

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

RETİNİTİS PİGMENTOZA VE BİPOLAR BOZUKLUK
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Ayşen PEHLİVAN

DOKTORA TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ

Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 21.DOK.001 kodlu proje ile desteklenmiştir.

2024-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Yüksek Lisans / Doktora Öğrencisinin

Adı Soyadı:

Ayşen PEHLİVAN

İmza:

Danışmanın

Ünvanı, Adı Soyadı:

Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ

İmza:

KABUL ve ONAY

Prof. Dr. S. Handan YILDIZ danışmanlığında Ayşen PEHLİVAN tarafından hazırlanan “Retinitis Pigmentoza ve Bipolar Bozukluk Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

27.06.2024

JÜRİ:

Başkan: Prof. Dr. Sırrı ÇAM (Manisa Celal Bayar Üniv.)

Üye : Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ (Afyonkarahisar Sağ. Bil. Üniv.).....

Üye : Prof. Dr. Müjgan Ö. ERDOĞAN (Afyonkarahisar Sağ. Bil. Üniv.).....

Üye : Prof. Dr. Tolga ERTEKİN (Afyonkarahisar Sağ. Bil. Üniv.).....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Nermin AKÇALI (Biruni Üniv.)

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim sürecimin her aşamasında eğitim olanaklarımı en üst seviyede oluşturan, akademik yolculuğumda ilgi, bilgi ve önerilerini esirgemeyen kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ’a, ‘Bilgi, güçtür.’ ifadesi ile bana yön veren ve sevgisini gönülden hissettiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN’a teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte karşılaştığım her zorlukta bana üstesinden gelebileceğimi hatırlatan ve desteğini koşulsuz sunan sevgili eşim Doktorant Emre PEHLİVAN’a, küçük kalbiyle bana sonsuz güvenen biricik kızım Nare Yaz’a, aileme ve çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Destek ve emeklerinizi başımın tacı edeceğime bu vesile ile söz veriyorum.

Ayşen PEHLİVAN

Afyonkarahisar, Haziran 2024

RETİNİTİS PİGMENTOZA ve BİPOLAR BOZUKLUK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Ayşen PEHLİVAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Doktora Tezi
Haziran 2024
Danışman: Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ

ÖZET

Retinitis pigmentosa (RP), fotoreseptör hücre ölümü ve retina pigment epitel atrofisinin neden olduğu görme kaybının ilerleyici bir formu olup, genetik olarak heterojen retinal distrofilerin en yaygın çeşitidir. RP'nin dünya çapındaki prevalansının %0,25 olduğu kabul edilmektedir. Bipolar bozukluk (BB) ise, beynin yapısal ve işlevsel değişiklikleri sonucu manik, hipomanik ve depresyon ataklarının dönüşümlü olarak seyrettiği kronik ve genetik heterojeniteye sahip duygudurum bozukluğudur. BB'nin dünya çapındaki prevalansı %0,1 olarak kabul edilmektedir. Bu iki hastalığında moleküler patolojisi henüz kesin olarak aydınlatılmamıştır. Retina ve beyin ortak embriyolojik kökene sahiptir. Literatürde retina dejenerasyonları ve farklı nörodejeneratif hastalıkların birbirleriyle ilişkili olabileceğini öne süren genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) bulunmaktadır. RP ve BB hastalıklarının her ikisini de bulunduran olguların varlığı nedeni ile bu hastalıklarının moleküler patolojilerinde ortaklaşan yollar olabileceği akla gelmektedir. Çalışmamızda, hem RP hem de BB hastalıklarının etiyolojisinde etkisi olabilecek genetik alt yapının örtüştüğü olası genotipleri açığa çıkartabilmek amacıyla bu hastalıkların kümелendiği birbiriyle ilişkisiz üç aileden oluşturulan 10 kişilik örnekleme tüm ekzom dizileme (WES) yöntemi ile genotiplendirme yapılmıştır. WES analizi ile 15 varyant tanımlanarak genotip-fenotip korelasyonu yapılmıştır. Bu varyantların dördünün patojenik olduğu bilinmektedir. Patojenik varyantların biri RP fenotipi ile ilişkilendirilmiş olan *RHO* genindeki c.1033G>A varyantı, üçü daha önce farklı patolojik fenotipler ile ilişkilendirilmiş olan genlere ait KCNN2:c.2005C>T, PAH:c.782G>A, DMD:c.3G>A varyantlarıydı. Diğer 11 varyant veri tabanlarında VUS olarak değerlendirilmişti. Bu varyantların beşi novel olup, *DCC*, *RP1L1*, *CACNA1C*, *TNNT3*, *CHM* genlerinde tespit

edildi. RP ve BB'ye aynı anda etki edebileceğini düşündüğümüz patojenik RHO:c.1033G>A:p.val345met varyantı çalışmamızın en önemli bulgusunu oluşturmaktadır. Çalışmamız RP ve BB hastalıklarının etiyolojisinde ortak bir genetik etken olup olmadığını WES analizi üzerinden değerlendiren ilk çalışmadır. Sonuçlarımız literatüre bu iki hastalığın genetik temelini aydınlatılması ve bütünleştirici sağlık uygulamalarının oluşturulmasına katkı sağlayacak veriler sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Retinitis Pigmentosa (RP), Bipolar bozukluk (BB), Tüm Ekzom Dizileme (WES), varyant.

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN RETINITIS PIGMENTOSA and BIPOLAR DISORDER

Ayşen PEHLİVAN

**Afyonkarahisar Health Sciences University
Institute of Graduate Education Department of Medical Genetics PhD Thesis
June 2024
Supervisor: Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ**

ABSTRACT

Retinitis pigmentosa (RP) is a progressive form of visual loss caused by photoreceptor cell death and retinal pigment epithelial atrophy and is the most common type of genetically heterogeneous retinal dystrophy. The worldwide prevalence of RP is considered to be 0.25%. Bipolar disorder (BD) is a chronic and genetically heterogeneous mood disorder characterized by alternating episodes of manic, hypomanic and depression as a result of structural and functional changes in the brain. The worldwide prevalence of BD is considered to be 0.1%. The molecular pathology of these two disorders has not yet been definitively elucidated. Retina and brain have a common embryologic origin. There are genome-wide association studies (GWAS) suggesting that retinal degenerations and different neurodegenerative diseases may be related. The presence of cases with both RP and BB diseases suggests that these diseases may have common molecular pathologies. In our study, genotyping was performed by whole exome sequencing (WES) method in a sample of 10 individuals from three unrelated families in which these diseases cluster in order to reveal possible genotypes with overlapping genetic backgrounds that may have an effect on the etiology of both RP and BB diseases. WES analysis identified 15 variants and genotype-phenotype correlation was performed. Four of these variants are known to be pathogenic. One of the pathogenic variants was the c.1033G>A variant in the RHO gene, which has been associated with the RP phenotype, and three were KCNN2:c.2005C>T, PAH:c.782G>A, DMD:c.3G>A variants belonging to genes previously associated with different pathological phenotypes. The other 11 variants were evaluated as VUS in the databases. Five of these variants were novel and were detected

in DCC, RP1L1, CACNA1C, TNNT3, CHM genes. The pathogenic RHO:c.1033G>A:p.val345met variant, which we think may affect RP and BB simultaneously, constitutes the most important finding of our study. Our study is the first study to evaluate whether there is a common genetic factor in the etiology of RP and BB diseases through WES analysis. Our results provide the literature with data that will contribute to the elucidation of the genetic basis of these two diseases and the establishment of integrative health practices.

Key words: Retinitis pigmentosa (RP), Bipolar disorder (BB), Whole Exome Sequencing (WES), variant.



İÇİNDEKİLER

Sayfa

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
KABUL ve ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Retinitis Pigmentoza.....	4
2.1.1 Gözün Gelişimi	4
2.1.2 Retina	6
2.1.3 Fotoreseptörler	8
2.1.4 Fotoreseptörlerde Fototransdüksiyon Kaskadı	10
2.1.5 Retinal Distrofiler	11

2.1.6 Retinitis Pigmentoza'nın Klinik Tipleri	13
2.1.7 Retinitis Pigmentoza Etiyolojisi	14
2.1.7.1 Retinitis Pigmentoza ile İlişkili Genler	16
2.1.8 Retinitis Pigmentoza'da Genetik Danışmanlık ve Prenatal Tanı	24
2.2 Bipolar Bozukluk	24
2.2.1 Bipolar Bozukluğun Klinik Tipleri.....	24
2.2.2 Bipolar Bozukluk Etiyolojisi	26
2.2.2.1 Bipolar Bozukluk ile İlişkili Genler.....	29
2.2.2.2 Bipolar Bozukluk ve Çevresel Faktörler.....	41
2.2.4 Bipolar Bozukluk'ta Genetik Danışmanlık ve Prenatal Tanı.....	43
2.2.5 Bipolar Bozukluk'ta Tedavi Yaklaşımı	44
2.3 Retinitis Pigmentoza ve Bipolar Bozukluk Arasındaki İlişki.....	45
2.4 Tüm Ekzom Dizileme Çalışmaları	49
2.4.1 Retinitis Pigmentoza Tüm Ekzom Dizileme Çalışmaları	50
2.4.2 Bipolar Bozukluk Tüm Ekzom Dizileme Çalışmaları	52
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	64
3.1 Çalışma Grubunun Belirlenmesi	64
3.2 Periferik Kandan DNA İzolasyonu.....	64
3.3 Genomik DNA Miktar ve Saflığının Ölçümü	64

3.4 Tüm Ekzom Dizileme.....	65
3.5 Biyoinformatik Analiz	68
4. BULGULAR	70
4.1 Aile Öyküsü, Klinik Bulgular ve Soyağaçları.....	70
4.2 Moleküler Bulgular	76
5. TARTIŞMA	81
5.1 Aile 1 Tüm Ekzom Dizileme Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	81
5.1.1 <i>RHO</i> (Rodopsin) Geni ve NM_000539.3:c.1033G>A Varyantının Fenotip ile İlişkisi.....	81
5.1.2 <i>DCC</i> (Netrin 1 reseptörü) Geni ve NM_005215.4:c.896A>G Varyantının Fenotip ile İlişkisi	90
5.1.3 <i>GNBIL</i> (Guanin nükleotid bağlayıcı protein (G proteini) beta polipeptit 1-benzeri) Geni ve NM_053004.3:c.976C>T Varyantının Fenotip ile İlişkisi	93
5.2 Aile 2 Tüm Ekzom Dizileme Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	95
5.2.1 <i>RBP3</i> (Retinol bağlayıcı protein 3) Geni ve NM_002900.3:c.1141G>C Varyantının Fenotip ile İlişkisi.....	95
5.2.2 <i>RP1L1</i> (RP1 benzeri protein 1) Geni ve NM_178857.6:c.3979_3980delACinsGT Varyantının Fenotip ile İlişkisi	98
5.2.3 <i>TNRC6B</i> (6B içeren trinükleotid tekrarı) Geni NM_001024843.2:c.2815G>C Varyantının Fenotip ile İlişkisi.....	100
5.2.4 <i>CACNA1C</i> (Voltaja bağlı, L tipi kalsiyum kanalı, alpha-1c alt ünitesi) Geni NM_001167624.3:c.5068_5070delGCT Varyantının Fenotip ile İlişkisi.....	101

5.2.5 <i>KCNN2</i> (Kalsiyumla aktive olan orta/küçük iletkenlikli potasyum kanalı-üye 2) Geni NM_021614.4:c.2005C>T Varyantının Fenotip ile İlişkisi	104
5.2.6 <i>NRP2</i> (Nöropilin 2) Geni NM_003872.3:c.1282C>T Varyantının Fenotip ile İlişkisi.....	106
5.2.7 <i>TNNT3</i> (Troponin t3, hızlı iskelet) Geni NM_001042780.3:c.99_101del Varyantının Fenotip ile İlişkisi.....	107
5.2.8 <i>PAH</i> (Fenilalanin hidroksilaz) Geni NM_000277.3:c.782G>A Varyantının Fenotip ile İlişkisi	108
5.2.9 <i>DMD</i> (Distrofin) Geni NM_004014.3:c.3G>A Varyantının Fenotip ile İlişkisi	109
5.3 Aile 3 Tüm Ekzom Dizileme Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	110
5.3.1 <i>CHM</i> (Rab taşıyıcı protein-1) Geni NM_000390.4:c.1864C>T Varyantının Fenotip ile İlişkisi	110
5.3.2 <i>GABRD</i> (Gama-aminobütirik asit reseptörü, delta) Geni NM_000815.5:c.659G>A Varyantının Fenotip ile İlişkisi.....	111
5.3.3 <i>PDE6C</i> (Fosfodiesteraz 6C) Geni NM_006204:c.2477T>C Varyantının Fenotip ile İlişkisi	113
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	116
7. KAYNAKLAR.....	118
EKLER.....	149
ÖZGEÇMİŞ	158

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

RP	: Retinitis Pigmentoza
BB	: Bipolar Bozukluk
WES	: Tüm Ekzom Dizileme
RPE	: Retina Pigment Epiteli
RD	: Retinal Distrofi
<i>RHO</i>	: Rodopsin
<i>DCC</i>	: Netrin 1 Reseptörü
<i>GNB1L</i>	: Guanin Nükleotid Bağlayıcı Protein Beta Polipeptit 1-Benzeri
<i>RBP3</i>	: Retinol Bağlayıcı Protein 3
<i>RP1L1</i>	: RP1 Benzeri Protein 1
<i>TNRC6B</i>	: 6B İçeren Trinükleotid Tekrarı
<i>CACNA1C</i>	: Voltaja Bağlı, L Tipi Kalsiyum Kanalı, Alpha-1c Alt Ünitesi
<i>KCNN2</i>	: Kalsiyumla Aktive Olan Küçük İletkenlikli Potasyum Kanalı-Üye 2
<i>NRP2</i>	: Nöropilin 2
<i>TNNT3</i>	: Troponin T3, Hızlı İskelet
<i>PAH</i>	: Fenilalanin Hidroksilaz
<i>DMD</i>	: Distrofin
<i>CHM</i>	: Rab Taşıyıcı Protein-1

GABRD : Gama-Aminobütirik Asit Reseptörü, Delta

PDE6C : Fosfodiesteraz 6C

ACMG : American College of Medical Genetics and Genomics

OCT : Optik Koherens Tomografi

GWAS : Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması



TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1: Oküler yapıların kökenleri	4
Tablo 2.2: Retinal nörojenezi sağlayan temel transkripsiyon faktörleri.....	7
Tablo 2.3: Sendromik olan ve olmayan retinitis pigmentosa tiplerinin genel prevalansı	13
Tablo 2.4: RP'de yer alan biyolojik mekanizmaları etkileyen genler.....	19
Tablo 2.5: Genom çapında anlamlı BB risk bölgeleri ve fonksiyonu	31
Tablo 2.6: PGC GWAS çalışmasında tanımlanan genler ve fonksiyonları	34
Tablo 2.7: 2008-2022 yılları arasında yapılan BB GWAS çalışmalarının sonuçları.....	35
Tablo 2.8: GWAS sonucu aday genler ve fonksiyonları	37
Tablo 2.9: WES sonucu ilişkili bulunan varyantlar, fonksiyonları ve patojenite tahminleri	51
Tablo 2.10: WES sonucu BB ile ilişkili bulunan varyantlar ve fonksiyonları	53
Tablo 3.1: Fallow cell yükleme ve dizileme iş akışı	67
Tablo 4.1: Olgulara ait demografik ve fenotipik veriler.....	75
Tablo 4.2: Olgulara ait Tüm Ekzom Dizileme analizi sonuçları	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2. 1: Göz gelişiminin genetik kontrolü	5
Şekil 2. 2: Gözün tabakaları.....	5
Şekil 2. 3: Retinal progenitör hücrelerinden gelişen retina hücreleri	6
Şekil 2. 4: A. Retina tabakaları B. Fotoresptör hücre yapıları	8
Şekil 2. 5: Rod ve konların elektron mikrografları.....	9
Şekil 2. 6: Rod ve kon fotoresptör temel farkları.....	9
Şekil 2. 7: Fotoresptörlerde fototransdüksiyon kaskadı.....	11
Şekil 2. 8: Retinitis pigmentosa hastalarında ilerleyici görme kaybı	13
Şekil 2. 9: Fundus muayenesi görüntüsü	15
Şekil 2. 10: OCT muayenesi sırasında karşılaşılan görüntüler.....	16
Şekil 2. 11: Bipolar bozukluk alt tipleri için semptomların polaritesi	25
Şekil 2. 12: Bipolar bozukluğun patofizyolojisi	27
Şekil 2. 13: Limbik ağda hasar ve nörotransmitter sinyallemede değişiklik	28
Şekil 2. 14: İçsel beyin aktivitesinin ve psikopatolojinin işlevsel olarak yeniden yapılandırılması.....	29
Şekil 2. 15: Merkezi sinir sisteminin bir uzantısı olarak göz	46
Şekil 4. 1: Aile 1'in soyağacı (olgular ok işareti (↗) ile gösterilmiştir.).....	72
Şekil 4. 2: Aile 2'nin soyağacı (olgular ok işareti (↗) ile gösterilmiştir.).....	73
Şekil 4. 3: Aile 3'ün soyağacı (olgular ok işareti (↗) ile gösterilmiştir.)	74
Şekil 5. 1: Rodopsin mutasyonlarının konumu	84

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalıtsal hastalıklar içerisinde göz hastalıkları önemli bir grubu oluşturur. Retinitis pigmentosa (RP), kalıtsal retinal distrofiler (RD) sınıfına ait, erken çocukluk döneminden geç yetişkinliğe kadar farklı yaşlarda başlayan genellikle ilerleyici görme kaybına neden olabilen heterojen bir göz hastalığıdır (Hassanpoor ve ark., 2023). RP’de, fotoreseptör hücrelerinde (rod-kon) eksprese edilen genlerde oluşan mutasyonlardan kaynaklanabilen fotoreseptör distrofisi gözlenmektedir. Hastalığın klasik tipinde rodlarda başlayan fonksiyon kaybı ve dejenerasyonunu, konlar ve retina pigment epitelindeki (RPE) hücrel kayıplar ve pigment birikimleri takip eder (Yeung ve ark., 2001). RP, Bardet-Biedl Sendromu ve Usher Sendromu da dahil olmak üzere bir dizi patolojik sendromda bir bileşen olarak görünmektedir (Small ve Desmarais, 1966). Psikiyatrik bozukluklar ve nadir görülen sendromların bilinen gen lokuslarıyla birlikte ortaya çıkması, kritik patofizyolojik ve terapötik etkileri anlamayı kolaylaştırabilir (Murphy ve ark., 1999). Örneğin, Usher sendromu, RP ve işitme kaybının fenotipik olarak birlikte görüldüğü duyuşal bozukluklarla ilişkili genetik hastalıklar grubunu oluşturur. Rao ve ark. tarafından ilk kez 2010 yılında, RP ve Bipolar bozukluğu (BB) olan Usher sendromlu bir hasta ve tedavi sonuçları bildirmiştir. BB, manik ve depresif dönemlerle seyreden, kronik, kalıtsal bir nöropsikiyatrik duygu durum bozukluğudur (Gordovez ve McMahon, 2020; McIntyre ve ark., 2020). BB, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır (Bauer ve Pfennig, 2005). BB patofizyolojisinin altında yatan mekanizmalar henüz kesin olarak belirlenemese de aday genler özellikle yapılan ilişki ve bağlantı analizi çalışmaları ile tanımlanmaya devam etmektedir (Topaloğlu ve ark., 2016). BB nedeni olabilecek çok sayıda doğrulanmış bağlantı bölgesi bulunmaktadır. Bunların içinde en az 16 lokusun RP’nin nedeni olarak da rol oynadığı belirtilmiştir (Berrettini 2000). Örneğin, Keats ve Corey (1999) yaptıkları çalışmada, 1q ve 5q RP ile seyreden Usher sendromu (tip II) genetik lokuslarının olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde, bu kromozomal bölgeler farklı çalışmalarda BB’nin bağlantı analizi çalışmalarına da dahil edilmiştir (Mirow ve ark., 1994; Turecki ve ark., 1995; Shink ve ark., 2002; Macgregor ve ark., 2004). RP ve BB farklı organ sistemlerinin etkilendiği hastalıklar olmasına rağmen nadir de olsa bazı klinik

gözlem ve vaka çalışmalarında birlikte değerlendirilmiştir (Rao ve ark., 2010; Kiely ve ark., 2024). RP, göz retinasında fotoreseptör hasarıyla ortaya çıkabilirken, BB zihinsel bir patolojidir (Umar Ali ve ark., 2017; T. W. Hsu ve ark., 2022). RP ve BB'nin birbiriyle doğrudan ilişkilerinin olup olmadığı bilinmemekle birlikte her iki hastalığında güçlü bir genetik temeli olduğu açıktır (Umar Ali ve ark., 2017; Kasyanov ve ark., 2020). Genetik faktörlerin karmaşık bir şekilde bir araya geldiği ve farklı genetik varyasyonların birbiriyle etkileşime girebileceği bilinmektedir. Moleküler mekanizmaların farklı sistemleri aynı anda etkileyebilmesi mümkündür. RP ve BB arasında kesişen moleküler mekanizmalar ise henüz aydınlatılmayı beklemektedir. Her iki duruma da etki ettiği düşünülen bazı nörotransmitter reseptörleri ve sinaptik iletimle ilgili genler çalışılmaya devam etmektedir. Örneğin; Glutamat, GABA, dopamin, seratonin retina ve beyinde sinir hücreleri arasındaki iletişimi düzenlemeye yardımcı olduğu bilinen nörotransmitterlerdir (Olney 1982; Lou, 1994; Ptito ve ark., 2021). Retina ve beyinde sinaptik iletim sürecini destekleyen *SYN1* (Sinapsin 1), *NRXN1* (Nereksin 1), *SHANK3* (SH3 ve çoklu ankrin tekrar alanları 3), *CACNA1F* (Cav1.4α alt birimi), *BDNF* (Beyinden türetilen nörotrofik faktör) gibi genler ise sinirsel fonksiyonları etkilemektedir (Nisar ve ark., 2022).

Literatürü incelediğimizde; hem RP hemde BB'den aynı anda etkilenen bireylerin olması (Rao ve ark., 2010) ve aynı etken maddenin her iki hastalığın tedavisinde olumlu sonuçlar vermesi (Yang ve Chen, 2008; Hou ve ark., 2016), RP ve BB'nin arasında ortak bir genetik ilişkinin olabileceğini ve meydana gelen bir varyantın her iki hastalığa da neden olabileceğini akla getirmiştir.

2004 yılında İnsan Genom Projesi'nin tamamlanması ile tüm sistem biyolojisini anlamaya yönelik yaklaşımların önü açılmıştır. Son yıllarda yapılan tüm sistem genetiğini tarama çalışmaları ile kompleks hastalıkların nasıl meydana geldiğini anlamak kolaylaşmıştır (Topaloğlu ve ark., 2016). İleri moleküler genetik yöntemler, hastalıktan sorumlu genlerin fonksiyonlarının aydınlatılmasına ışık tutmaktadır (Temizkan ve Arda, 2021). Günümüzde birçok genin moleküler patolojik etkisi aydınlatılmayı beklemektedir. 2005 yılından itibaren yeni nesil dizileme (NGS) teknolojileri ile uygun maliyetli, hızlı ve yüksek veri elde edilebilecek yöntemler kullanılmaya başlamıştır (Rabbani ve ark.,

2012). RP ve BB'nin kesişen moleküler temelini aydınlatılabilmesi için tüm ilişkili genlerin ve bu genlere ait protein ürünlerinin neler olduğu ve bu ürünlerin hücredeki fonksiyonlarının anlaşılması gereklidir. Genomda proteine çevrilen bölgeler ekzon olarak adlandırılır ve tüm ekzonlar genomun yaklaşık %1'ine karşılık gelmektedir. Ayrıca, ekzonlar hastalığa neden olan mutasyonların yaklaşık %85'ini içerir (Best ve ark., 2018). 'Ekzom' terimi ise genomdaki tüm ekzonları ifade etmektedir. Sonuçta ekzom genomda protein kodlayan dizilere odaklanmaktadır (Kato 2015). Tüm ekzom dizileme (WES) analizi, yaygın genetik bozuklukları ya da nadir genetik defektleri tanımlamak amacıyla genom içerisinde kodlanan ekzon bölgelerindeki varyasyonları belirlemek için kullanılan bir yöntemdir (Persico ve Napolioni, 2013). WES analizi ile her bir bireyde yaklaşık 20.000 varyant tanımlanır (Ng ve ark., 2009). Kompleks hastalıklar için birden fazla vakaya sahip ailelerin (multipleks aile) çalışılması ve bazı durumlarda özellikle bağlantı analizi ve ilişki çalışmalarının birleştirildiği tüm ekzom ve genom dizileme analizleriyle aileye özgü yüksek penetranslı mutasyonların tanımlanması mümkün olmuştur (Morris ve Barrett, 2012).

Bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada, aile ağacında RP ve BB görülen olgularda, her iki duruma da neden olabileceği düşünülen varyantları tanımlayarak varyasyon profillerinin neden olduğu kesişen moleküler mekanizmaların tanımlanmasına ve ileride yapılacak çalışmalara katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Retinitis Pigmentoza

Retinitis pigmentoza (RP), tüm retinal distrofileri kapsayan pigmenter retinopatiler grubuna ait, fotoreseptör kaybı ve pigment birikintileri ile ortaya çıkan genetik geçişli bir göz hastalığıdır (Hamel 2006; Süren ve ark., 2008).

2.1.1 Gözün Gelişimi

Göz, görsel bilgileri yakalamak ve işlemek için gereken yapılara sahip, kompleks ve ışığa duyarlı bir organdır (Noyan 1998; Bekerman ve ark., 2014; Dias ve ark., 2018). Kistik yapıdaki göz, algıladığı duyuları beyne optik sinirler, optik kiazma, optik yolaklar, genikulat cisimler ve optik sinyal sisteminde oluşan görsel yol aracılığıyla iletir. Göz gelişiminde rol oynayan hücreler; ektoderm ve mezoderm hücreleridir (Tablo 2.1) (Cook, 1995).

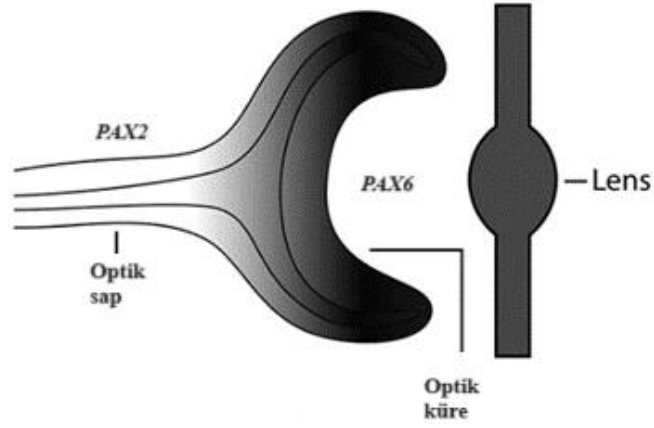
Tablo 2.1: Oküler yapıların kökenleri

Ektoderm			Mezoderm
Yüzey Ektodermi	Nöroektoderm		
	Nöral tüp	Nöral krest	
Lens	Retina (nöral ve pigment)	Koroid	Ekstraoküler kaslar
Kornea epiteli	Pupiller sfinkter ve dilator	Sklera	Kan damarları endoteli
Konjonktiva epiteli	İris epiteli	Kalan tüm bağ dokusu	Kan
Lakrimal bezler	Silier cisim epiteli	Silier kası	
Göz kapağı epidermisi ve kirpikler	Optik sinir	Arka vitreus cismi	

(Van Cruchten ve ark., 2017'den değiştirilerek)

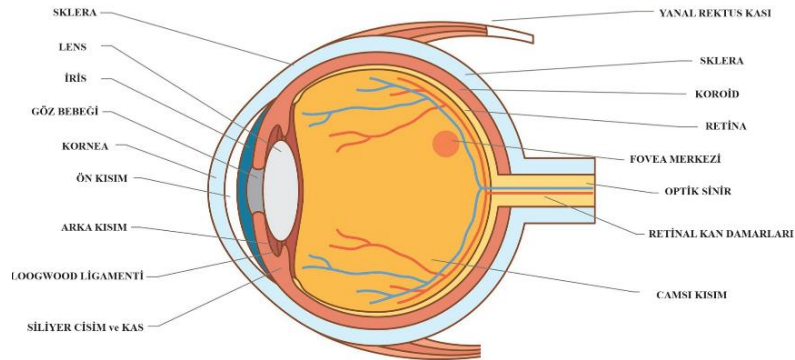
Göz 17. Gestasyonel Günde (GG) gelişmeye başlar, erken çocukluk döneminde gelişimine devam eder. Göz alanının iki bölgeye ayrılması, prekordal plakada ifade edilen sonic hedgehog sinyal molekülü (*SHH*) geni tarafından düzenlenir. *SHH* gen ifadesi, göz alanının ortasındaki *Paired Box gen 2*'yi (*PAX2*) artan yönde düzenlerken, *Paired Box gen 6*'yı (*PAX6*) azalan yönde düzenler. *PAX2* optik sapta ve *PAX6* ise optik küre ve

merceği oluşturacak olan yüzey ektoderminde ifade edilir (Şekil 2.1, Gehring ve Seimiya, 2010'dan değiştirilerek).



Şekil 2.1: Göz gelişiminin genetik kontrolü

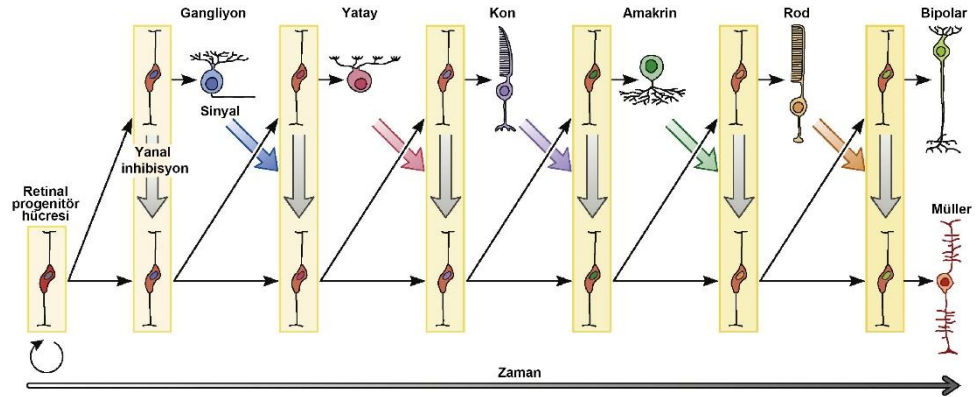
GG22'de gözler, ön beynin kenarlarında bir çift sığ çukur olarak görünecektir. GG28'de ise göz küresi oluşmaya başlar. GG29'da göz küresi, optik vezikülün invajinasyonu ile oluşmuş olur. Göz küresinin dış kısmı, iris ve siliyer cisime dönüşür. Daha sonra mezenkim, göz küresine sızar (Van Cruchten ve ark., 2017). Gözün yaklaşık %20'sini göz küresi kaplarken; ekstraoküler kaslar, fasia, yağ, kan damarları, sinirler ve gözyaşı bezi ise %80'lik kısmını oluşturur (Galloway ve ark., 1999). Göz küresinin tabakaları Şekil 2.2'de verilmiştir (Willoughby ve ark., 2010'dan değiştirilerek).



Şekil 2.2: Gözün tabakaları

2.1.2 Retina

Retina, gözün görme işlevini yerine getiren, uyarıları görme yolları ve optik sinirler vasıtasıyla beyne iletilen kısmıdır (Khurana 2019). Gelişmekte olan retinanın multipotent özellikli progenitör hücreleri farklılaşarak sırayla gangliyon hücreleri, yatay, kon, amakrin, rod, bipolar ve müller hücrelerini oluştururlar (Agathocleous ve Harris, 2009). Retinal hücrelerin gelişiminde nörogenez üç yolla gerçekleşir: Birincisi, erken dönem simetrik bölünmeleridir (soldan sağa işaretli oklar). İkincisi, hücrelerin sayıları arttıkça türetilen ilgili sinyaller de artar ve sonuçta gerçekleşen yanıl inhibisyonudur (dikey gri oklar). Üçüncüsü ise, özellikle yenidoğan nöronlarında aynı hücre tiplerinin üretimini kısıtlayan hücre kaderini yönlendiren sinyal yollarıdır (çapraz ve renkli oklar) (Şekil 2.3, Reese 2011'den değiştirilerek).



Şekil 2.3: Retinal progenitör hücrelerinden gelişen retina hücreleri

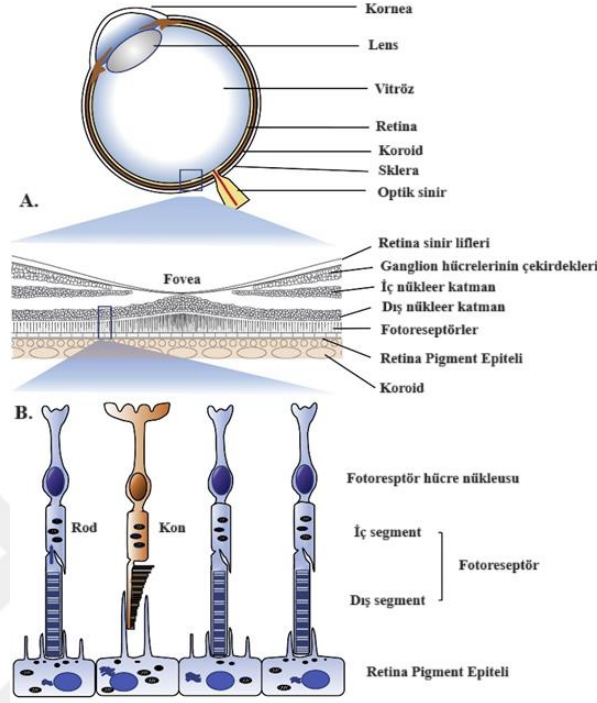
Retinal progenitör hücreler tarafından belirli dönemlerde eksprese edilen, heliks-loop-heliks (*bHLH*) ve *homeobox* gen ürünleri olan homeodomain protein ailelerinin temel transkripsiyon faktörleri, koordineli bir şekilde çalışarak retinal progenitör hücrelerin alt tiplerini oluşturur ve bu hücrelerin mitoz sonrası kaderlerini belirleyerek retina gelişiminin doğru bir şekilde gerçekleşmesini sağlar (Ohsawa ve Kageyama, 2008). Retinal nörogenezi sağlayan temel transkripsiyon faktörleri ve nörogenezdeki rolleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2: Retinal nörogenezi sağlayan temel transkripsiyon faktörleri

Transkripsiyon faktörü	Açık adı	Nöroenezdeki rolü
<i>Math5</i>	Heliks-loop-heliks proteini mATH-5	Retinal ganglion hücre üretimi
<i>Brn3b</i>	POU alanı, sınıf 4, transkripsiyon faktörü 2	Hedef gen transkripsiyon hızını modüle eden aktivatör veya baskılayıcı
<i>Isl1</i>	İnsülin gen arttırıcı protein ISL-1	DNA bağlayıcı transkripsiyonel aktivatör
<i>Foxn4</i>	Forkhead box proteini N4	Nöral/ nöronal olmayan dokuların gelişimi için gerekli olan transkripsiyon faktörü
<i>Prox1</i>	Prospero homeobox proteini 1	Hücre kaderinin belirlenmesi, gen transkripsiyonel regülasyonu ve progenitör hücre regülasyonu
<i>Otx2</i>	Homeobox proteini OTX2	Beynin ve duyu organlarının gelişiminde rol oynayan transkripsiyon faktörü
<i>Crx</i>	Kon-Rod homeobox geni	Opsin genleri de dahil olmak üzere fotoreseptöre özgü gen aktivatörü
<i>Rorβ</i>	Nükleer reseptör ROR-beta	DNA'yı bir monomer olarak ROR response elemanlarına (RORE) bağlayan nükleer reseptör
<i>Nrl</i>	Nöral retinaya özgü lösün fermuar proteini	RHO ve PDE6B dahil rod özgü genin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyonel aktivatör
<i>Nr2e3</i>	Fotoreseptöre özgü nükleer reseptör	Rod gelişim aktivatörü ve kon gelişim baskılayıcısı
<i>Mash1</i>	Achaete-scute homologue 1	Nöronal farklılaşmada anahtar rol oynayan aktivatör
<i>Math3</i>	Nörojenik farklılaşma faktörü 4	Amakrin hücre kaderi transkripsiyonel aktivatörü
<i>Chx10</i>	Görsel sistem homeobox 2	Hedgehog sinyal teşviki, hücre kaderinin belirlenmesi, gen transkripsiyonel regülasyonu ve progenitör hücre regülasyonu gibi gelişimsel süreçler

Retina, *Stratum pigmentosum* ve *Stratum nervosum* olmak üzere iki tabakadan oluşur. Dış tabaka olan *Stratum pigmentosum*'da, ışığı sinir sisteminde iletimi mümkün olan nöroelektrik enerjiye çevirmeye yarayan bir tabaka halinde melanin pigmenti içeren hücreler bulunur (Recep 2016). Bu nöroelektrik sinyalleri, bipolar hücreler vasıtasıyla ganglion hücrelerine iletilir. Ganglion hücre aksonları optik siniri oluşturduktan sonra retinadan çıkar, ventral ve dorsal yollara ayrılırlar (Jahshan ve ark., 2017). Bu hücreler, amakrin hücreler aracılığıyla iletişim kurar. Müller hücreleri ise retinadaki destek hücrelerdir (Güldeste Yılmaz 2022). Duyusal retina olarak da adlandırılan ışığı algılayan iç tabaka olan *Stratum nervosum*'da makula adı verilen yüksek konsantrasyonlu, sarı renkli fovea bölgesi bulunur ve keskin görüş için önemlidir (Van Cruchten ve ark., 2017; Klaas ve ark., 2022) Ayrıca iç tabakada, retinanın ana fonksiyonel komponentlerini

oluşturan fotorseptör hücreleri vardır. Retina tabakaları Şekil 2.4 A' da gösterilmiştir (Dias ve ark., 2018'den değiştirilerek.) .

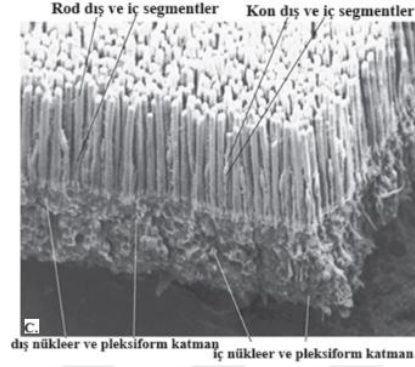


Şekil 2.4: A. Retina tabakaları B. Fotorseptör hücre yapıları

2.1.3 Fotorseptörler

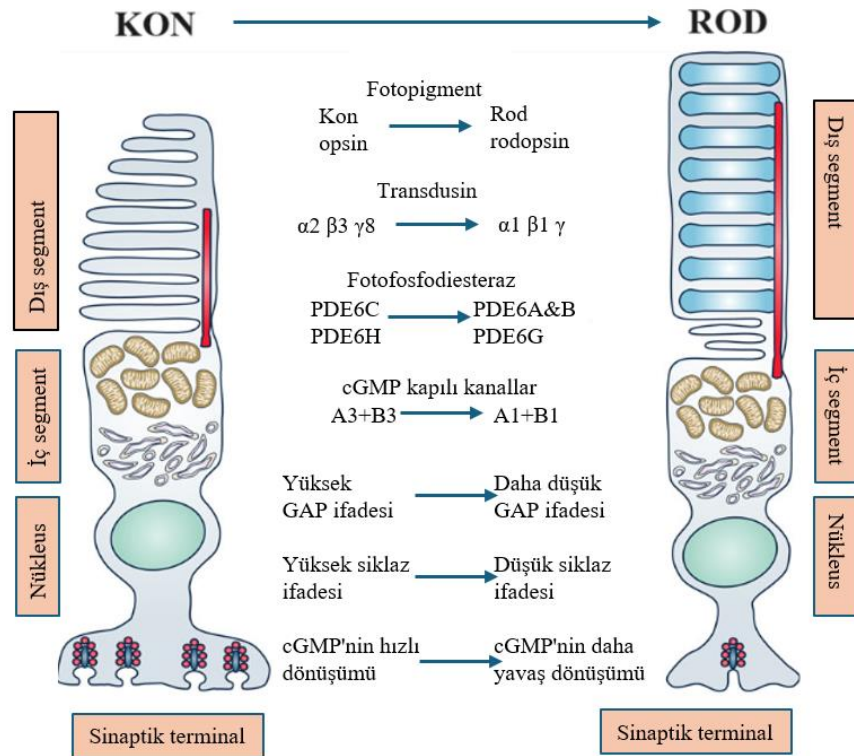
Fotorseptörler, görsel fototransdüksiyon yeteneğine sahip, sinirsel uyarıları alan ve beyne elektrokimyasal sinyal olarak ileten hücrelerdir (Brzezinski ve Reh, 2015). Bu hücreler, RPE tabakasının hemen üzerinde bulunan rod ve kon hücreleridir (Anderson ve Williams, 2010). Memeli retinasında yalnızca bir tür rod vardır ve rodopsin görsel pigmenti içerir. Kon hücreleri ise üç alt tipe ayrılır: S kon kısa, M kon orta ve L kon uzun dalga boylu ışığa duyarlı opsin görsel pigmenti içerir (Kosower, 1988; Swaroop ve ark., 2010). Sağlıklı bir gözde karanlık ve loş ışıkta görmeden sorumlu yaklaşık 120 milyon rod hücresi ile aydınlık ve parlak ışıkta renkli görmeden sorumlu yaklaşık 4,6 milyon kon hücresi bulunur (Nebbio ve ark., 2022). Rodlar, hassastır tek bir ışık fotonunu algılayabilir ve ayrıca konlardan daha yavaş tepki verir (Thoreson 2007). Bu hücreler; dış segment, iç segment, nükleus ve sinaptik terminal bölge olmak üzere dört bölümden oluşan polarize hücrelerdir. Fotorseptör hücre yapılarının şematik görünümü Şekil 2.4

B’de gösterilmiştir (Malkoç, 2006; Ferrari ve ark., 2011; Dias ve ark., 2018). Rod ve kon hücrelerine ait elektron mikrografları Şekil 2.5’deki gibidir (Ingram ve ark., 2016’dan değiştirilerek).



Şekil 2.5: Rod ve konların elektron mikrografları

Rod ve kon fotoreseptörlerinin temel farkları Şekil 2.6’da gösterilmiştir (Dias ve ark., 2018’den değiştirilerek).

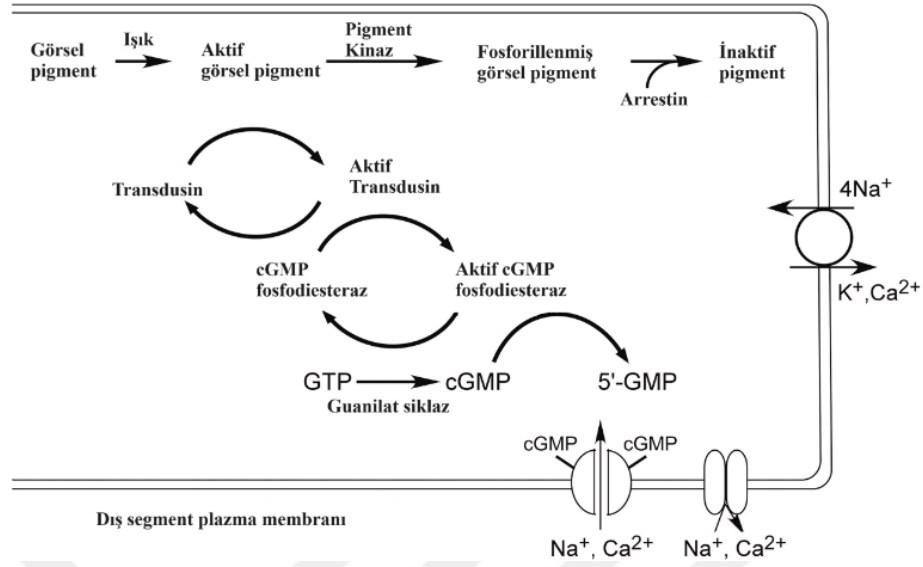


Şekil 2.6: Rod ve kon fotoreseptör temel farkları

2.1.4 Fotoresptörlerde Fototransdüksiyon Kaskadı

Görme olayı, ışık göze girdiğinde başlar ve mercek tarafından gözün arkasındaki ışığa duyarlı retinaya odaklanır. Retina'ya ışık geldiğinde ilk önce görsel pigment olan rodopsin tarafından absorbe edilir. Rodopsin, iki bölümden oluşur. Bir kısmı opsin adı verilen bir protein, diğeri ise 11-cis retinaldir. 11-cis retinal, A vitamininin bir türevidir. 11-cis retinalinin tükenmesi, daha az işlevsel rodopsine ve düşük ışık koşullarında görmeyi sağlayan rod hücrelerin duyarlılığının azalmasına yol açar (Cruce ve ark., 1996). Fotoresptör hücreleri rodopsinin fotonu yakalaması ile başlayan fototransdüksiyon kaskadı ile fotonu impulsa çevirir. Daha sonra impuls, optik sinirler sayesinde beyne iletilir (Malkoç, 2006).

Fotoresptörlerde ışığın görsel pigment tarafından emilmesi ile bir dizi reaksiyon tetiklenir. Aktif görsel pigment, trimerik bir GTP bağlayıcı protein olan transdusin'i aktifleştirir. Transdusin, fosfodiesteraz cGMP'yi hidrolize eder ve cGMP konsantrasyonu düşer. cGMP, karanlıkta siklik nükleotid kapılı kanala bağlıdır ve açıktır. Kanal akımı esas olarak Na^+ bileşeni ile oluşur. Ancak, K^+ ve Ca^{2+} bileşenleri de gereklidir. Kanal cGMP konsantrasyonunun azalması nedeniyle ışıktaki kapanır. Bu kanalın kapanmasıyla içeri doğru akım engellenir ve böylece membran hiperpolarize olur. Bu hiperpolarizasyon, sinaptik terminal bölgelerindeki glutamat salınımını azaltır veya sonlandırır. Böylece, bipolar ve diğr nörall hücrelerde uyarılma meydana gelir. Sinyal, beyindeki daha yüksek merkezlere iletilmeden önce retinadaki diğr nöronlar tarafından işlenir. Işık uyarısı sona erdikten sonra, retinada aktif olan tüm moleküller (görsel pigment, transdusin, fosfodiesteraz) inaktif edilir, glutamat salınımı artar hücre polarize olur (Kawamura ve Tachibanaki, 2022). Fotoresptörde fototransdüksiyon kaskadı Şekil 2.7'de verilmiştir (Kawamura ve Tachibanaki, 2022'den değiştirilerek).



Şekil 2.7: Fotoreseptörlerde fototransdüksiyon kaskadı

Işıkla uyarılmış membran potansiyeli değişiklikleri, iç segmentteki voltaja bağlı akımlar tarafından değiştirilir. Hem rodların hem de konların sinaptik terminallerinden nörotransmitter L -glutamatın salınmasındaki değişikliklerle bipolar ve yatay hücrelere iletilir. Fotoreseptör sinapslarından nörotransmitter salınımı kalsiyuma bağımlıdır ve kalsiyum kanalları yoluyla kalsiyum akışıyla tetiklenir. Fotoreseptörler, membran potansiyelindeki değişikliklere yanıt olarak sinaptik salınımı değiştirmek için L tipi kalsiyum kanallarını kullanır (Juusola ve ark., 1996). Dış segment rod ve kon sinaptik terminallerinde, $Ca_v 1.2$ (Kalsiyum kanalı, voltaja bağlı, L tipi, alfa 1C alt birimi), $Ca_v 1.3$ (Kalsiyum kanalı, voltaja bağlı, L tipi, alfa 1D alt birimi) ve $Ca_v 1.4$ (Kalsiyum kanalı, voltaja bağlı, L tipi, alfa 1F alt birimi) izoformlarının antikoru bulunmaktadır (Strom ve ark., 1998; Firth ve ark., 2001).

