁶ Otozomal resesif kalıtım gösteren Oguchi hastalığı bir çeşit CSNB olarak bilinir. Hastalık SAG ve RHOK genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar.^{38,47} Bu iki eleman ışığa cevaptan sonra rodların dinlenme fazının düzen-

lenmesinde fonksiyon görürler. RDH5 gen mutasyonları ise gene bir çeşit CSNB gelişimine neden olur. X-geçiş gösteren CSNB RP3 lokusunda yer alan RPGR genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır.⁴¹ NYX geninde bulunan mutasyonlar da X geçişli CSNB'ye neden olur.⁴⁸ NYX geninin ürünü olan niktalopin proteininin amino asit dizisi incelendiğinde protein-protein etkileşiminde rol alan motifler bulunmuştur. Hücrede özellikle protein trafiği ve hücreyel faaliyetlerin düzenlenmesi için proteinlerin birbirleriyle ilişkisi önemlidir. Bu genin fonksiyonunun aydınlatılması retinadaki hücre-hücre ilişkilerini anlamaya yardımcı olacaktır. CACNA1F geni X kromozomunun Xp11.23 bantında haritalanmıştır. XLCSNB hastalarının yaklaşık %60-90'ında bu gende mutasyon bulunmuştur.⁴⁹

KAYNAKLAR

- Evans-Gregory K, Bhattacharya SS, Genetic blindness: current concepts in the pathogenesis of human outer retinal dystrophies, *TIG*. 1998;14:103-108.
- RetNet: <http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet>.
- Farber DB, Danciger M: Identification of genes causing photoreceptor degenerations leading to blindness, *Current Opinion in Neurobiology*. 1997;7:666-673.
- Inglehearn, CF: Molecular genetics of human retinal dystrophies, *Eye*. 1998;12:571-579.
- van Soest S, Westerweld A, de Jong PT, et al.: Retinitis pigmentosa: Defined from a molecular point of view, *Survey of Ophthalmology*. 1999;43:321-334.
- Dryja TP, McGee TL, Reichel E, et al.: A point mutation of rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa, *Nature*. 1990;343:364-366.
- Rebello G, Ramesar R, Vorster A, et al.: Apoptosis-inducing signal sequence mutation in carbonic anhydrase IV identified in patients with the RP17 form of retinitis pigmentosa, *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101:6617-6622.
- Swaroop A, Xu JZ, Pawar H, et al.: Conserved retina-specific gene encodes a basic motif/leucine zipper domain, *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1992;89:266-270.
- Tubb BE, Bardiens-Kruger S, Kashork CD, et al.: Characterization of human retinal fascin gene (FSCN2) at 17q25: close physical linkage of fascin and cytoplasmic actin genes, *Genomics*. 2000;65:146-156.
- Sato M, Nakazawa M, Usui T, et al.: Mutations in the gene coding for guanylate cyclase-activating protein 2 (GUCA1B gene) in patients with autosomal dominant retinal dystrophies, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:235-242.
- Bowne SJ, Sullivan LS, Mortimer SE, et al.: Spectrum and frequency of mutations in IMPDH1 associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa and leber congenital amaurosis, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:34-42.
- Bessant, DAR, Payne AM, Mitton KP, et al.: A mutation in NRL is associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa, *Nat Genet*. 1999;21:355-356.
- Nishiguchi KM, Friedman JS, Sandberg MA, et al.: *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101:17819-17824.
- Goldberg AF, Moritz OL, Molday RS: Heterologous expression of photoreceptor peripherin/rds and Rom-1 in COS-1 cells: assembly, interactions, and localization of multisubunit complexes, *Biochemistry*. 1995;34:14213-14219.
- Kajiwara K, Hahn LB, Mukai S, et al.: Mutations in the human retinal degeneration slow gene in autosomal dominant retinitis pigmentosa, *Nature*. 1991;354:480-483.
- Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP: Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci, *Science*. 1994;264:1604-1608.
- Martinez-Gimeno M, Gamundi MJ, et al.: Mutations in the pre-mRNA splicing-factor genes PRPF3, PRPF8, and PRPF31 in Spanish families with autosomal dominant retinitis pigmentosa, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:2171-2177.
- Bowne SJ, Daiger SP, Hims MM, et al.: Mutations in the RP1 gene causing autosomal dominant retinitis pigmentosa, *Hum Mol Genet*. 1999; 11:2121-2128.
- Inglehearn, CF, Keen TJ, Al-Maghteh M, et al.: Further refinement of the location for autosomal dominant retinitis pigmentosa on chromosome 7p (RP9), *Am J Hum Genet*. 1994;54:675-680.
- Abid A, Ismail M, Mehdi SQ, Khaliq S: Identification of novel mutations in the SEMA4A gene associated with retinal degenerative diseases, *J Med Genet*. 2006;43:378-381.
- Cremers FPM, Pol DJR van, de Driël M van, et al.: Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR, *Hum Mol Genet*. 1998;7:355-362.
- Özgül RK, Durukan H, Turan A: Molecular analysis of the ABCA4 gene in Turkish patients with Stargardt disease and retinitis pigmentosa, *Hum Mutat*. 2004;23:523.
- Tuson M, Marfany G, Gonzalez-Duarte R: Mutation of CERKL, a novel human ceramide kinase gene, causes autosomal recessive retinitis pigmentosa (RP26), *Am J Hum Genet*. 2004;74:128-138.