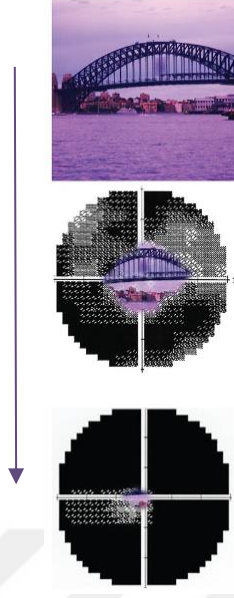
2.1.5 Retinal Distrofiler

Retinal distrofiler (RD), ışık enerjisinin beyin tarafından algılanan bir nöronal sinyale dönüştürülmesini sağlayan fototransdüksiyon kaskadında meydana gelen hatalar ve fotoreseptör hücrelerinin geri dönüşümsüz hasarı nedeniyle oluşan bir grup hastalığı ifade eder. RD'ler genetik ve fenotipik olarak çok heterojen olan bir hastalık grubudur (B. M. Nash ve ark., 2015). Retina, gözdeki ışığı algılayan ve bu bilgileri sinir sinyallerine

dönüştüren bir dokudur. Retinanın fonksiyonu için kritik olan genlerdeki mutasyonlar, fotoreseptör hasarına neden olabilir (Duncan ve ark., 2018). Bir genin mutasyonu çok çeşitli fenotiplere neden olabilir veya farklı genlerdeki mutasyonlar çok benzer fenotiplere neden olabilir. Bu durum RD'lerin heterojen doğasını açıklamaktadır. RD'ler çoğunlukla önce rod fonksiyon kaybı ile karakterizedir ancak daha sonra kon tutulumu da eşlik edebilir (Vámos, 2019). RD'lerin bir diğer ortak özelliği, doğuştan var olabilir veya farklı yaşlarda ortaya çıkabilir olmasıdır (Birtel ve ark., 2018). Gece körlüğü, görüş alanında daralma, renk görme bozuklukları, merkezi görüş kaybı, ışığa duyarlılık artışı retinal distrofilerinin ortak klinik belirtileridir.

RD'ler klasik olarak iki alt tipe ayrılır: Durağan (Aboshiha ve ark., 2016) ve İlerleyici (Michaelides ve ark., 2006). Durağan retinal distrofiler (rod ve kon disfonksiyon sendromları) doğuştan veya erken çocukluk döneminde başlar. İlerleyici retinal distrofiler (kon distrofisi, kon-rod distrofisi ve rod-kon distrofisi) genellikle daha geç başlangıçlıdır (Georgiou ve ark., 2021).

RD'lerin en yaygın şekli RP'dir. Klinik bulguları ilk kez oftalmoskop aracılığı ile Van Trigt tarafından 1853'te görüntülenmiştir. RP terimi ise; Hollandalı oftalmolog F.C. Donders tarafından, 1857 yılında kullanılmaya başlanmıştır (Verbakel ve ark., 2018). RP, günümüzde 'Rod-Kon Distrofisi' olarak da isimlendirilebilmektedir. RP, çoğu durumda mendel kalıtımına uygun olarak aktarılır ve tipik olarak retinanın merkezi fotoreseptör hücrelerinde başlayıp daha sonra RPE, makula ve foveaya doğru ilerleyici dejenerasyonu içeren bir hastalık sınıfıdır (Ferrari ve ark., 2011). Bu hastalıktan etkilenen kişilerin görme alanı daralır, gece görüşü azalır ve bazen tam görme kaybı gelişir (Kurata ve ark., 2019; Bhardwaj ve ark., 2022) (Şekil 2.8, B. Nash ve ark., 2015). RP'nin dünya çapındaki prevalansının ortalama 1/4000 olduğu kabul edilmektedir (Zhang, 2016).



Şekil 2.8: Retinitis pigmentosa hastalarında ilerleyici görme kaybı

2.1.6 Retinitis Pigmentoza'nın Klinik Tipleri

RP, sendromik RP ve sendromik olmayan RP olarak iki ana kategoriye ayrılır. Sendromik RP; sistemik hastalıklara bağlı semptomlarla ilişkili retina dejenerasyonudur. Sendromik olmayan RP; diğer organları ve dokuları etkilemeyen retina dejenerasyonudur (Pierrottet ve ark., 2014) (Tablo 2.3). Sendromik olmayan RP hastalarının, %15-20'si otozomal dominant kalıtım (OD) gösterirken, %20-25'inde otozomal resesif kalıtım (OR) sorumludur (Guillonneau ve ark., 1999). X'e bağlı Retinitis pigmentosa (XLRP), tüm RP hastalarının %10-15'inde izlenir, ciddi bir RP formudur (Chivers ve ark., 2021).

Tablo 2.3: Sendromik olan ve olmayan retinitis pigmentosa tiplerinin genel prevalansı

Kategori	RP alt tipi	Prevelans oranı yüzdesi
Sendromik olmayan RP	Otozomal Dominant Retinitis pigmentosa	15-20
	Otozomal Resesif Retinitis pigmentosa	20-25
	X'e bağlı Retinitis pigmentosa	10-15
	Leber Konjenital Amorozi	4
	Digenik Retinitis pigmentosa	Çok nadir
Sendromik RP	Usher Sendromu	10
	Bardet-Biedl Sendromu	5

RP hastalarının %4'ü erken başlangıçlı olabilir ve Leber konjenital amorozi'nin bir parçası olarak gruplandırılabilir (Ferrari ve ark., 2011). Etkilenen bireylerde, doğuştan

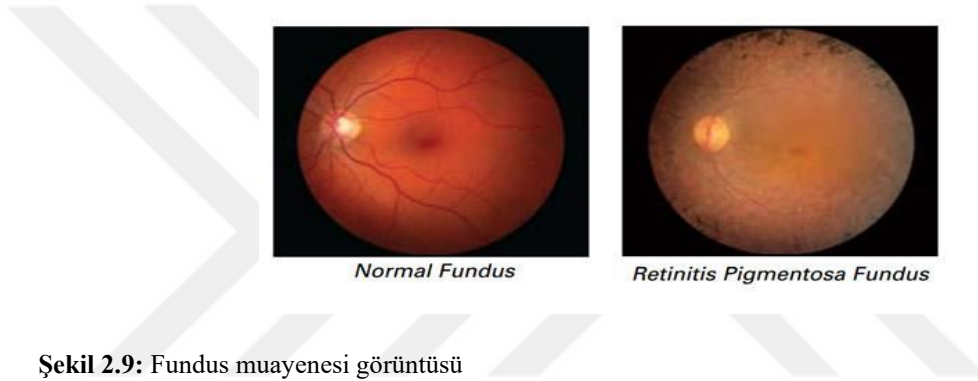
görmede azalma ile birlikte nistagmus görülür (Tsang ve Sharma, 2018). Nistagmus, gözlerin istemsiz olarak, tipik olarak ritmik bir düzende hareket ettiği bir durumdur (Kates ve Beal, 2021). Hastalığın digenik (iki farklı gendeki farklı mutasyonlar) formu nadir görülür (Şentürk ve ark., 2021). Yapılan bir çalışmada, *ROM1* (rod dış segment proteini-1)'deki heterozigot mutasyonların, *PRPH2* (periferin 2)'deki heterozigot mutasyonlarla kombinasyon halinde digenik RP'ye neden olduğu vakalar tarif edilmiştir. Bu formlar, psödo-dominant olarak kalıtılır (Hamel 2006). Sendromik RP'nin en sık ve erken gençlik yıllarında görülen formu Usher sendromudur (Ferrari ve ark., 2011). Usher sendromu (USH), RP ve bazı durumlarda vestibüler fonksiyon kaybı ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (Millan ve ark., 2011). Sendrom hem sağır hem de kör yetişkin bireylerin %50'sinden fazlasını oluştururken, sağır çocukların %3-6'sını oluşturmaktadır (Astuto ve ark., 2000). USH, yaklaşık 1/10.000 (dünya çapında ~ 400.000 kişi) prevalansı ile insanlarda sağır-körlüğün en yaygın nedenidir (Delmaghani ve El-Amraoui, 2022). USH vakaları, tüm ORRP vakalarının %10-30'unu temsil eder (Ferrari ve ark., 2011). Sendromik RP'nin bir diğer yaygın görülen formu olan Bardet-Biedl Sendromu (BBS), ciddi görme bozukluğuna neden olan otozomal resesif bir multisistem durumudur (Ferrari ve ark., 2011). BBS; RP, hipogonadizm, parmak ve böbrek anomalileri, obezite ve değişken derecelerde zekâ geriliği ile karakterizedir (Héon ve ark., 2005).

2.1.7 Retinitis Pigmentoza Etiyolojisi

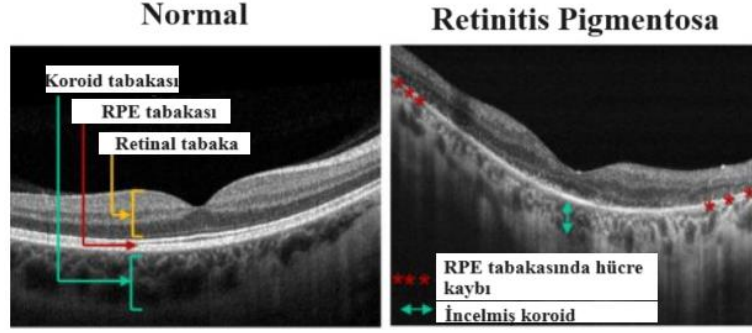
RP, fotoreseptör hücrelerinin ilerleyici kaybını temsil eder. Fotoreseptör hasarı ve sonuç olarak kaybına kadar giden süreçte meydana gelebilecek hücre ölüm mekanizmalarını anlamak RP'nin heterojen doğasını çözümlemeye destek olacaktır. Fotoreseptör hücrelerinin düzgün çalışması için; yüksek düzeyde düzenlenmiş bir ortam gerekir. Bu ortamdaki herhangi bir değişiklik, rod ve kon fotoreseptör hücrelerini apoptoza, nekroza veya otofajiye götürür.

Fotoreseptör fonksiyon bozukluğuna RPE'nin fonksiyon kaybı yol açar (Sakai ve ark., 2022). RPE, fotoreseptörler ve Bruch membranı arasında yer alan tabakadır (Boulton ve Dayhaw Barker, 2001). RPE, fotoreseptör dış segmentleri ile etkileşimler yoluyla fotoreseptör fonksiyonunu kalıcı ve sürekli olarak destekler. RPE'de lipofusin ve melanin

pigmentleri bulunur. Çeşitli dejeneratif bozukluklarda, RPE lipofusin pigment birikimi olduğu gözlemlenmiştir (Kellner ve ark., 2009). Melanin pigmenti ise, RPE’de fotokimyasal ışığın neden olduğu biyokimyasal hasara karşı koruyucu bir madde olarak görev alır (Lapierre-Landry ve ark., 2018). RPE fonksiyonu doğrudan bir gen mutasyonundan etkilenebileceğinden veya dolaylı olarak fotoreseptör dejenerasyonuna tepki verebileceğinden, RPE muayenesi sırasında RP bulguları teşhis edilebilir (Kellner ve ark., 2009). RP hastalarında, tipik kemik spikülleri şeklinde toz benzeri pigmentasyon ya da hiperpigmentasyon alanları gelişebilir (Verbakel ve ark., 2018). Fundus muayenesi sırasında karşılaşılan görüntüler Şekil 2.9’da gösterilmiştir (Mandal 2023).



RP'deki en erken histopatolojik değişiklik, fotoreseptör dış segmentlerinin incelmesidir (Milam ve ark., 1998). RP ilerledikçe, önce dış segmentin daha sonra dış nükleer katmanın tamamen kaybı söz konusudur (Hood ve ark., 2011). İlerlemiş hastalığı ve dış segmentlerdeki atrofiyi optik koherens tomografi (OCT) görüntüleme ortaya çıkarabilir (Goldberg ve ark., 2013). Normal sağlıklı bir göz ile RP hastasının gözüne ait OCT görüntüsü Şekil 2.10’da gösterilmiştir (<https://www.cfme.chiba-u.jp/%7Ehaneishi/>, Erişim tarihi: 13 Şubat 2024).



Şekil 2.10: OCT muayenesi sırasında karşılaşılan görüntüler

2.1.7.1 Retinitis Pigmentoza ile İlişkili Genler

RP etiyolojisinde, mutasyonların sebep olduğu dejenerasyonlar bulunmaktadır. Bu mutasyonların çoğu, rod fotoreseptörler ve RPE ile ilişkilidir (Bhardwaj ve ark., 2022). RP'ye neden olduğu düşünülen genlerden en sık karşılaşılanları şunlardır:

RHO (Rodopsin): *RHO* geni, RP'ye neden olan ilk tanımlanmış genidir (Dryja, McGee, Hahn, ve ark., 1990). İnsanlarda 3q22.1 kromozomunda bulunan *RHO* beş ekzon içerir ve 6.7 kb büyüklüğündedir. Yaklaşık 150 *RHO* mutasyonu, otozomal dominant retinitis pigmentoza'nın (ODRP) %30-40'ından sorumludur (Piri ve ark., 2021). Rodlarda fototransdüksiyonda yer alan ışığa duyarlı *RHO* genindeki mutasyonların, muhtemelen katlanmamış proteinin kalıcı aktivasyonu ve kalsiyum homeostazında indüklenen değişiklikler yoluyla, retinada ilerleyici rod ve ardından kon kaybına yol açtığı gösterilmiştir (Růžicková ve David, 2017).

PRPF3 (Pre-mRNA splicing faktörü-3): ODRP'ye sebep olduğu bilinen en yaygın sebeplerden bir diğeri de *PRPF3* gen mutasyonlarıdır. *PRPF3* geni, 1q21.2 kromozomal bölgesinde konumlanmıştır (C. Yang ve ark., 2021). Literatürde, 'Retinitis Pigmentoza 18' (RP18, OMIM: #601414) ile ilişkilendirilmiştir. Metabolik olarak en aktif dokulardan biri olan retina, diğer dokulara kıyasla daha yüksek bir splicing aktivitesi göstermektedir (Tanackovic ve ark., 2011). Pre-mRNA işleme faktörü (*PRPF*), tri-snRNP'nin temel bileşenleridir ve olgun mRNA için kritik öneme sahiptir (C. Yang ve ark., 2021). Bu nedenle, *PRPF* mutasyonları nedeniyle bozulan RNA splicing aktivitesinin, diğer

dokulara göre retinal hücre fonksiyonlarını veya canlılığını bozma olasılığı daha yüksektir (C. Yang ve ark., 2021).

PDE6 (Fosfodiesteraz 6): Tüm otozomal resesif retinitis pigmentosa (ORRP) vakalarının %2-5'inde *PDE6* gen mutasyonları, yüksek prevalans gösterir (Tsang ve Sharma, 2018). *PDE6* proteini, katalitik *PDE6A* (fosfodiesteraz 6A) ve *PDE6B* (fosfodiesteraz 6B) ve düzenleyici *PDE6G* (fosfodiesteraz 6G) alt birimlerinden oluşur (Zahid ve ark., 2018). Işık, fotoreseptör aktivasyonuna yol açan *PDE6* aktivitesini uyarır. *PDE6*, rod ve kon fotoreseptörlerinde sitoplazmik cGMP konsantrasyonunun temel düzenleyicisidir. Eğer cGMP metabolizmasında bir dengesizlik meydana gelirse, fotoreseptör hücre ölümü ve retinal dejenerasyon ile görsel sinyal yolu bozulur (Cote 2004). Düşük *PDE6* aktivitesinin de rod-kon dejenerasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (Tsang ve ark., 2008). Bir hipotez, *PDE6* mutantlarında kalsiyum (Ca^{2+}) akışının, *PDE* aktivasyonunun olmaması nedeniyle rod apoptozuna neden olmasıdır (Lisman ve Fain, 1995).

RPE65 (Retinoid izomerohidrolaz 65): Sık karşılaşılan *RPE65* geni, 1p31'de bulunur (Morimura ve ark., 1998). *RPE65* geninin RPE endoplazmik retikulumunda dokuya özgü ifadesi, onu bazı RD'lerin nedeni olarak dikkat çekici bir aday yapmıştır. Çünkü RPE, komşu fotoreseptör hücrelerinin canlılığını sürdürmede önemli bir role sahiptir (Morimura ve ark., 1998). *RPE65* geni literatürde 'Retinitis Pigmentoza 20' (OMIM: #613794) ile ilişkilendirilmiştir.

RPGR (GTPaz regülatörü): *RPGR* geni, Xp11.4'de bulunur. *RPGR*'deki dizi varyantları, XLRP'nin yaklaşık %70-80'ini oluşturur. Ağırlıklı olarak fotoreseptörlerde ifade edilir ve retinada siliyer işlevini düzenler (Zahid ve ark., 2018). *RPGR* mutasyonu, anormal derecede kısa, işlevsiz bir protein oluşumuna sebep olur (Tsang ve Sharma, 2018). *RPGR*, kısmen, her biri mutasyonları barındırabilen iki baskın alternatif olarak eklenmiş izoformdan [ekzon (1-14) ve açık okuma çerçevesi 15 (*ORF15*)] kaynaklanan önemli fenotipik değişkenlik sergiler (Bader ve ark., 2003). Bununla birlikte, mutasyonların büyük çoğunluğu *ORF15*'te yer almaktadır (Zahid ve ark., 2018).

RP2 (Retinitis pigmentosa 2): Xp11.3 üzerinde bulunur ve fotoreseptör hücreler içinde proteinlerin taşınmasında rol oynayabilir (Zahid ve ark., 2018). XLRP'li hastalarda 70'den fazla mutasyon tanımlanmıştır; mutasyonlar sonucu *RP2* proteininin yapısı kısalır (Tsang ve Sharma, 2018). Genel olarak, XLRP, baskın veya resesif RP'den daha erken bir başlangıca sahiptir (Hartong ve ark., 2006).

RP ile ilişkili olduğu bilinen genlerin fonksiyonları genel olarak; fototransdüksiyon mekanizması, fotoreseptör yapısı, retina metabolizması, mRNA işlenmesi, transkripsiyon faktörü, hücresel yapı, doku gelişimi ve bakımı olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca RP'den sorumlu genler liste haline 'RetNet' web sitesinde bulunmaktadır (<http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024). Bu genlerin OMIM'de ilişkilendirilen fenotipleri Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4: RP'de yer alan biyolojik mekanizmaları etkileyen genler

Biyolojik mekanizmalar	İlişkili gen sembolü	İlişkili genin ismi	Kalıtım şekli	OMIM'de ilişkilendirilen Fenotip
Fototransdüksiyon mekanizması	<i>RHO</i>	Rodopsin	OD, OR	Retinitis pigmentoza 4
	<i>PDE6A</i>	Fosfodiesteraz 6A	OR	Retinitis pigmentoza 43
	<i>PDE6B</i>	Fosfodiesteraz 6B	OR	Retinitis pigmentoza 40
	<i>PDE6G</i>	Fosfodiesteraz 6B	OR	Retinitis pigmentoza 57
	<i>CNGA1</i>	Siklik Nükleotid Kapılı Kanal-Alfa-1	OR	Retinitis pigmentoza 49
	<i>CNGB1</i>	Siklik Nükleotid Kapılı Kanal-Beta-1	OR	Retinitis pigmentoza 45
	<i>SAG</i>	S-Antijen; Retina Ve Pineal Gland (Arrestin)	OR	Retinitis pigmentoza 47
	<i>GUCA1B</i>	Guanilat Siklaz Aktivatörü- 1B	OD	Retinitis pigmentoza 48
Görsel döngü	<i>ABCA4</i>	ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı- A4	OR	Retinitis pigmentoza 19
	<i>RDH12</i>	Retinol Dehidrojenaz 12	OD, OR	Leber konjenital amorosis 13
	<i>RBP3</i>	Retinol Binding Protein 3	OR	Retinitis pigmentoza 66
	<i>CRB1</i>	Hücre Polarite Kompleksi Komponenti 1	OR	Retinitis pigmentoza 12
	<i>RDH11</i>	Prostate Short-Chain Dehydrogenase/Reductase 1	OR	Retinal distrofi, juvenil katarakt, kısa boy sendromu
	<i>RLBP1</i>	Retinaldehit Binding Protein 1	Bilinmiyor	Newfoundland çubuk-kon distrofisi
	<i>RDH8</i>	Retinol Dehidrojenaz 8	OD, OR	Retinitis punktata albescens
	<i>RDH14</i>	Retinol Dehidrojenaz 14	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	<i>DHRS3</i>	Kısa Zincirli Dehidrojenaz/Redüktaz Ailesi, Üye 3	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	<i>DEGS1</i>	Delta (4)-Desaturaz, Sfingolipid, 1	OR	Lökodistrofi, Hipomiyelinizan, 18
	<i>LRAT</i>	Lesitin Retinal Açıltransferaz	OR	Leber konjenital amorosis 14
	<i>RGR</i>	G Proteine Bağlı Reseptör	Bilinmiyor	Retinitis pigmentoza 44
Siliyer yapı ve taşıma	<i>RPE65</i>	Retinal Pigment Epitelyum Spesifik 65	OR	Retinitis pigmentoza 20
	<i>ARL3</i>	ADP Ribosilasyon Faktörü- GTPaz Benzeri 3	OD	Retinitis pigmentoza 83
	<i>RP2</i>	Retinitis Pigmentoza 2	X'e bağlı	Retinitis pigmentoza 2

Tablo 2.5: Devamı

Biyolojik mekanizmalar	İlişkili gen sembolü	İlişkili genin ismi	Kalıtm şekli	OMIM'de ilişkilendirilen Fenotip
Siliyer yapı ve taşıma	<i>IFT140</i>	İntraflagellar Taşıma 140	OR	Retinitis pigmentosa 80
	<i>IFT172</i>	İntraflagellar Taşıma 172	OR	Barded-Biedle Sendromu 20, Retinitis pigmentosa 71
	<i>BBS1</i>	Barded-Biedle Sendromu 1	OD, OR	Barded-Biedle Sendromu 1
	<i>BBS2</i>	Barded-Biedle Sendromu 2	OR	Retinitis pigmentosa 74
	<i>TTC8</i>	Tetratrikopeptid Tekrar Alanı İçeren Protein 8	OR	Retinitis pigmentosa 51
	<i>ARL6</i>	ADP-Ribozilasyon Faktörü Benzeri Gtpaz 6	OR	Retinitis pigmentosa 55
	<i>RPGR</i>	Retinitis Pigmentoza GTPaz Regülatörü	X'e bağlı	Retinitis pigmentosa 3
	<i>SPATA7</i>	Spermatogenezis İlişkili Protein 7	OR	Retinitis pigmentosa 94
	<i>AGBL5</i>	AATP/GTP Bağlayıcı Protein 5	OR	Retinitis pigmentosa 75
	<i>ARL2BP</i>	ADP-Ribozilasyon Faktörü GTPaz 2	OR	Situs inversuslu veya situs inversussuz retinitis pigmentosa
	<i>C2orf71</i>	Kromozom 2 Açık Okuma Çerçevesi 71	OR	Retinitis pigmentosa 54
	<i>C8orf37</i>	Kromozom 8 Açık Okuma Çerçevesi 37	OR	Retinitis pigmentosa 64
	<i>CLRN1</i>	Clarin 1	Bilinmiyor	Retinitis pigmentosa 61
	<i>FAM161A</i>	Familiy With Sequence Similarity 161 Member A	OR	Retinitis pigmentosa 28
	<i>FSCN2</i>	Fascin Aktin Demetleyici Protein 2	Bilinmiyor	Retinitis pigmentosa 30
	<i>KIZ</i>	Kizuna Sentrolmel Protein	OR	Retinitis pigmentosa 69
	<i>MAK</i>	Erkek Germ Hücresi İle İlişkili Kinaz	OR	Retinitis pigmentosa 62
	<i>OFD1</i>	OFD1 Merkezi Ve Santriyoler Uydu Proteini	X'e bağlı	Retinitis pigmentosa 23
	<i>POMGNT1</i>	Protein O-Mannoz Beta-1,2-N-Acetilglukozaminiltransferaz	OR	Retinitis pigmentosa 76
	<i>RP1</i>	RP-1 Protein	OD, OR	Retinitis pigmentosa 1
	<i>RPIL1</i>	RP1 Benzeri Protein 1	OR	Retinitis pigmentosa 88
	<i>RP2</i>	RP1-Benzeri Protein 2	X'e bağlı	Retinitis pigmentosa 2
	<i>TOPORS</i>	Topoizomeraz Bağlayıcı 1 Arjinin/Serin Açısından Zengin Protein	OD	Retinitis pigmentosa 31

Tablo 2.6: Devamı

Biyolojik mekanizmalar	İlişkili gen	İlişkili genin ismi	Kalıtım şekli	OMIM'de ilişkilendirilen Fenotip
Siliyer yapı ve taşıma	<i>TULP1</i>	Tubby-Like Protein	OR	Retinitis pigmentosa 14
	<i>USH2A</i>	Usher Sendromu 2A	OR	Retinitis pigmentosa 39
Dış segment yapısı	<i>FSCN2</i>	Fascin Aktin Demetleyici Protein 2	Bilinmiyor	Retinitis pigmentosa 30
	<i>PRPH2</i>	Periferin 2	OD, OR, DİGENİK	Retinitis pigmentosa 7
	<i>ROM1</i>	Rod Dış Segment Proteini 1	OD, OR, DİGENİK	Retinitis pigmentosa 7
	<i>RP1</i>	Retinitis Pigmentoza-1 Protein	OD, OR	Retinitis pigmentosa 1
	<i>PROM1</i>	Prominin 1	OR	Retinitis pigmentosa 41
	<i>RP1L1</i>	RP1 Benzeri Protein 1	OR	Retinitis pigmentosa 88
Fotoreseptörler arası matris	<i>IMPG2</i>	İnterfotoreseptör Matrisi Proteoglikan 2	OR	Retinitis pigmentosa 56
	<i>RBP3</i>	Retinol Binding Protein 3	OR	Retinitis pigmentosa 66
	<i>EYS</i>	Eyes Shut Homolog	OR	Retinitis pigmentosa 25
Retina metabolizması	<i>HK1</i>	Hekzokinaz 1	OD	Retinitis pigmentosa 79
	<i>IDH3A</i>	İzositrat Dehidrojenaz 3 Alfa	OR	Retinitis pigmentosa 90
	<i>IDH3B</i>	İzositrat Dehidrojenaz 3 Beta	OR	Retinitis pigmentosa 46
	<i>PANK2</i>	Pantotenat Kinaz 2	OR	Beyin demir birikimi ile nörodejenerasyon 1
Retina gelişimi	<i>ARHGEF18</i>	Rho Guanin Nükleotid Değişim Faktörü 18	OR	Retinitis pigmentosa 78
	<i>C2orf71</i>	Fotoreseptör Silyum Aktin Regülatörü	OR	Retinitis pigmentosa 54
	<i>FAM161A</i>	Dizi Benzerlikli Aile 161	OR	Retinitis pigmentosa 28
	<i>IFT140</i>	İntraflagellar Taşıma 140	OR	Retinitis pigmentosa 80
	<i>IFT172</i>	İntraflagellar Taşıma 172	OR	Retinitis pigmentosa 71
	<i>OFD1</i>	Santriyoler Uydu Proteini	X'e bağlı	Retinitis pigmentosa 23
	<i>SEMA4A</i>	Semaforin 4A	OD, OR	Retinitis pigmentosa 35
	<i>SLC7A14</i>	Solüd Taşıyıcı Aile 7	OR	Retinitis pigmentosa 68
	<i>ZNF408</i>	Çinko Parmak Proteini 408	OR	Retinitis pigmentosa 72
	<i>ZNF513</i>	Çinko Parmak Proteini 513	OR	Retinitis pigmentosa 58

Tablo 2.7: Devamı

Biyolojik mekanizmalar	İlişkili gen	İlişkili genin ismi	Kalıtım şekli	OMIM'de ilişkilendirilen Fenotip
Retina homeostazı	<i>BEST1</i>	Bestrofin 1	Bilinmiyor	Retinitis pigmentoza 50
	<i>CA4</i>	Karbonik Anhidraz 4	OD	Retinitis pigmentoza 17
	<i>CERKL</i>	Seromit Kinaz Benzeri	OR	Retinitis pigmentoza 26
	<i>HGSNAT</i>	Heparan-Alfa-Glukosaminid N-Acetiltransferaz	OR	Retinitis pigmentoza 73
	<i>KLHL7</i>	Kelch Benzeri 7	OR	Retinitis pigmentoza 42
	<i>MERTK</i>	Mer Tirozin Kinaz Protoonkogen	OR	Retinitis pigmentoza 38
	<i>MVK</i>	Mevalonat Kinaz	Bilinmiyor	Retinal Distrofi
	<i>REEP6</i>	Reseptör İfadesi Artırıcı Protein 6	OR	Retinitis pigmentoza 77
Gen transkripsiyonu	<i>CRX</i>	Kon-Rod Homeobox İçeren Gen	OD	Kon çubuk retina distrofisi-2
	<i>NEUROD1</i>	Nörojenik Farklılık 1	Bilinmiyor	Retinitis pigmentoza
	<i>NR2E3</i>	Nükleer Alıcı Alt Ailesi 2, Grup E, Üye 3	OD, OR	Retinitis pigmentoza 37
	<i>NRL</i>	Nöral Retina Lösin Zipper	OD	Retinitis pigmentoza 27
	<i>SAMD11</i>	Steril Alpha Motif Alanı İçeren Retinal Protein 11	Bilinmiyor	
mRNA işlenmesi	<i>CWC27</i>	Splisozom İle İlişkili Siklofilin	OR	İskelet Anomalileri Olan Veya Olmayan Retinitis Pigmentoza
	<i>DHX38</i>	Deah-Kutusu Helikaz 38	OR	Retinitis pigmentoza 84
	<i>PRPF3</i>	Mrna Öncesi İşleme Faktörü 3	OD	Retinitis pigmentoza 11
				Retinitis pigmentoza 18
	<i>PRPF31</i>	mRNA Öncesi İşleme Faktörü 31	OD	Retinitis pigmentoza 11
	<i>PRPF4</i>	mRNA Öncesi İşleme Faktörü 4	OD	Retinitis pigmentoza 70
	<i>PRPF6</i>	mRNA Öncesi İşleme Faktörü 6	OD	Retinitis pigmentoza 60
	<i>PRPF8</i>	mRNA Öncesi İşleme Faktörü 8	OD	Retinitis pigmentoza 13
	<i>RP9</i>	Retinitis Pigmentoza 9	OD	Retinitis pigmentoza 9
İşlevi Bilinmeyen	<i>SNRNP200</i>	Küçük Nükleer Ribonükleoprotein 200	OD	Retinitis pigmentoza 33
	<i>ADGRA3</i>	Yapışma G Proteine Bağlı Reseptör A3	Bilinmiyor	

Tablo 2.8: Devamı

Biyolojik mekanizmalar	İlişkili gen sembolü	İlişkili genin ismi	Kalıtım şekli	OMIM’de ilişkilendirilen Fenotip
İşlevi Bilinmeyen	<i>EMCI</i>	Endoplazmik Retikulum Membran Protein Kompleksi, Alt Birim 1	OR	Serebellar atrofi, görme bozukluğu ve psikomotor gerilik
	<i>KIAA1549</i>	KIAA Protein 1549	OR	Retinitis pigmentoza 86
	<i>PRCD</i>	Progresif Rod Con Dejenerasyonu	Bilinmiyor	Retinitis pigmentoza 36

(Bhardwaj ve ark., 2022’den değiştirilerek)

2.1.8 Retinitis Pigmentoza’da Genetik Danışmanlık ve Prenatal Tanı

RP’de tüm genetik formlarla karşılaşılabileceğinden genetik danışmanlık her zaman önerilir. Kesin bir fenotipik tanı her zaman zorunludur ve aile öyküsü olmayan/sporadik vakalarda özellikle genetik danışmanlık yararlıdır (Hamel 2006). Hastaların genetik teste başvurmalarının en sık bildirilen nedeni, moleküler bir teşhis almaktır. Nedensel mutasyon bulunamazsa hayal kırıklığını önlemek için hastalar bu açıdan bilgilendirilmelidir. Bir diğer başvuru sebebi ise; genetik testlerin ilerleyen görsel düşüş seviyesi hakkında prognostik bilgi sağlayacağına olan inançtır. Hastalar hem kendileri hem de diğer aile üyeleri için bilgi sağlamak amacıyla genetik testlere başvururlar (Krauss ve ark., 2022). Literatür incelendiğinde, kalıtsal retina hastalarının preimplantasyon ve doğum öncesi genetik testlerin sunulmasına destek olduklarını göstermiştir (Willis ve ark., 2013). Prenatal tanı etik bir sorunu gündeme getirir: Bu invaziv prenatal prosedürlerle ilişkili risklerin, yaşamı tehdit etmeyen bir hastalıkta gerekli olup olmadığı sorgulanabilir. Sorumlu genin tespit edildiği ailelerde, özellikle erken başlangıçlı ve şiddetli RP’si olan ailelerde prenatal tanı yapılabilir (Hamel 2006).

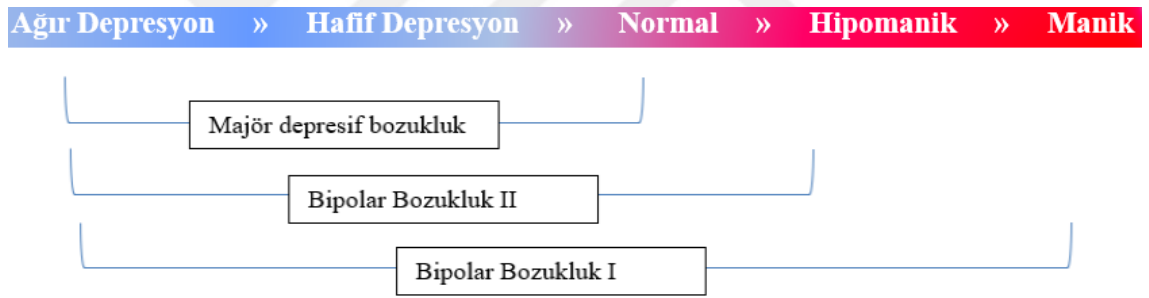
2.2 Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk (BB), ciddi, yaygın, genetik heterojeniteye sahip ve psikososyal işlevselliği önemli ölçüde azaltan ruhsal bozukluktur (Mcintyre ve ark., 2020). Ruhsal bozukluk ise; kişinin biliş, duygudurum ve davranışlarında klinik açıdan belirgin bir bozukluk olması durumudur. BB, tekrarlayan ve düzelen duygudurum bozuklukları ile karakterizedir.

2.2.1 Bipolar Bozukluğun Klinik Tipleri

Psikiyatrik bozukluklar genellikle, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM-5 (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5) kitabında belirtildiği şekilde sınıflandırılırlar. DSM-5’e göre BB tanısı için manik, hipomanik ve majör depresyon bulguları gereklidir. Mani; anormal olarak yükselmiş veya taşkın duygudurumla karakterize, kişinin aşırı enerjik, neşeli ya da öfkeli olabildiği bir

durumdur. Manik kişilerin düşünceleri hızlıdır, aşırı konuşurlar, gerçek olmayan düşüncelerden bahsederler. Uyku ihtiyacı azalmıştır. Dikkat eksiklikleri görülür, aşırı özgüvenlidirler. Bu değişiklikler, hastanın çevresindekiler tarafından da fark edilir. Mesleki ve sosyal işlevsellikleri bozulur, muhakeme yetenekleri kaybolur. Riskli davranışları olabilir. Hipomani; maniden daha hafif seyreder. Aşırı neşeli veya öfkeli olabilirler. Enerjik hissederler, normalden fazla konuşurlar ve hızlı düşünürler. Ancak kişide olan değişiklikler çevresindekiler tarafından fark edilecek düzeyde olsa da etkilenen kişinin işlevselliğini önemli derecede bozmaz, gerçek olmayan düşünceler gözlenmez (Fiedorowicz ve ark., 2011). Majör depresif bozukluk ise; aşırı üzüntülü duygudurum, ilgisizlik ve zevk almama, aşırı uyuma ya da uyumama, iştahsızlık, ajitasyon, odaklanma problemi ve kararsızlık, intihar düşüncelerine sahip olma durumudur. Ayrıca majör depresif bozukluk, hipomani veya mani ataklarını içermez. Şekil 2.11’de BB için semptomların polaritesi gösterilmiştir.



Şekil 2.11: Bipolar bozukluk alt tipleri için semptomların polaritesi

DSM-5’e göre BB; Bipolar I bozukluk (BBI), Bipolar II Bozukluk (BBII), siklotimi ve belirtilen alt tiplere uymayan atipik formları olarak dört sınıfa ayrılmıştır.

BBI tanı ölçütleri; on dokuzuncu yüzyılda tanımlanan klasik manik-depresif bozukluğu temsil eder. BBI tanılı bireyler tam sendromal manik dönem gösterdiği gibi bu bireylerin çoğu yaşamları boyunca majör depresif dönemler de yaşarlar. BBI, en az bir manik dönem ile karakterize edilir.

BBII tanı ölçütleri; yaşam boyu en az bir depresif ve bir hipomanik dönemle karakterize edilir. Etkilenen bireylerin depresyonda geçirdikleri zaman miktarı BBI’den daha uzun

sürer, iş ve sosyal işlevselliklerinde ciddi bozulmalara neden olur. BBII, yaşam boyunca, ancak manik dönem yoktur.

Siklotimik bozukluk; çok sayıda depresyon ve yüksek ruh hali belirtilerinin periyodlarını içeren zihinsel ve davranışsal bir bozukluktur. Belirtiler, yetişkinlerde iki yıldan fazla (çocuklarda bir yıldan fazla) sürmektedir. Kötüye kullanım maddeleri, bazı reçeteli ilaçlar ve çeşitli tıbbi durumlar manik benzeri fenomenlerle ilişkilendirilmiştir.

Atipik form; DSM-5'te pek çok bireyin, özellikle çocukların ve ergenlerin, BBI, BBII veya siklotimik bozukluk kriterlerini karşılamayan ancak BB benzeri duygudurum değişiklikleri yaşadığı tanımlanmıştır.

BB prevalansı, toplumlar arasında değişkendir. BBI'in tahmini prevalansı %0,6-1 iken, BBII'nin tahmini küresel yaygınlığı %0,4-1,1'dir (American Psychiatric Association DSM-5 Task Force., 2013).

2.2.2 Bipolar Bozukluk Etiyolojisi

BB, biyolojik, genetik ve psikososyal faktörlerle çok faktörlü bir oluşum olarak kabul edilir ancak altta yatan net bir hastalık nedeni hala büyük ölçüde belirsizdir (Firas H, 2011). BB'deki temel patofizyolojik mekanizma; nörotransmitter sinyalini dengesizleştirerek bozulmalara duyarlılığı artıran, limbik ağ hasarına yol açan immün aracılı beyaz madde değişiklikleri ile gerçekleşir (Adler ve ark., 2006). Nörotransmitter sinyal değişiklikleri (hasarlı limbik ağ üzerindeki stresörler ve inflamatuvar durumlar tarafından tetiklenen), anormal subkortikal-kortikal eşleşmeden limbik ağ dengesindeki değişikliklere kadar içsel beyin aktivitesinde yeniden düzenlenmelere yol açabilir. Son olarak bu durum, mani ve depresyondaki psikopatolojik değişikliklerde klinik olarak ortaya çıkabilir (Magioncalda ve Martino, 2022). Bu değişiklikler sırasıyla Şekil 2.12'de özetlenmiştir.

İMMUN DİSREGÜLASYON BB'de baskın proinflamatuvar yanıt ile immün aktivasyon
BEYAZ MADDE ANORMALLİKLERİ BB'deki immün değişikliklerle ilişkili olan beyaz madde mikro yapısında (özellikle limbik bölgelerde) yaygın değişiklikler
LİMBİK AĞ HASARI BB'de limbik ağda aşırı aktiviteyle beraber yapısal hasar ve bağlantı kopukluğu



NÖROTRANSMİTTER SİNYAL DEĞİŞİKLİKLERİ Manide 5HT sinyallemede eksiklik ve RNi'nin fonksiyonel bağlantısının kesilmesi Depresyonda DA sinyallemede eksiklik ve SNc/VTA'nın fonksiyonel bağlantısının kesilmesi
SUBCORTİKAL-KORTİKAL ANORMAL BAĞLANTI Manide sensörimotor döngülerde subkortikal-kortikal bağlantının artması Depresyonda sensörimotor döngülerde subkortikal-kortikal bağlantının azalması
AĞ DENGESİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER SMN/SN aktivitesinde artış ve DMN aktivitesinde azalma SMN/SN aktivitesinde azalma ve DMN aktivitesinde artış

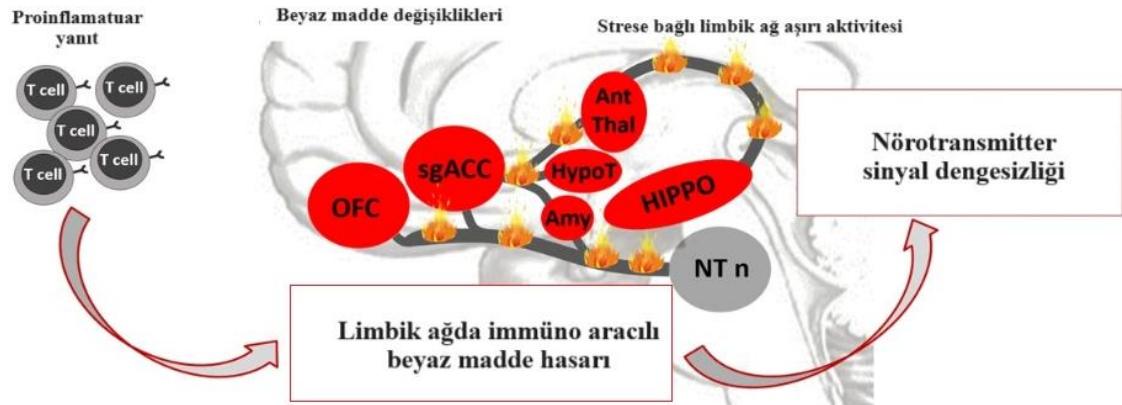


PSİKOPATOLOJİ Manide psikomotrisite /duygusallığın uyarılması ve düşüncenin engellenmesi Depresyonda psikomotrisite /duygusallığın engellenmesi ve düşüncenin uyarılması
--

Şekil 2.12: Bipolar bozukluğun patofizyolojisi

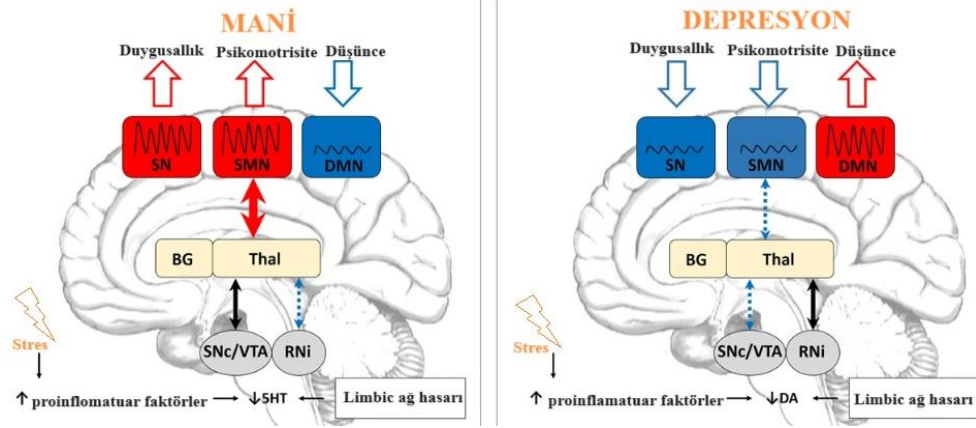
Duygudurum bozukluğu olan vakaların bir kısmında kanda muhtemelen stres, enfeksiyon ve/veya otoimmüniteden kaynaklanabilecek yüksek inflamatuvar belirteçler bulunur. BB hastalarında, proinflamatuvar özelliğe sahip disimmün bir yanıt ortaya çıkar (Mechawar ve Savitz, 2016). Disimmün yanıt, aktif immün efektör hücrelerin beyin dokusuna göçüne yol açar ve beyaz madde hasarına sebep olur (Magioncalda ve ark., 2018). Hasar sonucu artan stresle birlikte limbik ağ hipermetabolizması gerçekleşir. Böylece limbik ağ ve nörotransmitter ile ilişkili çekirdeklerde yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu durum nörotransmitter sinyalinin stabilitesini bozar, iç veya dış ortamdan gelen çeşitli stres

etkenleri tarafından bozulmalara karşı duyarlılığı artırabilir (Martino ve ark., 2021). Limbik ağda hasar ve nörotransmitter sinyallemede değişiklikler Şekil 2.13’de gösterilmiştir. İçsel beyin aktivitesinin yeniden yapılanması, BB’nin manik ve depresif durumlarını ortaya çıkarır. BB’nin aktif epizotlarını tetikleyebilen bir stres tepkisinin ortaya çıkması, interlökin-6 (IL-6), interferon-gama (IFN γ) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi proinflatuar faktörlerde uzun süreli bir artışa neden olabilir. Böylece, seratonin (5HT) ve/veya dopamin (DA) ifadesinde bir azalmaya meydana gelir (Conio ve ark., 2020). Seratonin ifadesindeki azalma bazal ganglionlar ve talamik alanlarda rafe nükleus bağlantısının kesilmesine yol açabilir. Bu durum, subkortikal-kortikal yapılarda anormal bir nöronal bağlantıya neden olabilir. Bu da sensörimotor ağı (SMN) ve belirginlik ağı (SN) içindeki içsel aktivite seviyelerini artırır ve manik bir durum ortaya çıkar. Tersine, dopamin ifadesindeki azalma bazal ganglionlar ve talamik alanlarda substantia nigra /ventral tegmental alan (SNc/VTA) bağlantısının kesilmesine yol açabilir (Martino ve ark., 2020). Bu azalmayla birlikte SMN ve SN içindeki içsel aktivite seviyelerinin azalması ile depresif bir durumda ortaya çıkabilir (Martino ve ark., 2016). İçsel beyin aktivitesinin ve psikopatolojinin işlevsel olarak yeniden yapılandırılması Şekil 2.14’de gösterilmiştir.



Şekil 2.13: Limbik ağda hasar ve nörotransmitter sinyallemede değişiklik

OFC; orbitofrontal korteks, sgACC; subgenual anterior singulat korteks, Amy; amigdala, HypoT; hipotalamus, Ant Thal; talamusun anterior çekirdekleri, HIPPO; hipokampus, NT n; nörotransmitter ile ilişkili nükleus (Magioncalda ve Martino, 2022’den değiştirilerek)



Şekil 2.14: İçsel beyin aktivitesinin ve psikopatolojinin işlevsel olarak yeniden yapılandırılması

DA; dopamin, 5HT; serotonin, SNc/VTA; substantia nigra /ventral tegmental alan, RNi; rafe nukleus, BG; bazal ganglionlar, Tal; talamus, SN; belirginlik ağı, SMN; sensörimotor ağı, DMN; varsayılan mod ağı (Magioncalda ve Martino, 2022'den değiştirilerek)

Beyaz madde değişikliklerine ek olarak BB'de gri madde anormallikleri olduğu, özellikle frontal bölgelerde, yaygın nöroprogresif gri madde hacmi kaybının kanıtı gösterilmiş ve daha uzun hastalık süresi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, BB'deki ilerleyici bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir (Hibar ve ark., 2018).