- Dryja TP, Finn JT, Peng, YW: Mutations in the gene encoding the alpha subunit of the rod cGMP-gated channel in autosomal recessive retinitis pigmentosa, *Proc Natl Acad Sci*. 1995;92:10177-10181.
- Bareil C, Hamel CP, Delague V, et al.: Segregation of a mutation in CNGB1 encoding the beta-subunit of the rod cGMP-gated channel in a family with autosomal recessive retinitis pigmentosa, *Hum Genet*. 2001;108:328-334.
- den Hollander AI, Heckenlively JR, van den Born LI, et al.: Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa with Coats-like exudative vasculopathy are associated with mutations in the Crumbs homologue 1 (CRB1) gene, *Am J Hum Genet*. 2001;69:198-203.
- Thompson, DA, Li Y, McHenry CL, et al.: Mutations in the gene encoding lecithin retinol acyltransferase are associated with early-onset severe retinal dystrophy, *Nat Genet*. 2001;128:123-124.
- Gal A, Li Y, Thompson DA, Weir J, et al.: Mutations in MERTK, the human orthologue of the RCS rat retinal dystrophy gene, cause retinitis pigmentosa, *Nat Genet*. 2000;26:270-271.
- Haider NB, Jacobson SG, Cideciyan AV, et al.: Mutation of a nuclear receptor gene, NR2E3, causes enhanced S cone syndrome, a disorder of retinal cell fate, *Nat Genet*. 2000;24:99-100.
- Dryja TP, Rucinski DE, Chen SH, et al.: Frequency of mutations in the gene encoding the alpha subunit of rod cGMP-phosphodiesterase in autosomal recessive retinitis pigmentosa, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1859-1865.
- Gal A, Orth U, Baehr W, et al.: Heterozygous missense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta subunit gene in autosomal dominant stationary night blindness, *Nat Genet*. 1994;7:64-68.
- Chen XN, Korenberg JR, Jiang M: Localization of the human RGR opsin gene to chromosome 10q23, *Hum Genet*. 1996;97:720-722.
- Rosenfeld PJ, Cowley GS, McGee TL: A null mutation in the rhodopsin gene causes rod photoreceptor dysfunction and autosomal recessive retinitis pigmentosa, *Nat Genet*. 1992;1:209-213.
- Maw MA, Kennedy B, Knight A, et al.: Mutation of the gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in autosomal recessive retinitis pigmentosa, *Nature Genetics*. 1997;17:198-200.
- Morimura H, Berson EL, Dryja TP: Recessive mutations in the RLBPI gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in a form of retinitis punctata albescens, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1000-1004.
- Eichers ER, Green JS, Stockton DW: Newfoundland rod-cone dystrophy, an early-onset retinal dystrophy, is caused by splice-junction mutations in RLBPI, *Am J Hum Genet*. 2002;70:955-964.
- Gu SM, Thompson DA, Srikanthi CRS, et al.: Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy, *Nat Genet*. 1997;17:194-197.
- Fuchs S, Nakazawa M, Maw M, et al.: A homozygous 1-base pair deletion in the arrestin gene is a frequent cause of Oguchi disease in Japanese, *Nat Genet*. 1995;10:360-362.
- Hagstrom SA, North MA, Nishina PL, et al.: Recessive mutations in the gene encoding the tubby-like protein TULP1 in patients with retinitis pigmentosa, *Nat Genet*. 1998;18:174-176.
- Rivalta C, Sweklo EA, Berson EL, et al.: Missense mutation in the USH2A gene associated with recessive retinitis pigmentosa without hearing loss, *Am J Hum Genet*. 2000;66:1975-1978.
- Meindl A, Dry K, Hermann K, et al.: A gene (RPGR) with homology to the RCC1 guanine-nucleotide exchange factor is mutated in X-linked retinitis pigmentosa (RP3), *Nat Genet*. 1996;13:35-42.
- Bhattacharya SS, Wright AF, Clayton JF, et al.: Close genetic linkage between X-linked retinitis pigmentosa and a restriction fragment length polymorphism identified by recombinant DNA probe, L1.28, *Nature*. 1984;309:253-255.
- Connell G, Bascom R, Molday L, Photoreceptor peripherin is the normal product of the gene responsible for retinal degeneration in the rds mouse, *Proc Natl Acad Sci*. 1991;88:723-726.
- Ahmed ZM, Riazuddin S, Riazuddin S: The molecular genetics of Usher syndrome, *Clin Genet*. 2003;63:431-444.
- Aldred MA, Dry KL, Sharp DM, et al.: Linkage analysis in X-linked congenital stationary night blindness, *Genomics*. 1992;14:99-104.
- Dryja TP, Hahn LB, Reboul T, et al.: Missense mutation in the gene encoding the alpha-subunit of rod transducin in the nougaret form of congenital stationary night blindness, *Nat Genet*. 1996;13:358-360.
- Yamamoto S, Sippel KC, Berson EL, et al.: Defects in the rhodopsin kinase gene in the Oguchi form of stationary night blindness, *Nat Genet*. 1997;15:175-178.
- Pusch CM, Zeitz C, Brandau O, et al.: The complete form of X-linked congenital stationary night blindness is caused by mutations in a gene encoding a leucine-rich repeat protein, *Nat Genet*. 2000;26:324-327.
- Boycott KM, Maybaum TA, Naylor MJ, et al.: A summary of 20 CACNA1F mutations identified in 36 families with incomplete X-linked congenital stationary night blindness, and characterization of splice variants, *Hum Genet*. 2001;108:91-97.