2.2.2.1 Bipolar Bozukluk ile İlişkili Genler

Disiplinler arası bilgi transferi, psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisine ilişkin anlayışımızı arttırmanın yanı sıra manik ve/veya depresif semptomları olan hastaların daha iyi tanınması ve tedavi edilmesi için zemin sağlayabilir (Bauer ve Pfennig, 2005). Genetik çalışmalar, hastalık süreçlerini etkileyebilecek biyolojiyi de incelemiştir. 2082 yaşayan/ölen birinci derece akraba ve 447 probanttan oluşan bir çalışmada, BB ve majör depresyonun benzer birlikteliğini bulunmuş, bu da o hastalığa yatkınlık oluşturmamasından ziyade altta yatan farklı yolları düşündürmüştür. Bu çalışmadaki sonuçlar, BBI ve majör depresif bozukluğun ailesel kümelenme gösterdiğini ortaya koyarken, BBII için anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bu da mani ve depresyonun aslında BB'de komorbid olarak ortaya çıkan farklı hastalık süreçleri olduğu hipotezini desteklemektedir (Merikangas ve ark., 2014).

Klinik alışmalar, ikiz çalışmaları ve moleküler genetik verilerin tümü, BB'nin çok faktörlü bir hastalık olduğunu kuvvetle düşündürmektedir (Lichtenstein ve ark., 2009). Ailesel risk açısından, çift yumurta ikizleri ve birinci derece akrabalara (%5-10) göre tek yumurta ikiz çalışmaları ile kalıtım derecesinin %70'ten fazla olduğu tahmin edilmiştir. Bu da, genetik olmayan yani çevresel faktörlerin de riski etkilemesine rağmen, bozukluğun gelişiminde genetik faktörlerin önemli ölçüde rol oynadığını düşündürmektedir (Craddock ve Jones, 1999; Kiesepp ve ark., 2004; Edvardsen ve ark., 2008). Bu nedenle BB'nin genetik boyutunu ayrıntıları ile inceleyebilmek için; ailesel bağlantı analizi, aday gen ilişkilendirme çalışması, genom çapında ilişkilendirme alışması (GWAS) ve yeni nesil dizileme (NGS) analizi gibi çok sayıda çalışma yapılmıştır. İnsan genomu boyunca milyonlarca tek nükleotid polimorfizmini (SNP) analiz eden GWAS, 2000'li yılların ortalarında kullanıma sunulmuştur. GWAS, BB dahil olmak üzere kalıtsal karmaşık özelliklerle tekrarlanabilir şekilde ilişkili birçok genetik lokus belirlemeyi başardı. Bu nedenle, geniş çaplı GWAS alışmaları, BB'nin genetik ve biyolojik temelini daha iyi anlaşılmasına büyük ölçüde katkıda bulunur. Avrupa kökenli 20.352 vaka ve 31.358 kontrolü içeren bir GWAS alışmasında BB ile ilişkili 30 SNP (Single Nükleotid Polimorfizm) bölgesi tanımlanmıştır (Stahl ve ark., 2019). Bu bölgeler ve fonksiyonları Tablo 2.5'de verilmiştir.

Tablo 2.9: Genom çapında anlamlı BB risk bölgeleri ve fonksiyonu

İlişkili gen sembolü	İlişkili genin ismi	İlişkili SNP	Fonksiyonu
<i>PLEKHO1</i>	Pleksitrin homoloji alanı içeren protein, aile 0, üye 1	rs7544145	Aktin hücre iskeletinin düzenlenmesi
<i>LMAN2L</i>	Lectin, mannoz bağlayıcı 2-benzeri	rs57195239	Bir glikoprotein alt kümesinin endoplazmik retikulumdan transportu
<i>SCN2A</i>	Sodyum gerilim kapılı kanal, alfa alt birim 2	rs17183814	Uyarılabilir membranların voltaja bağlı sodyum iyonu geçirgenliğine aracılık eder.
<i>Intergenic</i>		rs61332983	
<i>TRANK1</i>	Tetratrikopeptid tekrar ve ankirin tekrar içeren protein 1	rs9834970	Beyinde ifade edilen cDNA dizisi
<i>ITIH1</i>	Alfalar arası-tripsin inhibitörü, ağır zincir 1	rs2302417	Fagositotik hücre uyarımı
<i>CD47</i>	Cd47 antijeni	rs3804640	Hücreler arası etkileşimlere aracılık eden yapışkan protein
<i>FSTL5</i>	Follistatin benzeri 5	rs11724116	Sinir sistemi gelişimi ile ilişkili hücrelerde eksprese edilir
<i>ADCY2</i>	Adenilat siklaz 2	rs200550695	cAMP'nin sentezinden sorumlu
<i>SSBP2</i>	Tek iplikli DNA bağlayıcı protein 2	rs10035291	Genom stabilitesinin korunmasında rol oynayan tek sarmallı bir DNA (ssDNA) bağlama kompleksinin bir alt birimidir
<i>RIMS1</i>	Sinaptik membran ekzositozunu düzenleyen protein 1	rs57970360	Ekzositozda yer alan Rab efektörü
<i>POU3F2</i>	Pou alanı, sınıf 3, transkripsiyon faktörü 2	rs2388334	Nöronal farklılaşmada anahtar rol oynayan transkripsiyon faktörü
<i>RPS6KA2</i>	Ribosomal protein S6 kinaz A2	rs10455979	Transkripsiyon faktörlerinin mitojenik ve stres kaynaklı aktivasyonuna aracılık eden, translasyonu düzenleyen ve hücresel çoğalmaya, hayatta kalmaya ve farklılaşmaya aracılık eden serin/reonin protein kinaz
<i>THSD7A</i>	Trombospondin tip-1 alan içeren protein 7A	rs113779084	Aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi
<i>SRPK2</i>	SRSF protein kinaz 2	rs73188321	Serin/Arjinin birleştirme faktörlerinin fosforilasyonunda ve birleştirmenin düzenlenmesi
<i>MRPS33</i>	Mitokondriyal ribozomal protein33	rs201231874	Nükleer genom tarafından kodlanan mitokondriyal ribozomun küçük alt biriminin bir bileşenidir.

Tablo 2.10: Devamı

İlişkili gen sembolü	İlişkili genin ismi	İlişkili SNP	Fonksiyonu
<i>ANK3</i>	Ankirin 3	rs10994318	Akson başlangıç segmentinde bulunan voltaj kapılı sodyum kanallarının düzenleyicisi
<i>ADD3</i>	Adducin 3	rs59134449	Aktin filamentlerinin büyüyen ucunu kapatmaktan ve spektrinin beyinde ve başka yerlerde aktine bağlanmasını desteklemekten sorumlu hücre iskeleti proteinleri ailesinin bir üyesidir
<i>FADS2</i>	Yağ asiti desatürazi 2	rs12226877	Doymamış yağ asitlerinin biyosentezinde yer alır
<i>PACSI</i>	Fosforin asidik ayırma proteini 1	rs10896090	Asidik küme sıralama motifleri içeren trans-Golgi ağı (TGN) membran proteinlerinin lokalizasyonunda rol oynayan kaplama proteini
<i>PC</i>	Pirüvat karboksilaz	rs7122539	Potansiyel kalsiyuma bağımlı hücre yapışma proteini
<i>SHANK2</i>	SH3 ve çoklu ankirin tekrar alanları 2	rs12575685	Dendritik omurga ve sinaptik kavşağın yapısal ve fonksiyonel organizasyonunda rol oynayabilir.
<i>CACNA1C</i>	Voltaja bağlı L tipi kalsiyum kanalı, alpha-1c alt ünitesi	rs10744560	Membran polarizasyonu üzerine kalsiyum iyonlarının hücreye akışına aracılık eder
<i>STARD9</i>	Başlangıç domain-içeren protein 9	rs4447398	Mikrotübüle bağımlı motor proteini
<i>ZNF592</i>	Çinko parmak proteini 592	rs139221256	Transkripsiyonel düzenleme
<i>GRIN2A</i>	Glutamat Reseptörü Alt Birim 2A	rs11647445	Yüksek kalsiyum geçirgenliğine ve magnezyuma voltaja bağlı duyarlılığa sahip reseptör komplekslerinin bileşeni
<i>HDAC5</i>	Histon deasetilaz 5	rs112114764	Çekirdek histonların N-terminal kısmındaki lizin kalıntılarının deasetilasyonundan sorumludur
<i>ZCCHC2</i>	Çinko parmak CCHC alanı içeren protein 2	rs11557713	Bilinmiyor
<i>NCAN</i>	Kondroitin sülfat proteoglikan 3	rs111444407	Nöronal yapışmayı ve nörit büyümesini modüle eder
<i>STK4</i>	Serin/threonin protein kinaz 4	rs202012857	DNA fragmentasyonunu indükleyen stresle aktiveleşen pro-apoptotik kinaz
<i>TFAP2B</i>	Transkripsiyon faktörü AP2-BETA	rs55648125	Transkripsiyonu düzenler
<i>GSDME</i>	Sendromik Olmayan İşitme Bozukluğu Proteini 5	rs17150022	İnflamatuar olmayan apoptozu piroptozla dönüştüren gözenek oluşturu bir proteinin öncüsü, sağırlıkla ilişkili tümör baskılayıcı
<i>SLC25A17</i>	Mitokondriyal taşıyıcı aile 25 üye 17	rs138321	Koenzim A (coA), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN) ve nükleotid adenosin monofosfat (AMP) gibi çoklu kofaktörler için ve daha az ölçüde nikotinamid adenin dinükleotid (NAD ⁺), adenosin difosfat (ADP), adenosin 3',5'-difosfat (PAP) için peroksizomal taşıyıcı

Tablo 2.11: Devamı

İlişkili gen sembolü	İlişkili genin ismi	İlişkili SNP	Fonksiyonu
<i>HLF</i>	Hepatik lösemi faktörü	rs884301	Serotonerjik nöronların apoptozunu kontrol eder
<i>PHF15</i>	PHD parmak proteini 15	rs329319	Bilinmiyor
<i>ODZ4</i>	Teneurin transmembran protein 4	rs73496688	Sinir sistemi içinde uygun bağlantının kurulmasını düzenleyen, sinirsel gelişimde rol oynar
<i>Intergenic</i>		rs57681866	Bilinmiyor
<i>Intergenic</i>		rs13231398	Bilinmiyor

(Stahl ve ark., 2019)

Bir zamanlar genetik olarak farklı olduğu düşünülse de yeni araştırmalar, BB ve şizofreniye yatkınlık genlerinde kısmi bir örtüşmeye göstermektedir (Berrettini 2003). Avrupa Psikiyatrik Genomik Konsorsiyumu (PGC) GWAS'ında, BB ile şizofreni arasında, LD skoru regresyonu kavramını kullanan genetik korelasyon analizi adı verilen bir yöntem ile %68'lik bir genetik korelasyon ortaya koydular. Bunu, %47 ile BB ve majör depresif bozukluk arasındaki korelasyon takip etti (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013). Ayrıca bu çalışma sonucunda; birkaç potansiyel terapötik geni tanımlamışlardır. Bu genler Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.12: PGC GWAS çalışmasında tanımlanan genler ve fonksiyonları

Fonksiyon	İlişkili Gen Sembolü	İlişkili Genin Adı
İyon Kanallarını Kodlayan Genler	<i>SCN2A</i>	Sodyum Voltaj Kapılı Kanal Alfa Alt Birim-2
	<i>SLC4A1</i>	Anyon Değiştirici Çözünmüş Taşıyıcı Aile 4 Üye 1
	<i>CACNA1C</i>	L Tipi Kalsiyum Kanalı Alfa 1c Alt Ünitesi
Nörotransmitter Reseptörü	<i>GRIN2A</i>	Glutamat Reseptörü Alt Birim 2A
Sinaptik Bileşenler	<i>ANK3</i>	Ankirin-3
	<i>RIMS1</i>	Sinaptik Membran Ekzositozunu Düzenleyen Protein 1

2018'de Japonya'da yapılan bir GWAS çalışmasında, 2964 BB hastası ve 61.887 kontrolde, 10q26.13 (interjenik) ve 11q12.2 (plazma lipid seviyeleri için düzenleyici genler olan); *FADS1* (Fenol akinezi deformasyon sekansı 1), *FADS2* (Fenol akinezi deformasyon sekansı 2), *FADS3* (Fenol akinezi deformasyon sekansı 3) genleri ile BB arasında bir ilişki olduğu vurgulandı (Ikeda ve ark., 2017). Daha sonra Doğu Asya'da bağımsız bir vaka ve kontrol örneklem setinde önceki BB GWAS bulgularının kopyalarını gerçekleştirildi. Sonuç olarak; Avrupa ve Doğu Asya popülasyonlarında *FADS1* geni rs174576 SNP bölgesi ve BB arasında genom çapında güçlü bir ilişki tespit edildi (Zhao ve ark., 2018). İlginç bir şekilde, *FADS1/2/3* bölgesindeki bazı genetik varyantlar, omega3/omega6 çoklu doymamış yağ asitlerinin ve diğer genel lipidlerin (örn., HDL/LDL/TG/T-) plazma seviyeleriyle yüksek oranda ilişkilidir (Guan ve ark., 2014). Dolayısıyla bu da lipid anormalliğinin, BB'nin patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini gösterir (Bai ve ark., 2013). Ancak, farklı popülasyonlarda genom çapında önem gösteren BB için temel mekanizmaların altında yatan lokuslar olabilese de, farklı popülasyon

geçmişi ve belirli çevresel koşullar nedeniyle genomik alanların genetik heterojenliğinin de etnik gruplar arasında değişebileceğini unutmamak gerekir (Gurdasani ve ark., 2019).

Bu çalışmaların dışında literatürde yaklaşık 85 GWAS çalışması bulunmaktadır (Masashi Ikeda ve ark., 2018). Son yıllarda yapılmış GWAS sonuçlarını değerlendirdiğimizde, BB ile ilişkilendirilmiş 10 GWAS çalışmasının özeti Tablo 2.7’de verilmiştir.

Tablo 2.13: 2008-2022 yılları arasında yapılan BB GWAS çalışmalarının sonuçları

Çalışma	Gen /SNP	Gen Fonksiyonu
(Baum ve ark., 2008)	<i>DGKH</i> (Diasilgliserol Kinaz)	Lityuma duyarlı fosfatidil inositol yolundaki anahtar bir protein. diaçilgliserol’ü fosfatidik aside dönüştürür
(Ferreira ve ark., 2008)	<i>ANK3</i> (Ankirin 3)	Akson başlangıç segmentinde bulunan voltaj kapılı sodyum kanallarının düzenleyicisi
(Jiang ve Zhang, 2011)	rs420259 Kromozom 16, rs9378249 Kromozom 6, rs12938916 Kromozom 17	Bilinmiyor
(Cichon ve ark., 2011)	<i>NCAN</i> (Kondroitin Sülfat Proteoglikan 3)	Hücre adezyon ve göçünde rol oynadığı düşünülen, hücre dışı bir matris glikoproteini olan nörokani kodlar.
(Sklar ve ark., 2011)	<i>ODZ4</i> (Teneurin Transmembran Protein 4 Homoloğu)	Hücre yüzeyi proteinleri ailesinin bir üyesi olan tenörinleri kodlar
	<i>CACNA1C</i> (Voltaja Bağlı L Tipi Kalsiyum Kanalı Alpha-1c)	Membran polarizasyonu üzerine kalsiyum iyonlarının hücreye akışına aracılık eder
(Chen ve ark., 2013)	<i>LMAN2L</i> (Lectin, Mannoza Bağlayıcı 2-Benzeri)	Glikoproteinlerin bir alt kümesinin endoplazmik retikulumundan transportunun düzenlenmesinde rol alır
	<i>TRANK1</i> (Tetratrikopeptid Tekrar Ve Ankyrin Tekrar İçeren Protein 1)	Beyinde DNA/ATP bağlanması veya DNA onarımı
	<i>PTGFR</i> (Prostaglandin F Reseptörü)	G-protein-bağlı reseptör ailesinin bir üyesi olan prostaglandin F reseptörünü kodlar.
	<i>ANK3</i> (Ankirin 3)	Akson başlangıç segmentinde bulunan voltaj kapılı sodyum kanallarının düzenleyicisi

Tablo 2.14: Devamı

Çalışma	Gen /SNP	Gen Fonksiyonu
(Mühleisen ve ark., 2014)	<i>ADCY2</i> (Adenilat Siklaz 2)	cAMP sinyal yollarında anahtar bir enzimdir
(Charney ve ark., 2017)	<i>ADD3</i> (Adducin 3), <i>LOC100505933</i> , <i>XPNPEP1</i> (x-prolil aminopeptidaz 1)	ADD3, aktin filamentlerinin büyüyen ucunu kapatmaktan ve spektrinin beyinde ve başka yerlerde aktine bağlanmasını desteklemekten sorumlu hücre iskeleti proteinleri ailesinin bir üyesidir. XPNPEP1, prolinli peptidlerdeki N-terminal amino asidin proteolitik bölünmesine aracılık eden bir X-prolil aminopeptidazdır.
(M. Ikeda ve ark., 2018)	<i>NFIX</i> (Nükleer faktör 1 X tipi)	Viral ve hücrel promotörlerde ve adenovirüs tip 2 replikasyonunun kökeninde bulunan palindromik 5'-TTGGCNNNNNGCCAA-3' dizisini tanıır ve bağlar.
(Chen ve ark., 2022)	<i>PACSI</i> (fosfofurin asidik küme sınıflandırma proteini 1)	Trans-Golgi ağı (TGN) membran proteinlerinin lokalizasyonunda rol oynar.

GWAS çalışmaları ile fonksiyonel genomik çalışmalarının ana hedefi, yeni ilaç geliştirme ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarıdır. Bu amaçla yola çıkan araştırmacılar, BB alanında genetik ve fonksiyonel genomik bugüne kadarki en kapsamlı entegrasyonunu yapmıştır (Le-Niculescu ve ark., 2009). İlgili aday genler ve fonksiyonları Tablo 2.8’de verilmiştir (Le-Niculescu ve ark., 2009’den değiştirilerek).

Tablo 2.15: GWAS sonucu aday genler ve fonksiyonları

Nörotransmitterler/Sinyaller	Gen Sembolü	Genin Adı
Glutamat sinyali	<i>GRIA1</i> <i>GRIK1</i> <i>GRM1</i> <i>GRM3</i>	glutamat reseptörü, iyonotropik, ampa 1 Glutamat reseptörü iyonotropik, kainat 1 Metabotropik glutamat reseptörü 1 Metabotropik glutamat reseptörü 3
Serotonin sinyali	<i>HTR2A</i>	5-hidroksitriptamin reseptörü 2A
Kolinerjik sinyali	<i>CHMA</i>	Kolinerjik reseptör nikotinik alfa 7
Dopamin sinyali	<i>DRD2</i>	D(2) dopamin reseptörü
Opioid sinyali	<i>OPRM1</i>	Mu tipi opioid reseptörü
Sinaptik Fonksiyon	<i>NOS1</i> <i>SYN3</i>	Nitrik oksit sentezi 1 Sinapsin-3
Diğer fizyolojik fonksiyonlar/ Hücrel mekanizmalar	Gen Sembolü	Genin Adı
Büyüme faktörü sinyalleri	<i>BDNF</i> <i>FGF12</i> <i>NRG1</i> <i>PTN</i>	Beyinden türetilen nörotrofik faktör Fibroblast büyüme faktörü 12 Pro-nöregülün-1, membrana bağlı izoform Pleiotropin
Sirkadyen saat genleri	<i>ARNTL</i> <i>RORA</i> <i>RORB</i> <i>RXRG</i>	ARYL hidrokarbon reseptör nükleer translokator benzeri protein RAR-ilişkili orphan reseptör A RAR-ilişkili orphan reseptör B Retinoik asit reseptörü RXR-gamma
Mitokondriyal fonksiyon	<i>ACACB</i> <i>AK3L1</i> <i>NDUFS2</i>	Asetil-CoA karboksilaz 2 Adenilat kinaz 3-like 1'in homologue NADH dehidrojenaz [ubikinon] demir-kükürt proteini 2, mitokondriyal
Hücre onarımı/Hücre ölümü	<i>A2BP1</i> <i>ATXN1</i> <i>CACNA1A</i> <i>CUGBP2</i> <i>DAPK1</i> <i>GSK3B</i>	RNA bağlayıcı protein fox-1 homolog 1 Ataksin-1 benzeri Gerilime bağlı P/Q tipi kalsiyum kanalı alt birimi alfa-1A CUG üçlü tekrarı, rna bağlayıcı protein 2 Ölümle ilişkili protein kinaz 1 Glikojen sentaz kinaz-3 beta

Tablo 2.16: Devamı

Diğer fonksiyonlar/ mekanizmalar	fizyolojik Hücre	Gen Sembolü	Genin Adı
Hücre onarımı/Hücre ölümü		<i>PFTK1</i>	PFTAIRE protein kinaz 1
		<i>STK24</i>	Serin/treonin-protein kinaz 24
Nöronal gelişim		<i>DISK1</i>	Distroppted in schizoprenia 1
		<i>ELAVL2</i>	ELAV benzeri rna bağlayıcı protein 2
		<i>NAV2</i>	Nöron gezgini 2
Glia/Myelin		<i>NRG1</i>	Pro-nöregülün-1, membrana bağlı izoform
		<i>MBP</i>	Miyelin temel proteini
		<i>MYT1L</i>	Miyelin transkripsiyon faktörü 1 benzeri protein
		<i>OLIG2</i>	Oligodendrosit transkripsiyon faktörü 2
		<i>QKI</i>	KH alanı içeren RNA bağlayıcı protein QKI
Hücresel adezyon		<i>ANK2</i>	Ankirin-2
		<i>APP</i>	Amiloid beta A4 öncü protein
		<i>CD44</i>	CD44 antijeni
		<i>CLSTN2</i>	Kalsintenin-2
		<i>EPHA5</i>	Efrin tip-A reseptörü 5
		<i>NRCAM</i>	Nöronal hücre yapışma molekülü
		<i>NCAM1</i>	Sinir hücresi yapışma molekülü 1
		<i>ITGAV</i>	İntegrin alfa-V
		<i>CDH13</i>	Cadherin-13
		<i>SYNE1</i>	Nesprin-1
		<i>SPARC</i>	Salgılı protein, asidik, sistein açısından zengin
		<i>PTPRT</i>	Reseptör tipi tirozin protein fosfataz T
		<i>PTPRM</i>	Reseptör tipi tirozin protein fosfataz mu
		<i>PTPRK</i>	Reseptör tipi tirozin protein fosfataz kappa
		<i>PLXNA2</i>	Pleksin-A2
		<i>PCDH9</i>	Protokaderin-9
		<i>PCDH7</i>	Protokaderin-7
G protein bağlı reseptör ilişkili proteinler		<i>CELSR1</i>	Cadherin EGF LAG yedi geçişli G tipi reseptör 1
		<i>GNAI2</i>	Guanin nükleotid bağlayıcı protein alt birimi alfa-12

Tablo 2.17: Devamı

Diğer fizyolojik fonksiyonlar/ Hücresel mekanizmalar	Gen Sembolü	Genin Adı
G protein bağlı reseptör ilişkili proteinler	<i>GNAI1</i>	Guanin nükleotid bağlayıcı protein G(i) alt birimi alfa-1
	<i>IQGAP2</i>	Ras GTPaz aktive edici benzeri protein IQGAP2
	<i>PARD3</i>	Partitioning defective 3 homolog
	<i>RASGRF2</i>	Ras'a özgü guanin nükleotid salgılayan faktör 2
	<i>TIAM1</i>	Rho guanin nükleotid değişim faktörü TIAM1
	<i>RASGRF2</i>	Ras'a özgü guanin nükleotid salgılayan faktör 2
Sinyal iletimi	<i>ADCY1</i>	Adenilat siklaz tip 1
	<i>ADCYAP1</i>	Hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit tip I reseptörü
	<i>IMPA2</i>	İnositol monofosfataz 2
	<i>PDE10A</i>	cAMP ve cAMP ile inhibe edilmiş cGMP 3',5'-siklik fosfodiesteraz 10A
	<i>PRKCE</i>	Protein kinaz C epsilon tipi
	<i>PIK3R1</i>	Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat 3-kinaz katalitik alt birim alfa izoformu
	<i>PTPRT</i>	Reseptör tipi tirozin protein fosfataz T
	<i>TNİK</i>	TRAF2 ve NCK ile etkileşime giren protein kinaz
Transkripsiyonel düzenlenme	<i>CREBBP</i>	CREB bağlayıcı protein
	<i>FOXP1</i>	Forkhead box protein P1
	<i>LEF1</i>	Lenfoid arttırıcı bağlama faktörü 1
	<i>KLF12</i>	Krueppel benzeri faktör 12
	<i>MBNL2</i>	Muscleblind benzeri protein 2
	<i>NF1A</i>	Nuclear factor 1 A-type
	<i>NF1B</i>	Nuclear factor 1 B-type
	<i>NR3C1</i>	Glucocorticoid receptor
	<i>OLIG2</i>	Oligodendrosit transkripsiyon faktörü 2
	<i>RORA</i>	RAR-ilişkili orphan reseptör A
	<i>RXRG</i>	Retinoik asit reseptörü RXR-gamma
	<i>TSHZ2</i>	Teashirt homolog 2
	<i>ZHX2</i>	Zinc fingers and homeobox protein 2
	<i>LMO7</i>	Yalnızca LIM alanı protein 7
Kalsiyum düzenlemesi	<i>CACNA1A</i>	Gerilime bağlı P/Q tipi kalsiyum kanalı alt birimi alfa-1A

Tablo 2.18: Devamı

Diğer fonksiyonlar/ mekanizmalar	fizyolojik Hücresel	Gen Sembolü	Genin Adı
Kalsiyum düzenlemesi		<i>CACNB2</i>	Voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanalı alt birimi beta-2
		<i>DCAMKL1/DCLK1</i>	Serin/treonin-protein kinaz DCLK1
		<i>RYR3</i>	Ryanodin reseptörü 3
		<i>SLC8A1</i>	Sodyum/kalsiyum değiştirici 1
		<i>TRPM3</i>	Geçici reseptör potansiyeli katyon kanalı alt ailesi M üyesi 3
Potasyum düzenlenmesi		<i>DPP10</i>	Aktif olmayan dipeptidil peptidaz 10
		<i>KCNAB1</i>	Voltaj kapılı potasyum kanalı alt birimi beta-1
		<i>KCNB1</i>	Potasyum voltaj kapılı kanal alt ailesi B üyesi 1
		<i>KCND2</i>	Potasyum voltaj kapılı kanal alt ailesi D üyesi 2
		<i>KCNK1</i>	Potasyum kanalı alt ailesi K üyesi 1
Hücre organizasyonu/ Biyogenez		<i>DIAPH1</i>	Protein şeffaf homologu 1
		<i>DISK1</i>	Distroppted in schizoprenia 1
		<i>DST</i>	Serin/treonin-protein kinaz dst1
		<i>KIF1A</i>	Kinesin benzeri protein
		<i>PDLIM5</i>	PDZ ve LIM alanı proteini 5
		<i>SPAST</i>	Spastin
Oksidatif stres		<i>HMOX1</i>	Hem oksijenaz 1
		<i>LARGE</i>	Ksilosil ve glukuroniltransferaz LARGE1
		<i>SOD1</i>	Süperoksit dismutaz
Katalitik enzim		<i>ALDH1A1</i>	Aldehit dehidrojenaz 1A1
		<i>FUT9</i>	4-galaktosil-N-asetilglukozaminid 3-alfa-L-fukosiltransferaz 9
		<i>GAA</i>	Lizozomal alfa-glukosidaz
		<i>GSTA2</i>	Glutasyon S-transferaz A2
		<i>MDH1</i>	Malat dehidrojenaz, sitoplazmik
		<i>PPM1B</i>	Protein fosfataz 1B

En kapsamlı olarak incelenen BB risk genlerinden ikisi, *CACNA1C* (C-Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanal Geni 1-C) ve *ANK3* (Ankirin-3)'dür.

CACNA1C geni; Ca(v)1.2 kanalının izoformlarını kodlar. Ca(v)1.2, çok sayıda hücre fonksiyonunda yer alırken, en sık hücre zarı depolarizasyonunun kalsiyum için zar geçirgenliğinde rol oynar. Hücre içi sinyal yolu aktivitesinde, gen transkripsiyonunda ve sinaptik plastisitede değişikliklere yol açar. Ca(v)1.2, psikiyatrik hastalık patofizyolojisinde güçlü bir şekilde yer alan hipokampus, amigdala ve mezolimbik dopamin sistemini içerenler dahil olmak üzere çok sayıda nörolojik devrenin işlevinde yer alır (Bhat ve ark., 2012).

ANK3 geni; BB patogenezindeki rolleri açısından büyük ölçüde incelenen risk genleri arasında bulunur (Wirgenes ve ark., 2014). *ANK3*, beyin, epitel, böbrek ve kas dahil olmak üzere tüm dokularda ifade edilir ve ankirin-G'yi kodlar (Smith ve Penzes, 2018). Fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada; Ankirin-G azaltılmış ve karakterize edilmiş, sonucunda nöropsikiyatrik bozukluklarda *ANK3* tutulumu ve sinaptik bölgelerde ankirin-G'nin işlevleri ile tutarlı bir dizi psikiyatrik davranışlar sergilendiği kanıtlanmıştır. *ANK3*^{+/-} farelerinin davranışsal özellikleri, BB'de tetikleyici olan kronik stresin ardından depresyona geçiş yaptığı görülmüştür (Leussis ve ark., 2013).

2.2.2.2 Bipolar Bozukluk ve Çevresel Faktörler

BB epigenetik duyarlılığından sorumlu olabilecek aday genler arasında *COMT* (Katekol-O-metiltransferaz), *RELN* (Reelin) ve *GAD67* (Glutamat dekarboksilaz) bulunur.

COMT (OMIM: +116790) geni: Bu gen, Dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi nörotransmitter maddelerin homeostatik seviyelerini düzenler. 22q11.21 kromozomal bölgede bulunan bu gen, çeşitli araştırmalarla şizofreni ve BB ile ilişkilendirilen bir bölge olarak kabul edilmiştir (Shifman ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada, *COMT* polimorfizmlerinin BB'de hem bilişsel işlevsellik hem de duygusal düzenlemenin üzerindeki rolü gösterilmiştir (Pigoni ve ark., 2019). Dokularda iki izoform şeklinde bulunur: Çözünür form (*S-COMT*) ve zara bağlı form (*MB-COMT*) (Tenhunen ve ark.,

1994). Ölüm sonrası beyinlerle ilgili yakın tarihli bir çalışmada ise; MB-COMT promotörünün, şizofreni ve BB hastalarının beyin ön lobunda kontrollere göre önemli ölçüde hipometile ve daha aktif olduğu görülmüştür (Abdolmaleky ve ark., 2006). Bu aşırı aktivite sinir uçlarından fazla miktarda dopamin salınımına neden olur. Aşırı dopamin salınımı sonucu reseptörlerin aşırı uyarımı, yüksek duyarlılık ya da reseptör sonrası sistemlerle değişikliğe olabilir (Herken ve Ceylan, 2005). Genetik çalışmalar, *COMT* aktivitesinin, gen içindeki tek nükleotid polimorfizmleri nedeniyle önemli ölçüde değişebileceğini bildirmiştir. Spesifik olarak, işlevsel *COMT* rs4680 polimorfizminin (val158met), *COMT* enzimatik eylemini değiştirdiği rapor edilmiştir (Lachman ve ark., 1996; Abdolmaleky ve ark., 2006). Bu polimorfizm, kodon 158'de sırasıyla G ve A aleli tarafından kodlanır yani valinin (GTG) yerine bir metiyonin (ATG) aminoasidi ikame edilmesine yol açar. A (*COMT*158^{Met}) alelini taşıyan homozigot bireyler daha düşük enzimatik aktivite gösterirler, bu da prefrontal kortekste daha yüksek bir dopamin konsantrasyonu ile sonuçlanırken; homozigot G aleli taşıyıcıları (*COMT*158^{Val}) daha yüksek enzim aktivitesine sahiptir bu da mevcut dopaminin azalmasıyla sonuçlanır. Heterozigot A/G genotipine sahip bireylerde *COMT* aktivitesinin daha orta seviyede ve stabil olduğu gösterilmiştir (Lachman ve ark., 1996). Benzer şekilde, antipsikotik ilaçların prefrontal kortekste de dopamini azalttığı bilinmektedir ve bu etki, genetik olarak belirlenmiş bazal dopamin seviyeleri ile etkileşime girebilir (Flowers ve ark., 2014).

RELN (OMIM: *600514) geni: Gelişen beyinde korteks ve hipokampus bölgesinde γ -aminobütirik asit erjik (GABAerjik) nöronlarda bir sinyal yolunu aktive eden glikoprotein olan reelin proteini kodlanır (Zaki ve ark., 2007). Transkripsiyon promotör bölgesi ve *RELN*'nin ilk ekzonu, geniş bir CpG adası oluşturan 'GC' açısından zengindir. *RELN* promotörünün, DNA sitozin metilasyonundaki değişiklikler yoluyla epigenetik olarak düzenlenebileceğini düşünülmektedir (Tucker, 2001). BB, şizofreni ve major depresyon tanılı olgularda Ventral hipokampusun ölüm sonrası örnekleri üzerinde yapılmış bir çalışmada *RELN* mRNA seviyelerindeki azalma gösterilmiştir. (Fatemi ve ark., 2000). Ölüm sonrası beyinler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, şizofreni ve BB hastaları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. *RELN* ve *GAD67*, mRNA ve protein seviyelerinde %50 oranında azalma görülmüştür (Guidotti ve ark., 2000). Literatürde, şizofreni ve BB

hastalarının hipokampusünde ve korteksinde GABAerjik ve glutamaterjik nöropatoloji de saptamıştır. GABAerjik nöropatoloji, *GAD67* ifadesinde bir azalma ile karakterize edilir (Akbarian ve ark., 1995; Fatemi ve ark., 2000; Guidotti ve ark., 2000; Wong ve ark., 2010). Temel bir amino asit olan L-metionin, hemen hemen tüm metilasyon reaksiyonlarında S-adenosilmetiyonin (SAM) tarafından sağlanır (Wang ve ark., 2015). Farelerde kronik metiyonin eksikliğinde, SAM ifadesinin azalışıyla birlikte DNA sitozin metilasyonunun da azaldığı görülmüştür. (Tremolizzo ve ark., 2002; Takumi ve ark., 2015). Şizofreni hastalarına, araştırma amacıyla bir metil donörü olan L-metionin verilmesinin hastalık belirtilerininin daha da kötüleştirilmesi, metillenmenin bu bozukluğun nörobiyolojisinde önemli olabileceğini düşündürmektedir (Eren Koçak ve Ertuğrul, 2012).

2.2.4 Bipolar Bozukluk'ta Genetik Danışmanlık ve Prenatal Tanı

Genetik danışmanlık, genetik ve biyoteknoloji alanındaki gelişmeler sayesinde, kapsamı ve gerekliliği günden güne artan bir alandır. Psikiyatrik genetik danışmanlık, son yıllarda, şizofreni, BB ve depresyon gibi ruh sağlığı hastalıklarının etiyolojilerinin keşfedilmesi ihtiyacını karşılayan ve psikoeğitim çerçevesinde değerlendirilen bir uygulama halini almıştır (Acar ve Buldukoğlu, 2014; Ryan ve ark., 2015). Psikiyatrik bozukluğu olan kişiler ve aileleri, psikiyatrik genetik danışmanlığın ele alabileceği tüm konuları bilmeseler bile, hizmetin neler sunabileceği ile ilgilenirler (Quaid ve ark., 2001). Yaygın olarak, psikiyatrik tanıları olan kişiler ve aile üyeleri, ailelerindeki diğer kişilerin benzer durumlar geliştirme ihtimalini düşünür ve bu çocuk doğurma kararlarını etkiler (Austin ve ark., 2006). Bu kişiler hastalıklarına neden olabileceğine inandıkları için kişisel seçimler konusunda kendilerini suçlu hissederler. Bu bilişsel ve duygusal yükler nedeni ile, psikiyatrik bozukluğu olan kişiler ve aileleri, rutin olarak genetik danışmanlığa sevk edilmelidir (Leach ve ark., 2016). Psikiyatrik genetik danışmanlık kapsamında uygulanan testler, en iyi ihtimalle, risk hakkında olasılıksal bilgi aktaracaktır ve duygusal konuları (suçluluk, suçlama, utanç, korku ve damgalama) ele alan bir şekilde uygulanmalıdır (Austin 2020).

2.2.5 Bipolar Bozukluk'ta Tedavi Yaklaşımı

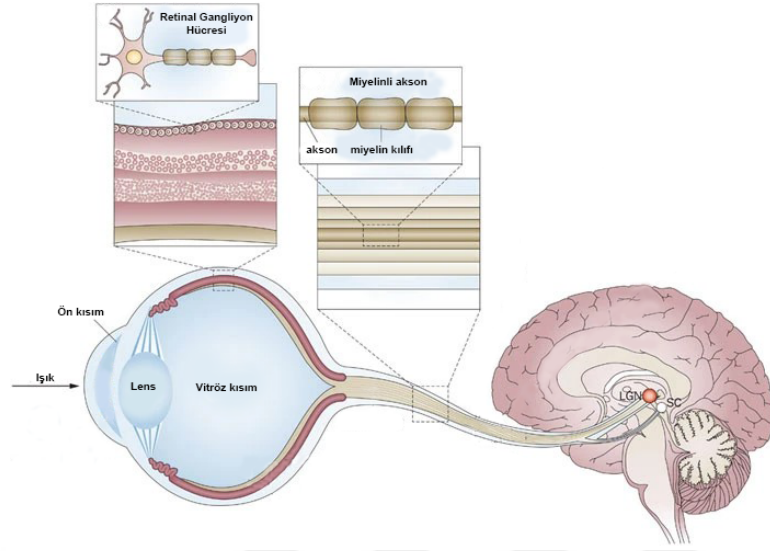
Duygudurum düzenleyicilerinin en açık tanımı; manik, karma veya depresif dönemlerin, zıt kutuptaki epizotları tetiklemeden tedavi edilmesi veya önlenmesinde etkili olan ilaçlardır. Şu anda FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi), BB için yalnızca beş ilacı onaylamıştır: Lityum, geleneksel antipsikotik klorpromazin, antikonvülsan divalproeks sodyum, atipik antipsikotik olanzapin ve antikonvülsan lamotrijin (Miklowitz ve Johnson, 2006).

Duygudurum düzenleyicilerin etki mekanizmalarına ilişkin mevcut araştırmalar, kimyasal sinyallerin postsinaptik reseptörlerde gerçekleşen sinyal iletim yollarına odaklanmaktadır (Miklowitz ve Johnson, 2006). En yaygın duygudurum düzenleyicisi lityum, kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve doğrudan hedefleri tanımlanmıştır. Bu hedefler, inositol monofosfataz (IMPase), fosfomonoesterazlar, fosfoglukomutaz ve glikojen sentaz kinaz-3'ü (GSK-3) içerir. BB'de lityum etkisini açıklamaya yönelik önde gelen iki hipotez, etki mekanizması olarak ya inositolün tükenmesini ya da GSK-3'ün inhibisyonunu önermektedir. İnositol monofosfataz (IMPase), ikinci haberci inositol 1,4,5-tri-fosfatın (IP3) inositole dönüşümünde bir ara madde olan inositol monofosfatı fosforile eder ve BB tedavisinde klinik olarak elde edilen konsantrasyonlara benzer konsantrasyonlarda lityum tarafından inhibe edilir (Casebolt ve Jope, 1989). Lityumun inositol seviyelerini düşürdüğü ve *in vivo* olarak IMPase'i inhibe ettiği gösterilmiştir (Hedgepeth ve ark., 1997; Shaldubina ve ark., 2006). GSK-3, glikojen sentaz kinaz-3 alfa (GSK-3 α) (51 kDa) ve glikojen sentaz kinaz-3 beta (GSK-3 β) (47 kDa) tarafından kodlanan, 100'den fazla doğrulanmış substrata sahip, hücre kaderinin belirlenmesinde ve hormonal sinyalleşmede yer alan yüksek düzeyde korunmuş bir serin/treonin protein kinazdır (Woodgett 1990; Chatterjee ve Beaulieu, 2022). GSK-3, diğer birçok protein kinazın aksine, klinik olarak ilgili lityum konsantrasyonları tarafından da inhibe edilir (Klein ve Meltont, 1996). GSK-3 inhibisyonu, lityum iyonlarının BB'de ve diğer psikiyatrik hastalıklarda ruh hali düzenlemesi üzerindeki etkilerini açıklar (Chatterjee ve Beaulieu, 2022). Lityum, mani dönemlerini kontrol etme ve tekrarlamaları önleme konusunda en kapsamlı ampirik kayıtlara sahiptir (Oya ve ark., 2019). Lityum, intihar

riskinde %50'den fazla azalma olduğuna dair kanıtlara sahip, bilinen tek antiintihar tedavisidir (Cipriani ve ark., 2005). BB hastaları, belirli genlerin ekspresyonunu ve işlevini modüle eden ve böylece hastalığın başlamasına katkıda bulunan çok sayıda risk aleli taşır. Bu nedenle, lityum tedavisine bireysel yanıt değişkendir. Lityum yanıtının genetik belirteçleri, lityum etkisinin biyolojik mekanizması hakkında fikir verebilir ve tedavi planlaması için değerli olabilir. Lityum yanıtıyla ilgili bugüne kadar yürütülen en büyük GWAS Lityum Genetik Konsorsiyumu tarafından iki yıla kadar bir süre boyunca lityum monoterapisi ile tedavi edilen 2563 hastanın yer aldığı bağımsız, prospektif çalışmadır. Çalışmada, 21. kromozom üzerinde tek bir lokusta lityum yanıtıyla ilişkili dört bağlantılı SNP (rs79663003, rs78015114, rs74795342, rs75222709) ile anlamlı ilişki bulunmuştur (Hou ve ark., 2016).

2.3 Retinitis Pigmentoza ve Bipolar Bozukluk Arasındaki İlişki

Embriyonik gelişim sırasında retina, optik sinir ve beyin nöroektodermden gelişir ve bu nedenle merkezi sinir sisteminin bir parçası olarak kabul edilirler (Ramachandran 2002). Retina, sinapslar yoluyla birbirine bağlanan nöronal katmanlarından oluşur. Göze giren ışık, retinanın en dış katmanındaki fotoreseptör hücreleri tarafından yakalanır ve bu hücreler, sonunda aksonları optik siniri oluşturan retinal ganglion hücrelerine (RGC'ler) ulaşan bir dizi nöronal sinyal başlatır. Bu aksonlar, talamustaki lateral genikulat çekirdeğe (LGN) ve orta beyindeki superior kollikulusa (SC) kadar uzanır; buradaki sinyal, görüntüyü algılamamızı sağlayan beyindeki daha yüksek görsel işleme merkezlerine iletilir (Şekil 2.15, London ve ark., 2013'den değiştirilerek).



Şekil 2.15: Merkezi sinir sisteminin bir uzantısı olarak göz

Ortak embriyolojik köken ve nörojenetik yapı nedeni ile araştırmacılar mental hastalıklar ve göz hastalıkları arasında olası ortak ilişkiyi ortaya koymak için çalışmalar yapmış, beyin hastalığı olan kişilerdeki çeşitli retinal anormallikleri ve nörodejeneratif durumları literatürde ilişkilendirilmiştir (Schwartz ve ark., 2013). Mental hastalıklar göz sağlığını etkileyebilir ve tersine, göz hastalıkları mental hastalığı şiddetlendirebilir. Giderek artan sayıda çalışma, şizofreni hastalarının görsel algıda bozukluklara sahip olduğunu belgelemektedir (Butler ve Javitt, 2005). Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında toplam nöron sayısı ile LGN hacmi'nin etkilenmediği ancak duygudurum bozukluğu olan olgularda arttığı kaydedilmiştir (Dorph-Petersen ve ark., 2009). Ancak göz hastalıklarının BB ile ilişkisine dair çalışma sayısı literatürde çok azdır, dolayısıyla altta yatan mekanizma henüz çözümlenememiştir.

2001 ile 2009 yılları arasında Tayvan Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanından (NHIRD) alınan veriler ile ülke çapında 73.271 BB olgu grubundan oluşan bir kohort kaydedilmiştir. Çalışma bulguları; BB'li hastalarda herhangi bir retina hastalığı insidansının kontrollere göre 2.4 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Altta yatan mekanizmayı ve genetiğini incelemek üzere, bu ortak özelliklere dayanarak 73.271 BB olgusu ve 293.084 kontrol grubu ile oluşturulan ikinci bir çalışmada, hastalarda retina dekolmanı, retinopati ve retinal vasküler komplikasyon görülme riskinin de arttığı

vurgulanmıştır (T.-W. Hsu ve ark., 2022). 2009–2010 tarihleri arasında İran’da 417 RP hastası üzerinde gerçekleştirilen kişilik ve psikososyal bozukluk taranması sonuçları; RP'nin, başta obsesif kompulsif bozukluk olmak üzere şizofreni ve BB ($P=0.047$) gibi çeşitli ruhsal bozukluklar ile birlikte görülebileceğini göstermiştir (Adhami-Moghadam ve Iran-Pour, 2014). 2023 yılına kadar yayınlanan şizofreni, BB ve majör depresif bozuklukta OCT çalışmalarının meta-analizinde; şizofreni ve BB'li hastalarda peripapiller retinal sinir lif tabakasının kalınlığında anlamlı bir azalma olduğunu, ancak majör depresif bozukluğa sahip hastalarda olmadığını göstermiştir (Prasannakumar ve ark., 2023). Literatür sonuçlarına bakıldığında birçok çalışmada da benzer şekilde, BB hastalarının makula alanında, tam retina kalınlığında ve ganglion hücre tabakasında ölçülebilir bir incelmenin yanı sıra retina sinir lifi tabakası ve ganglion hücre tabakasında kalınlığında peripapiller bir azalma olduğu gösterilmiştir (Mehraban ve ark., 2016; Khalil ve ark., 2017; Joe ve ark., 2018; Polo ve ark., 2019). BB’de gri madde kaybı ve ventrikül genişlemesine dair artan kanıtlar, genetik faktörlerin, nörotransmitter fonksiyonlarının ve hücre içi sinyal kaskadlarının sorumlu olduğunu düşündürmektedir (Khalil ve ark., 2017). BB’de peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı, genler ve klinik tablo arasında bir ara bağlantı görevi görebilir (Mehraban ve ark., 2016). RP hastalarında retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki zamana bağlı değişiklikler araştırıldığında, bu hastalarda 5 yıl içinde ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığının %7,1 oranında azaldığı ve retina sinir lifi tabakası incelme oranının da daha önce sağlıklı deneklerde bildirilenden daha yüksek olduğu bulunmuştur (Oishi ve ark., 2013). Akut BB hastalarında, kon fonksiyonu değerlendirilmiş ve normal olduğu tespit edilmiştir (Balogh ve ark., 2008). Şizofreni veya BB’den etkilenmiş ebeveyni olup hastalık için yüksek risk taşıyan etkilenmemiş 29 çocuk olgu ve 29 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada rod ve konların elektroretinografi tepkisi ölçülmüştür. Şizofreni veya BB yüksek risk taşıyan olgularda, yalnızca rod fonksiyon seviyesinde azalma gözlenmiştir (Hébert ve ark., 2010). İnvaziv olmayan retinal OCT’den alınan ölçümler, farklı nörodejeneratif hastalığın teşhisi ve genetik riski ile ilişkilidir. Retina tabakası kalınlıklarını hesaplamak için 50.342 Birleşik Krallık Biobank katılımcısının OCT görüntülerinden oluşan örnekleme nörodejeneratif hastalıkların genetik riski ile anlamlı bir şekilde ilişki bulunmuş ve gelecekteki bilişsel

bozulmayı öngören biyobelirteçler olarak hizmet edebileceği bulgusu desteklenmiştir (Sekimitsu ve ark., 2023).

BB’de mani dönemlerini kontrol etme ve tekrarını önleme konusunda büyük bir öneme sahip lityum ilacının etki mekanizması kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Oya ve ark., 2019) Lityumun sinir ve kas hücre zarları üzerinde sodyum taşınımını değiştirdiği düşünülmektedir. Bu değişiklik hücre içi sinyaller üzerinde etki göstererek zarın stabilizasyonunu düzenlemektedir (Stahl 2009). Lityum tedavisinin ilk haftasında olgularda gözlerde tahriş gibi yan etkileri görülür (Pakes 1980). Bu yan etkinin nedeni gözyaşı sıvısının sodyum içeriğinin artması ile açıklanmaktadır (Lauf ve ark., 2008). Ayrıca lityum, glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3)’ü inhibe eder ve fotoreseptör hücrelerinde B-hücre lenfoma 2 (Bcl-2) protein ifadesini artırır. Yang ve Chen (2008) çalışmalarında Bcl-2 protein ifadesindeki artışın RP’li farelerin fotoreseptör hücrelerinin apoptozunu engellediğini göstermiştir.

Pek çok psikiyatrik hastalıkta ve retina anatomisi ve fizyolojisinde rol oynayan retinoik asit (RA) ve bununla ilişkili reseptörler (RAR'ler), bu iki hastalığın ortak genetik alt yapısı olduğunu düşündüren en iyi örneklerdir. *RAII*’in (Retinoik asit kaynaklı gen 1) ekspresyonu, RA tarafından modüle edilir ve şizofreni, BB ve majör depresif bozuklukları olan bireylerin prefrontal korteksinde artar. Retinoidler, farklı hücre ve dokulardaki gen ekspresyonunu transkripsiyonel seviyede düzenler. Retinoik asit, enzimler, transkripsiyon faktörleri, sitokinler ve sitokin reseptörleri dahil olmak üzere düzenleyici molekülleri transkripsiyonel olarak düzenler. Hayvan modelleri, özellikle hipokampusta sinaptik plastisite ve öğrenmenin düzenlenmesinde retinoid sinyal yollarının rol oynadığını göstermektedir. *RAI-1*, nöronal farklılaşma sırasında indüklenir ve şizofreni hastalarında fenotipin ciddiyeti ve ilaca verilen yanıtla ilişkilendirilir (Haybaeck ve ark., 2015). Görmenin ilk adımı, rodopsin veya kon opsinlere bağlanan 11-cis-retinal’in all-trans-retinal olarak fotoizomerize olmasıyla başlar. Ortaya çıkan all-trans-retinal, all-trans-retinole indirgenir ve görsel kromoforu yeniden oluşturmak için trans-to-cis izomerizasyonunun meydana geldiği RPE’ye taşınır (Kiser ve ark., 2014). Bu reaksiyondan sorumlu anahtar enzim, RPE hücrelerinin endoplazmik

retikulumunda lokalize olan *RPE65* (retinoid izomerohidrolaz 65)'dir. *RPE65*'in görme fonksiyonundaki önemi, *RPE65*'teki 100'den fazla mutasyonun retina hastalıklarıyla ilişkili olduğunun bulunmasıyla vurgulanmaktadır (Travis ve ark., 2007). İşlevsel bir *RPE65* olmadan, görsel işlev talebini karşılamak için yeterli miktarda görsel kromofor üretilemez (Travis ve ark., 2007). Retina seviyesinde, retinoik asidin, sırasıyla retina vaskülarizasyonunu ayrıca retina damarının çapını düzenleyen vasküler entotel büyüme faktörü (VEGF)'nin ifadesini arttırdığı gösterilmiştir (Wickremasinghe ve ark., 2012; Wang ve ark., 2014). Bu, şizofreni veya BB hastalarında daha geniş retinal mikrodamarların gözlemlenmesiyle bağlantılı olabilir (Choi ve ark., 2021; Mio ve ark., 2023). RA, D2 dopaminerjik reseptörlerin ekspresyonunu da artırmaktadır (Samad ve ark., 1997). BB ve majör depresyonda RA mRNA seviyesi azalmaktadır (Qi ve ark., 2015). Ayrıca bu reseptörler, rod ve kon elektroretinografi (ERG) yanıtının geliştirilmesinde önemli bir rol oynar. Yapılan bir çalışmada, şizofreni riski olan olgularda azalan RA aktivitesinin neden olduğu azalan D2 reseptörü popülasyonu, azalan b dalgası genliği ile açıklamıştır (Gagné ve ark., 2020). RA, fotoreseptörlerin sinyal yollarının bağımlı olduğu kalsiyum kanallarının ekspresyonlarını da arttırmaktadır (Ménard ve ark., 1999). Şizofreni ve BB olgularında kalsiyum sinyal yollarının düzensiz olduğu gösterilmiştir (Berridge 2014).

2.4 Tüm Ekzom Dizileme Çalışmaları

Tüm Ekzom Dizileme (WES), insan genomunun ~21.000 geninde protein kodlama bölgelerinin (ekzon) taranması ve bu bölgelerdeki hastalığa sebep olabilecek varyantların tespit edilmesi işlemidir. Ekzonlar, insan genomunun yalnızca %1-2'sini temsil eder, ancak hastalığa neden olan mutasyonların yaklaşık %85'ini içerir (Best ve ark., 2018). Son dönemlere kadar uygulanan genetik testlerin çoğu sadece tek bir geni ya da hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen birkaç geni tararken, WES binlerce geni eş zamanlı olarak tarayabilme olanağı sunar. Bu özellik, WES' i karmaşık genetik problemlerin ortaya konmasında en etkili yöntemlerden biri haline getirir. WES ile insan genomundaki ekzonların tümü dizi analizine tabi tutulmakta, özellikle klinik tanı konulamamış hastalar

için hastalığın genetik nedeninin belirlenmesinde ve hastalığın kesin tanısının konulmasında çok büyük önem taşımaktadır (Retterer ve ark., 2016).

2.4.1 Retinitis Pigmentoza Tüm Ekzom Dizileme Çalışmaları

RP'nin genetik karakterizasyonunu belirlerken kullanılan WES yöntemi, RP ilişkili genler ile ilgili kısıtlı bilgi kaynağı nedeniyle karmaşık olmasına rağmen tedavi için çok değerlidir (Umar Ali ve ark., 2017). Şimdiye kadar Kore toplumunda yapılmış en büyük WES tabanlı çalışma 168 RD kohortundan oluşturulmuştur. Yapılan çalışmada RP olguları, tüm olguların %63,7'sini (107 olgu) oluşturmuştur. RP olgularının 58'inde 26 gende 96 nedensel varyant belirlenmiştir. Bu varyantlardan en yaygın olanları ise *USH2A* (%22,4) ve *EYS* (%10,3) gen varyantlarıdır (Ma ve ark., 2021). 2015 yılında WES analizi yöntemi ile yapılan bir çalışmada Türk kökenli 5 ailede *AGBL5* (AATP/GTP bağlayıcı protein 5)'in yanlış anlamlı mutasyonunun (c.883G>A; p.Asp295Asn) OR kalıtılan 'Retinitis Pigmentosa 75' için aday olduğu önerilmiştir (Kastner ve ark., 2015). WES uygulaması ile RP tanısı alan bir Türk olguda *RPI* (Retinitis Pigmentosa 1) geninde yeni bir homozigot çerçeve kayması mutasyonu c.4743dupA (ekzon 4) tanımlanmıştır (Ergun ve ark., 2018). 2023 yılında RP tanısı alan 18 aileden toplam 20 olgunun WES analizi retrospektif olarak incelenmiş, bilinen RP genlerine ait %81'i patojenik veya muhtemelen patojenik olan 11 yeni varyant tanımlanmıştır (Kocaaga ve ark., 2023). Bu varyantlar Tablo 2.9'da patojenite tahminleri ile beraber verilmiştir.

Tablo 2.19: WES sonucu ilişkili bulunan varyantlar, fonksiyonları ve patojenite tahminleri

Gen Sembolü	Genin ismi	Varyant	Fonksiyonu	Patojenite tahmini
ARL2BP	ATP-ribozilasyon faktörü GTPaz 2 bağlayıcı protein	c.403C>T	ARL2 ile birlikte, STAT3'ün nükleer translokasyonu ve transkripsiyonel aktivitesi	Patojenik
PCARE	Fotoreseptör silyum aktin regülatörü	c.1541delC	Normal fotoreseptör hücre onarımı	Patojenik
CERKL	Seramik kinaz benzer	c.1566_1567insCCAAGACTTATCAGTCTTTA	Hücreleri oksidatif stres koşullarında apoptozdan korur	Patojenik
EYS	Eyes shot homoloğu	c.2949delC	Fotoreseptör hücrelerinin bütünlüğünü korumak için gereklidir.Fotoreseptör iç ve dış segmentleri arasındaki protein trafiğini kolaylaştırmak	Muhtemelen Patojenik
RPI1	Retinitis pigmentosa 1	c.2386G>A	Fotoreseptör hücrelerinin farklılaşması, dış segment organizasyonu, dış segment disklerinin doğru yönlendirilmesi ve daha yüksek düzeyde istiflenmesi	Polimorfizm
CERKL	Seramik kinaz benzeri	c.271G>T	Hücreleri oksidatif stres koşullarında apoptozdan korumak	Patojenik
MERTK	Mer tirozin kinaz protoonkogen	c.1604+5G>A	UB, TULB1 veya GAS6 dahil olmak üzere çeşitli ligantlara bağlanarak sinyalleri hücre dışı matrinden sitoplazmaya aktaran reseptör tirozin kinaz. Hücrelerin hayatta kalması, göçü, farklılaşması ve apoptotik hücrelerin fagositozu dahil olmak üzere birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesi	Muhtemelen Patojenik
USH2A	Usherin	c.5386T>C	Hücre içi protein taşınmasının düzenlenmesinde rol oynadığı görünen perisilyer membran kompleksinin onarımı	Patojenik
USH2A	Usherin	c.4348G>A	Hücre içi protein taşınmasının düzenlenmesinde rol oynadığı görünen perisilyer membran kompleksinin onarımı	Belirsiz önem
RPGR	Retinitis pigmentosa GTPaz regülatörü	c.2234_2237delGAGA	Fotoreseptör bütünlüğü sağlamak	Patojenik
RPE65	Retinoid izomerohidrolaz 65	c.314C>T	Rod ve kon opsinlerin kromoforu olan 11-cis-retinalin yenilenmesinde rol oynayan retinoid döngüsündeki kritik izomerohidrolaz	Muhtemelen Patojenik

2.4.2 Bipolar Bozukluk Tüm Ekzom Dizileme Çalışmaları

İlk defa BB'de ekzom dizilimine yönelik aile temelli vaka-kontrol yaklaşımını kullanan ve ardından büyük bir vaka-kontrol meta-analizinde ilişkilendirme testi yapan Goes ve ark. (2016), 8 multipleks aileden BB'li 36 etkilenen olguya WES analizi yapmıştır. Ardından, 3541 BB hasta ve 4774 kontrol ile meta-analiz gerçekleştirmiştir. Çalışma sonucunda biyoinformatik olarak zarar verici olduğu tahmin edilen 84 nadir varyant tespit edilmiştir. Bu varyantlar ve fonksiyonları ile güncel mutation taster tahminleri Tablo 2.10'da açıklanmıştır. Daha önce bu nadir varyantlardan 19'u otizm ile, 11'i ise şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmanın en güçlü bulgusu, *KDM5B* (Lizin demetilaz 5B, OMIM: *605393) genidir. *KDM5B*, embriyonik kök hücrelerde nöral farklılaşmaya bağlı bir histon H3 lizin 4 demetilazı (H3K4) kodlar. (Goes ve ark., 2016). Histon H3K4 metilasyonu BB ile ilişkilendirilmiştir (O'dushlaine ve ark., 2015). İlişkili bulunan varyantlar ve fonksiyonları Tablo 2.10'da verilmiştir.

Aile çalışmalarında WES ile tanımlanan BB ilişkili aday genler, birçok temel hücrel süreçte, serebral korteks gelişiminde, sirkadiyen ritimlerde ve nörotransmisyonunda rol oynar. BB'nin genetiği incelenirken WES kullanarak aile çalışmalarına odaklanmanın öneminden bahsedilen bir derlemede, ilişkili olduğunu düşündükleri genetik varyantların büyük GWAS bulgularında bulunmadığı bunun da BB 'nin genetik heterojenliğini vurguladığı düşünülmüştür (Kasyanov ve ark., 2020). Yapılan WES sonucu BB ile ilişkili bulunan aday genler ve fonksiyonları Tablo 2.11'de verilmiştir.

Tablo 2.20: WES sonucu BB ile ilişkili bulunan varyantlar ve fonksiyonları

Gen Sembolü	Gen Adı	Aminoasit değişikliği	Güncel Mutation tester tahmini	Gen Fonksiyonu
MLK4	Karışık soy kinaz 4	D419N	Belirsiz	TLR aracılı hücresel sinyal yolunun negatif düzenleyicisi
MUC5B	Mucin 5, alt tip b, trakeobronşiyal	T4430M	Belirsiz	Jel oluşturucu müsin
SF3B3	Birleştirme faktörü 3b, Alt Birim 3	Q551R	Belirsiz	mRNA öncesi birleştirme sırasında intronun tanınmasına aracılık eder
CUX1	Cut-like homeobox 1	V83I	Belirsiz	Beyindeki nöronal farklılaşmanın kontrolünde rol oynayan transkripsiyon faktörü
EIF3A	Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 3	K777Q	Belirsiz	Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 3 (EIF-3) kompleksinin RNA bağlama bileşeni
CTN1	Centrin 1	V76A	İyi huylu	Mikrotübül düzenleyici merkez yapısı ve işlevinde temel bir rol oynar
POLR3B	Polimeraz III, RNA, alt birim b	M661V	Belirsiz	RNA polimeraz III' ün bileşeni
TM9SF4	Transmembrane 9 üst ailesi, Üye 4	A30V	Belirsiz	Transmembran proteinlerin hücre yüzeyinde lokalizasyonunu sağlar
LRP5	Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilgili protein 5	R455Q	İyi huylu	Wnt aracılı sinyal iletimi
PCIF1	Fosforile c-terminal alanı etkileşim faktörü 1	R113Q	İyi huylu	Adenozin metiltransferaz
PRKCZ	Protein kinaz c, Zeta form	A174V	Belirsiz	Mitojenik sinyalleme, hücre çoğalması, serin/treonin-protein kinaz, hücre polaritesi, inflamatuvar yanıt süreçlerine katılır
DHX38	Deah-box helikaz 38	Y985C	Belirsiz	ATP bağlayıcı RNA helikaz
SLC4A3	Çözünmüş taşıyıcı aile 4 (anyon değiştirici), Üye 3	E121K	İyi huylu	Sodyumdan bağımsız anyon değiştirici
PPP2R5 B	Protein fosfataz 2, Düzenleyici alt birim b (b56), Beta	R457H	Belirsiz	Substrat spesifikliğini, hücre içi lokalizasyonu ve fosforilasyona duyarlılığı modüle eder
TNRC18	Trinükleotid tekrarı içeren gen 18	P765S	İyi huylu	Bilinmiyor
HYOU1	Hipoksi artan yönde düzenlenmiş 1	A307V	Veri yok	Moleküler şaperon

Tablo 2.21: Devamı

Gen Sembolü	Gen Adı	Aminoasit değişikliği	Güncel Mutation tester tahmini	Gen Fonksiyonu
SLC3A2	Çözünmüş taşıyıcı aile 3 (dibazik ve nötr amino asit taşınması aktivatörü), Üye 2	A27S	İyi huylu	Moleküler şaperon
PACS2	Phosphofurin asidik cluster sorting protein 2	A630V	Belirsiz	Endoplazmik retikulum- mitokondri iletişimini kontrol eden protein
KDM5B	Lizin Demetilaz 5b	V642I	Belirsiz	Embriyonik kök hücrelerde nöral farklılaşma
MPST	Merkaptopirüvat sülfütransferaz	P212S	Belirsiz	Siyanürü detoksifiye eder ve tiyosülfat biyosentezi için gereklidir. Antioksidan görevi görür.
RBM4B	RNA bağlayıcı protein 4b	A281T	Belirsiz	Sirkadiyen saate yanıt olarak PER1 mRNA' nın transkripsiyonel aktivasyonunu düzenler
CABIN1	Kalsinörin bağlayıcı protein 1	D554N	Belirsiz	P53/TP53'ün negatif düzenleyicisi
PRKAG2	Protein kinaz, AMP ile aktif, N-katalitik olmayan, Gamma-2	R108H	Veri yok	AMP ile aktive edilen protein kinazın AMP/ATP bağlayıcı alt birimi
SLC12A4	Çözünümlü taşıyıcı aile 12 (potasyum/klorür taşıyıcı), Üye 4	R681Q	Patojenik Orta	Hücre hacmi homeostazisi
RET	Ret protoonkogen	T1038A	Belirsiz	Reseptör tirozin-protein kinaz, hücre çoğalması, nöronal navigasyon, hücre göçü ve glial hücreden türetilmiş nörotrofik faktör ailesi ligandlarıyla bağlanma, hücre farklılaşması süreçlerine katılır
SLC4A1	Çözünmüş taşıyıcı aile 4 (anyon değiştirici)	G130R	İyi huylu	Elektronötral anyon değişimine aracılık eder
PIKFYVE	PIKFYVE kompleksinin vac14 bileşeni	M1624V	Belirsiz	Endomembran homeostazisinin korunması, endositik-vakuoler yol, lizozomal trafik, nükleer taşıma, stres veya hormon kaynaklı sinyalleme, hücre döngüsü ilerlemesi süreçlerine katılır
IFRD1	İnterferon ile ilgili gelişim düzenleyici 1	K366R	Belirsiz	NGF tarafından indüklenen proliferatif ve/veya farklılaştırıcı yollardaki gen aktivitesinin düzenlenmesi süreçlerine katılır

Tablo 2.22: Devamı

Gen Sembolü	Gen Adı	Aminoasit değişikliği	Güncel Mutation tester tahmini	Gen Fonksiyonu
HSP90AA 1	Isı şoku proteini, 90-kd, Alfa, Sınıf a, Üye 1	S10A	Belirsiz	Moleküler şaperon
WDR11	WD tekrarı içeren protein 11	M769V	İyi huylu	Hedgehog (Hh) sinyal yolunda yer alır, siliogenez için gereklidir
PHLDB1	Pleckstrin homolojisi gibi alan, Aile b, Üye 1	R602W	Belirsiz	Bilinmiyor
P2RY2	Purinerjik reseptör p2y, G Proteine Bağlı, 2	F113L	Belirsiz	Fosfatidilinositol-kalsiyum ikinci haberci sistemini aktive eden G-proteinlerine bağlı ATP ve UTP reseptörü
FIG4	Fig 4 fosfosinozit 5-fosfataz	I673N	İyi huylu	PI (3,5) P2 düzenleyici kompleksinin fosfataz bileşeni
CCDC86	Sarmal-bobin alanı içeren protein 86	R314W	Belirsiz	Bilinmiyor
TSSK2	Testis'e özel serin/threonin kinaz 2	S213P	Belirsiz	Serin/treonin protein kinaz
DAG1	Distroglikan 1	T436M	İyi huylu	Distroglikan kompleksi, laminin ve bazal membran birleşimi, sarkolemmal stabilite, hücrenin hayatta kalması, periferik sinir miyelinasyonu, düğüm yapısı, hücre göçü ve epitelyal polarizasyona katılır
CD97	Yapışma g proteine bağlı reseptör E5	G3V	İyi huylu	Reseptör, lökosit aktivasyonundan hemen sonra hem yapışma hem de sinyalleme süreçlerine katılır
CRNKL1	Crooked neck pre-mRNA splicing faktörü-benzeri 1	C584S	Belirsiz	mRNA öncesi birleştirme
PDSS2	Prenil difosfat sentaz, Alt birim 2	V223I	Belirsiz	Primer görevi gören farnesil difosfatın ve izopentenil difosfatın yoğunlaşmasını katalize ederek prenil difosfatlar üreten enzim
FARP1	Ferm, Arhgef ve Pleckstrin alanları içeren protein 1	P231L	Belirsiz	RAC1 için bir guanin nükleotid değişim faktörü
SIPA1L2	Sipal-benzeri protein 2	F913L	Belirsiz	Bilinmiyor
CLEC4M	C-tipi lektin alan ailesi 4, Üye M	W251R	Veri yok	Karaciğerde periferik immün gözetiminde rol oynayan olası patojen tanıma reseptörü

Tablo 2.23: Devamı

Gen Sembolü	Gen Adı	Aminoasit değişikliği	Güncel Mutation tester tahmini	Gen Fonksiyonu
COMMD 9	Comm alanı içeren protein 9	T46S	Belirsiz	Cullin- RING E3 ubikuitin ligaz (CRL) komplekslerinin aktivitesi
UQCRC 1	Ubikinol-Sitokrom c redüktaz çekirdek protein 1	G460S	Patojenik çok güçlü	Ubikinol-sitokrom c oksidoredüktazın bileşeni
MLLT10	Mllt10 histon lizin metiltransferaz DOT1L kofaktörü	R697H	Belirsiz	Transkripsiyonel düzenleme
MMP17	Matris metalloproteinaz 17	R147Q	İyi huylu	Fibrin gibi hücre dışı matrisin çeşitli bileşenlerini parçalayan endopeptidaz
CTSF	Katepsin F	R226C	İyi huylu	Proteinlerin hücre içi bozulmasına ve dönüşümüne katılan tiyol proteaz
REM1	RRAD ve GEM gibi GTPaz 1	D72N	Belirsiz	Ca2 + sinyalleşmesi
HEXA	Hexosaminidaz a	G269S	Belirsiz	N-asetil-D-heksozamin ve/veya sülfatlanmış N-asetil-D-heksozaminini hidrolize eder
NMUR1	Nöromedin U reseptör 1	R257X	Belirsiz	Neuromedin-U ve nöromedin-S nöropeptitleri için reseptör
ALDH1L 2	Aldehit dehidrojenaz 1 ailesi, Üye 12	L204F	Belirsiz	10-formiltetrahidrofolatın tetrahidrofolat ve karbon dioksit NADP + ' ya bağımlı dönüşümünü katalize eder
SERTAD 3	Serta alanı içeren protein 3	S105Y	İyi huylu	antiviral interferonla uyarılmış protein
ZBTB24	Çinko parmak ve BTB alanı içeren protein 24	N194I	İyi huylu	BMP2 kaynaklı transkripsiyona dahil olabilir
APLNR	Apelin reseptörü	R317C	Belirsiz	apelin reseptörü erken endojen ligandı (APELA) ve apelin (APLN) hormonları için reseptör
POSTN	Periostin	A484V	İyi huylu	Hücre tutunmasını ve yayılmasını indükler ve hücre yapışmasında rol oynar
HDHD3	Haloasit dehalojenaz benzeri hidrolaz alanı içeren protein 3	D197N	Belirsiz	Bilinmiyor
CAPNS2	Calpain, Küçük alt birim 2	S166Y	Belirsiz	kalsiyumla düzenlenen lizozomal olmayan tiyol-proteaz

Tablo 2.24: Devamı

Gen Sembolü	Gen Adı	Aminoasit değişikliği	Güncel Mutation tester tahmini	Gen Fonksiyonu
EPAS1	Endotelial PAS alan proteini 1	D161N	İyi huylu	Oksijenle düzenlenen genlerin uyarılmasında rol oynayan transkripsiyon faktörü
PLD2	Fosfolipaz D2	R330Q	İyi huylu	Fosfatidilkolin için seçici fosfolipaz
ESCO2	Kardeş kromatit kohezyon N-acetiltransferaz 2'nin kurulması	R365K	İyi huylu	Kardeş kromatid uyumunun kurulması için gerekli olan asetiltransferaz
CCDC109 B	Mitokondriyal kalsiyum uniporter, Baskın-negatif alt birim beta	T239K	Belirsiz	MCU'nun aktivitesini negatif olarak düzenler ve böylece mitokondriye kalsiyum alımını modüle eder
APPL2	Adaptör proteini, Fosfotirosin etkileşimi, Ph alanı ve lösin fermuar içeren protein 2	R476C	Belirsiz	Hücre çoğalması, bağışıklık tepkisi, endozomal trafik ve hücre metabolizması gibi süreçlerde adaptör proteini
LAMC2	Laminin, Gamma-2	D1037Y	Belirsiz	Lamininin embriyonik gelişim sırasında hücrelerin dokulara bağlanmasına, göçüne ve organizasyonuna aracılık eder
LAMA4	Laminin, Alfa-4	A773T	İyi huylu	Lamininin embriyonik gelişim sırasında hücrelerin dokulara bağlanmasına, göçüne ve organizasyonuna aracılık eder
LAMA4	Laminin, Alfa-4	N1418K	İyi huylu	Lamininin embriyonik gelişim sırasında hücrelerin dokulara bağlanmasına, göçüne ve organizasyonuna aracılık eder
KIAA0513	KIAA0513 gen	R202W	İyi huylu	Bilinmiyor
SLC15A2	Çözünen taşıyıcı aile 15 (h+/peptit taşıyıcı), Üye 2	R674W	Belirsiz	protona bağlı amino asit taşıyıcı
CYP4F3	Sitokrom p450, Aile 4, Alt aile f, Polipeptit 3	R365H	İyi huylu	sitokrom P450 monooksijenaz
CYP2B6	Sitokrom p450, alt aile IIB, Polipeptit 6	M46V	İyi huylu	sitokrom P450 monooksijenaz
ALPK1	Alfa kinaz 1	A8D	Belirsiz	serin/treonin-protein kinaz
XPNPEP2	X-prolil aminopeptidaz 2	T215I	İyi huylu	membrana bağlı metaloproteaz

Tablo 2.25: Devamı

Gen Sembolü	Gen Adı	Aminoasit değişikliği	Güncel Mutation tester tahmini	Gen Fonksiyonu
FAM129A	Dizi benzerlikli NIBAN ailesi 129, üye a	S906X	İyi huylu	EIF2A, EI F4EBP1 ve RPS6KB1 dahil olmak üzere çeviri düzenlemesinde yer alan bir dizi proteinin fosforilasyonunu düzenler
OBSCN	Obskurin	E7767K	İyi huylu	çizgili kasların yapısal bileşeni
PMS1	PMS1 homolog 1, Uyumsuzluk onarım sistemi bileşeni	E59K	Belirsiz	Muhtemelen DNA'daki uyumsuzlukların onarılmasında rol oynuyor.
RPGRIP1 L	RPGRIP1-benzeri	L1101I	İyi huylu	Programlanmış hücre ölümü, kraniyofasiyal gelişim, uzuvların şekillenmesi
C5orf20	Dendritik hücre ile ilişkili nükleer protein 1	T109S	Belirsiz	Kortikotropin salgılayan hormon (CRH) promoterine bağlanır ve onu aktive eder
VWA8	Von willebrand faktörü alan içeren protein 8	M767V	Belirsiz	ATPaz aktivitesini in vitro olarak gösterir
BCHE	Butirilkolinesteraz	G143D	Belirsiz	Geniş substrat spesifikliğine sahip esteraz
FRAS1	Fraser hücre dışı matris kompleksi alt birim 1	P1015L	Belirsiz	Hücre dışı matriks organizasyonunda yer alır

Tablo 2.11: WES sonucu BB ile ilişkili bulunan aday genler ve fonksiyonları

Gen	Kodlanmış protein	Fonksiyon, Fizyolojik sistem
SERPING1	Serpin Ailesi G Üyesi 1 C1-inhibitörü —serin proteaz tipi (serpin)	Kompleman sistemi kaskadının düzenlenmesinde rol oynayan yüksek düzeyde glikosile edilmiş plazma proteini. Hücre yapışma sinyallerinin iletilmesinde ve trombosit sitozolünde Ca ²⁺ artışına yanıtta rol oynar. Bir serin endopeptidaz inhibitörünün aktivitesini etkiler
TMEM220	Transmembran proteini 220	Veri yok
ABCA4	ATP bağlayıcı kaset alt ailesi A üyesi 4	ABC taşıyıcılarının süper ailesinin bir üyesi olan membran proteini. ABC taşıyıcıları çeşitli molekülleri hücre dışı ve hücre içi zarlardan taşır.
DNAH7	Dynein aksonemal ağır zincir 7	Aksonemal dineinin bir bileşeni. Elektron transferinin solunum zincirinde, kemiozmozla ilişkili ATP sentezinde, proteinlerin bölünmesi sırasında ısı üretiminde rol oynar. Mikrotübüllerin kalsiyum iyon bağlanmasını ve motor aktivitesini etkiler
RCCD1	RCC1 alanı içeren protein 1	Organizma oluşumu ve gelişimi sırasında hücre bölünmesinin düzenlenmesinde rol oynar. Alfa-tübülin deasetilasyonunun ve hücre iskeleti mikrotübüllerinin stabilitesinin düzenlenmesinde yer alır
EPS8L3	Reseptör kinaz substratı 8 benzeri 3	Epidermal büyüme faktörü reseptörünün substratıyla ilişkili protein
OLFML2B	Olfaktomedin benzeri 2B proteini	Hücre dışı matriks bağlanmasını etkiler
CAPN2	Kalpain-2	Kalpainler — lizozomal olmayan hücre içi sistein kalsiyuma bağımlı proteazlar, proteinlerin bölünmesinden ve kullanımından sorumludur. Endoplazmik retikulumdaki proteinlerin işlenmesinde, dinorfin ekspresyonunda rol oynar. Kalsiyum iyonlarının bağlanmasını ve peptidazların aktivitesini etkiler
COL3A1	Fibriller protein kollajen tip III alfa 1 zinciri	Tip III kollajen, tip I kollajenle birlikte bağ dokularının çoğunda görülür. Serebral korteks gelişimine katılır
ATR	ATR serin/treonin kinaz	Protein, bir serin/treonin kinazdır ve DNA "stresi" sırasında hücre döngüsü düzenleme basamaklarını aktive eden bir DNA hasar sensörüdür. DNA replikasyonunun ve mitozun inhibisyonunda rol oynayan bazı proteinleri fosforile edebilir ve aktive edebilir. DNA onarımını, rekombinasyonunu ve apoptozu teşvik edebilir
CSNK1G3	Kazein kinaz 1 gama 3	Protein, kazeinleri ve diğer asidik proteinleri fosforile eden serin/treonin protein kinaz ailesine aittir. Hızlı glutamaterjik nörotransmisyonu düzenler. DNA onarımı, hücre bölünmesi, nükleer lokalizasyon ve membran taşınması
THYN1	Timosit nükleer proteini 1	Apoptoz indüksiyonu ile ilgili protein. Spesifik olarak 5-hidroksimetilsitozini (5hmC) bağlar
MYH7	Miyozin ağır zinciri 7	Protein, kardiyak miyozinin ağır bir beta zinciridir. Özellikle aktin olmak üzere hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini düzenler
FAM169B	FAM169B proteini	Veri yok

Tablo 2.11: Devamı

Gen	Kodlanmış protein	Fonksiyon, Fizyolojik sistem
ZNF433	Çinko parmak proteini 433	Protein, gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde ve nükleik asitlerin bağlanması rol oynayabilir
CRX	Transkripsiyon faktörü (kon-rod homeobox)	Fotoreseptör hücrelerinin farklılaşmasından sorumlu, fotoreseptöre özgü bir transkripsiyon faktörü. Memeli fotoreseptörlerinin işleyişi için gereklidir. Sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesine aktif olarak katılır
SELENOO	Selenoprotein O	Adenozin 5'-monofosfatın (AMP) hedef proteinlerin Ser, Thr ve Tyr kalıntılarına transferini katalize eder
VWA8	von Willebrand faktörü A alanı içeren 8	ATPase aktivitesine sahip protein
RPGRIP1L	Proteinfosfataz 1, düzenleyici alt birim 134	Sentrozomlarda ve silia hücrelerinde lokalize olabilir. Apoptoz, kraniofasiyal bölgenin gelişimi, biyogenez ve organellerin onarımı gibi süreçlerde yer alabilir
SLC4A1	Çözünen taşıyıcı aile 4 üye 1 protein	Hücre zarından anyon değişimini sağlayan taşıyıcı protein, yapısal bir proteindir. Kırmızı kan hücrelerinde O ₂ / CO ₂ değişimine ve insülin reseptörlerinin devir daimine katılır
DAG1	Distroglikan	Distroglikan, iskelet kasındaki hücre dışı matrisi ve hücre iskeletini bağlayan distrofin-glikoprotein kompleksinin merkezi bileşeni
APPL2	Adaptör proteini, PH alanı ve lösin fermuarı 2 ile etkileşime giren fosfotirozin	Protein, sinyal transferinde rol oynayan küçük GTP-az RAB5A/Rab5'in iki efektöründen biridir. Endozomal membranlarla ilişkilidirler ve epidermal büyüme faktörünün etkisine yanıt olarak çekirdeğe aktarılabilirler
FRAS1	Hücre dışı matris FRAS1 proteini	Muhtemelen epidermal bazal membran yapışmasının düzenlenmesinde ve organizma oluşumu ve gelişimi sırasında organogenezde rol oynayan hücre dışı matris proteini
AHNAK	AHNAK nükleer proteini	Muhtemelen nöron farklılaşmasında rol oynar
KDM5B	Lizin demetilaz 5B	Epigenetik süreçlerin aktif katılımcıları olan histon deasetilaz ailesini içeren lizine özgü bir histon demetilaz. Transkripsiyon baskılamasına katılır veya belirli tümör baskılayıcı genleri etkiler ve belirli kanser hücrelerinde aktive edilir.
CCDC109B (MCUB)	Mitokondriyal kalsiyum uniporter baskın negatif alt birim beta	Protein, mitokondriyal Ca ⁺⁺ tek port aktivitesini düzenler, böylece mitokondriye kalsiyum girişini modüle eder.
SLC12A4	Çözünen taşıyıcı aile 12 üyeli 4 protein	SLC12A ailesinin taşıyıcı proteini, potasyum ve klor iyonlarının hücre zarlarından birbirine bağlı transferini sağlar
DHX38	ATP'ye bağımlı RNA-helikaz PRP16'nın mRNA öncesi ekleme faktörü	Muhtemelen ATP bağlayıcı RNA helikaz, mRNA öncesi birleştirmede rol oynar. Olgun transkriptin sitoplazmaya taşınması, RNA-polimeraz II transkripsiyonunun sonlandırılması
POSTN	Periostin	Epitel hücrelerinin yapışmasını ve göçünü gerçekleştirmek için integrinlere bağlanır
LRP5	Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilgili protein 5	Reseptör aracılı endositoz sırasında ligandlarla etkileşime giren bir transmembran düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü

Tablo 2.11: Devamı

Gen	Kodlanmış protein	Fonksiyon, Fizyolojik sistem
<i>HYO1</i>	Hypoxia up-regulated 1 protein	Şaperon görevi görebilir ve proteinlerin üçüncül yapısının oluşumuna katılabilir
<i>RBM4B</i>	RNA bağlayıcı protein 4B	Sirkadiyen saat sinyallerine yanıt olarak PER1 RNA'nın translasyonel aktivasyonu için gerekli protein
<i>FAM129A</i>	FAM129A protein	Endoplazmik retikulumun stres tepkisine katılabilir
<i>HSP90AA1</i>	Isı şoku proteini HSP 90-alfa	Hücre döngüsü kontrolü, sinyal iletimi vb. ile ilgili spesifik hedef proteinlerin olgunlaşmasını, yapısının korunmasını ve düzenlenmesini sağlayan moleküler şaperon.
<i>DYDC2</i>	DPY30 alanı içeren protein 2	Protein, DPY30 bölgesini içeren aileye aittir.
<i>GHITM</i>	Büyüme hormonuyla uyarılan transmembran proteini	Apoptoz sırasında sitokrom C salınımına katılır
<i>CDHR1</i>	Fotoreseptöre özgü kaderin	Protein, kalsiyuma bağımlı hücre yapışma moleküllerinin kaderin ailesinin bir üyesidir. Dış segment diskinin morfogenezinde rol oynayan fotoreseptöre özgü bir kadherindir. Muhtemelen fotoreseptör hücrelerinin dış bölümünün yapısal bütünlüğü için gereklidir
<i>GRID1</i>	Glutamat iyonotropik reseptör delta tipi alt birim 1	İyonotropik glutamat reseptörlerinin ve hücre dışı glutamat kontrollü iyon kanallarının aktivitesini etkiler
<i>MINPP1</i>	Çoklu inositol-polifosfat fosfataz 1	Kondrositlerin proliferasyondan hipertrofiye geçişinde rol oynar. Fosfataz aktivitesini etkiler

Fransız kökenli 92 BB hastasının ve 1051 kontrolün ekzom diziliminde *PLCXD3* (fosfatidilinositol spesifik fosfolipaz CX alanı içeren 3), *ARHGAP9* (rho GTPaz aktive edici protein 9), *TCF7L1* (transkripsiyon faktörü 1 benzeri 7), *BOC* (*CDON*'un kardeşi) genleri ile ilişki bulunmuştur (Husson ve ark., 2018) (Tablo 2.12). Bu genler beyinde ifade edilir. *PLCXD3* ve *ARHGAP9* lityumun terapötik etkisinde rol oynadığından şüphelenilen fosfoinositid yolunda yer alır (Phiel ve Klein, 2001). *PLCXD3*, erken başlangıçlı BB ile ilişkilendirilmiştir (Jamain ve ark., 2014). *ARHGAP9*, çeşitli fosfoinositidler için bir bağlanma sahasına sahip bir Rho GTPaz'ı kodlar (Ceccarelli ve ark., 2007). *TCF7L1*, lityumun terapötik etkisi için kritik olan, WNT yolunda yer alan bir transkripsiyon faktörünü kodlar ve farelerde kortikotropik eksenin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (Shy ve ark., 2013). *BOC*, aksonal rehberlik ve sinaptogenez gibi erken ve geç nörogelişimsel süreçlerde yer alan bir proteini kodlar (Okada ve ark., 2006).

Tablo 2.12: WES sonucu ilişkili bulunan aday genler ve fonksiyonları

Gen Sembolü	Gen adı	Fonksiyon
<i>PLCXD3</i>	Fosfolipaz CX alanı içeren 3	Aktif sitenin özellikleri gösteriyor
<i>ARHGAP9</i>	Rho GTPaz aktive edici protein 9	Rho tipi GTPazlar için GTPaz aktivatörü
<i>TCF7L1</i>	Transkripsiyon faktörü 1 benzeri 7	Wnt sinyal yoluna katılır
<i>BOC</i>	CDON benzeri	Hücre yüzeyi reseptör kompleksinin bileşeni

Güney Çin Han popülasyonuna ait bir ailede BB'li 8 hastaya ve etkilenmeyen 8 sağlıklı bireye WES analizi yapılmıştır. Bu WES tabanlı aile çalışması ile ilk kez patolojik olabilecek 17p13 bölgesinde birbirleriyle bağlantı dengesizliği içinde olan *NTN1* (netrin-1) (rs757792325), *MYH10* (kas dışı miyozin 10) (rs199804622) ve *RILP* (RAB-etkileşimli lizozomal protein) (rs149278711) genlerinde 3 SNP tanımlanmıştır. Bu varyantlar çalışmadaki etkilenmeyen bireylerde mevcut değildir (Wang ve ark., 2023). *NTN1*, nöronlarda ve nöroglial hücrelerde eksprese edilir; burada yalnızca merkezi sinir sisteminin yenilenmesine ve bakımına katılmakla kalmaz, aynı zamanda glial hücre göçünü yönetmede ve embriyonal gelişimde hassas akson rehberliği sağlamada da rol oynar (Madison ve ark., 2000). *MYH10*, beyinde bol miktarda bulunan, sinaps fonksiyonu ve plastisitede birçok önemli rol oynayan, kas dışı miyozin IIB'yi (NMIIB) kodlar (Peng

ve ark., 2004). *RILP*, nöronal otofagozom biyogenezini kontrol eder (Jordens ve ark., 2001).

Popölasyon üzerindeki etkisi sınırlı olsa da nadir varyantlar paha biçilmezdir çünkü; altta yatan biyoloji üzerinde daha fazla bilgi edinmesini sağlar. Bulgular, ortak varyant ilişkilerinin altında yatan mekanizmalar hakkında ipuçları verir. Literatür incelememizde, özellikle BB ve şizofreni olmak üzere psikiyatrik ve oküler bozukluğu olan hastalarda ortak biyolojik, patofizyolojik, anatomik ilişkiyi gösteren ancak geniş bir örneklem büyüklüğüne sahip olmayan kesitsel çalışmaların olduğunu, iki hastalık içinde altta yatan genetik epidemiyolojinin ise henüz kanıtlanamamış olduğunu tespit ettik. Son çalışmalar, psikotik bozukluğu olan hastalarda retinal değişiklikler olduğunu tanımlamıştır ancak oküler ve psikiyatrik bozukluklar arasında var olan olası genetik ilişkiyi ve kesişen moleküler mekanizmaları araştırmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın, ilk defa WES yöntemi kullanılarak RP ve BB arasındaki ortak genetik temeli inceleyen ve gelecekte bütünleştirici sağlık uygulamaları konusunda literatüre katkı sağlayabilecek bir çalışma olduğu kanaatindeyiz.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Çalışma grubumuz daha önce uzman göz hekiminden RP veya uzman psikiyatristten BB tanısı almış ve bunu raporu ile belgelendirmiş, anamnez bilgilerine göre probandin ailesinde de RP ve/veya BB tanıları bulunan, aile taramasının yapılması ve/veya genetik danışma almak için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvuran ve daha sonra düzenli olarak polikliniğimizde takip edilen, yaşları 16-64 arasında olan 10 olgu çalışmaya dahil edildi.

Olgulara rutin takip sırasında çalışmaya ilişkin bilgi verildi. Daha sonra çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2011-KAEK-2 kodlu 2021/397 sayılı (Ek 1) onayından geçen gönüllü onam formu (Ek 2) imzaladı. Katılım sağlayan her olgu için hasta bilgi formu (Ek 3) dolduruldu.

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 21.DOK.001 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.2 Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Rutin tetkikler için yapılan girişim sırasında EDTA (Etilendiamin Tetraasetik Asit)'lı tüpe 2 mL periferik kan alındı. Kan örneklerinden QIAamp DNA Blood Mini Kit (Cat. no: 51104) kullanılarak genomik DNA izolasyonu yapıldı.

3.3 Genomik DNA Miktar ve Saflığının Ölçümü

Genomik DNA (gDNA) örneklerinin konsantrasyon (ng/μl) ve saflığı 260 ve 280 nm dalga boyunda Nanodrop ND1000® spektrofotometre cihazı (Thermo Fisher Scientific, ABB) ile ölçüldü. A260/280 oranı 1,80-1,90 aralığında değerler ideal olarak kabul edildi. Bu kriterlere uyan DNA örnekleri -20 °C'de arşivlendi.

3.4 Tüm Ekzom Dizileme

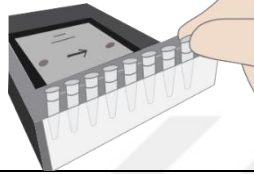
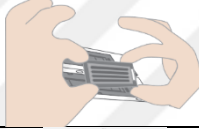
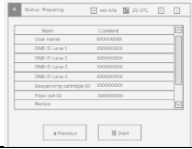
- Hazırlanan genomik DNA örnekleri özgün olarak tasarlanan primerler aracılığıyla boyutları 250-450 baz çifti arasında olan fragmanlara ayrıldı.
- Daha sonra üreticinin önerdiği biçimde, kütüphane oluşturma ve dizileme aşamalarına geçildi. Fragmanların 3' ucuna, EF 2.0 Enzimatik parçalama ve Twist evrensel adaptör sistemi ile kütüphane hazırlama protokolü (Library Preparation EF 2.0 with Enzymatic Fragmentation and Twist Universal Adapter System protocol) kullanılarak bir baz eklendi.
- Ligasyon aracılı polimeraz zincir reaksiyonu (Ligation-mediated polymerase chain reaction, LM-PCR) ile DNA fragmanlarının her iki ucuna adaptör ve barkodlar bağlanarak amplifikasyon işlemi gerçekleştirildi.
- Her bir kütüphane UDI-primerleri (Unique Dual Index Primer Pairs) kullanarak güçlendirildi.
- Ardından saflaştırma işlemi ile bağlanmayan oligonükleotidler uzaklaştırıldı.
- DNA saflaştırma boncukları ve alternatif hibridizasyon kurulumu ile yakalama öncesi konsantrasyon protokolü uygulandı.
- Hibridizasyon işlemi için Twist Hibridizasyon ve Hedef Zenginleştirme protokolü (Twist Target Enrichment Protocol) kullanıldı.
- Bu protokol güçlendirilmiş ve indekslenmiş genomik DNA (gDNA) kütüphaneleri ile başlar ve NGS sistemlerinde dizileme için zenginleştirilmiş DNA kitaplıkları oluşturur.
- İnkübasyon sonrasında hibritleştirilmiş hedefleri Streptavidin boncuklarına bağlama adımına geçildi ve son yakalama için zenginleştirme işlemi yapıldı.
- Hibridize olmayan fragmanlar yıkanarak uzaklaştırıldı.

-Yakalanan ürünler yuvarlak bir zincir haline getirilerek aynı zincir üzerinde DNA nanotopları (DNB) oluşturmak ve MGI platformuna uygun hale getirilmek üzere Sirkülarizasyon Modülü protokolü (MGIEasy Circularization Kit Module protocol) kullanılarak amplifiye edildi.

-Son aşama olarak; DNBSEQ-G400RS (MGI-Tech'in DNA nanotop dizileme platformu) manuali takip edilerek cihaza yüklendi (Tablo 3.1).



Tablo 3.1: Fallow cell yükleme ve dizileme iş akışı

Adım	Uygulama	Açıklama
1		DNB yapmak için DNB hazırlama kiti kullanıldı.
2		Yeni bir flow cell paketi açılarak hazır hale getirildi.
3		DNB dizileme için flow cell'e yüklendi.
4		Yeni bir reaktif kartuşu hazırlandı ve ardından gerekli reaktifler yüklendi.
5		Flow cell dizileme platformuna yerleştirildi.
6		Reaktif kartuşu dizileme cihazına yüklendi.
7		Dizileme bilgileri girildi ve çalıştırmayı başlatmak için talimatlar izlendi.
8		Dizileme çalışması kontrol yazılımı arayüzünden izlendi.
9		Cihaz, dizileme tamamlandığında barkodu otomatik olarak böler ve FASTQ dosyalarını çıkarır.
10		Dizileme tamamlandığında cihaz bakımı gerçekleştirildi.

3.5 Biyoinformatik Analiz

Tespit edilen varyantlar kalıtım kalıbı ve fenotipik veriler eşliğinde biyoinformatik analize tabi tutuldu. Analizde in-siliko analizler, ilgili veri tabanı çıktıları ve literatür bilgileri ile korelasyon sağlandı. Elde edilen dizi verileri referans insan genomu (hg19) ile karşılaştırıldı. Referans bazdan farklı olan her baz, olası tek nükleotid varyantı olarak alındı. Dizi verilerinin analizinde Maq ve BWA yazılımları kullanıldı. Maq ile hizalanmış okumalarda tek nükleotid varyantları tespit edildi. Hizalama sırasında boşluklara izin verme yeteneği nedeniyle BWA ile indeller tespit edildi. Her hastada bulunan değişimler, filtrelere tabi tutularak birkaç aşamada değerlendirildi. Aday genler Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) kullanılarak incelendi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, Erişim tarihi: 15 Mayıs 2024). Varyantlar Genom Toplama Veritabanı (gnomAD), Exome Toplama Konsorsiyumu (ExAC) ve 1000 Genom Projesi dahil olmak üzere popülasyon veritabanlarına göre filtrelendi. Varyantların patojenitesi dört açıdan değerlendirildi; bu varyantları taşıyan hastaların fenotipi ve ilgili segregasyonu, biyoinformatik tahmin araçları; varyantın gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024) veri tabanındaki sıklığı ve varyantın HGMD'deki sınıfı (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024) (Karczewski ve ark., 2020; Luo ve ark., 2021). Mutant alelin frekansı (MAF) $\leq 0,01$ olan tüm varyantlar değerlendirildi. Yeni varyantların patojenite tahminleri, Separating the Intolerant from the Tolerant (SIFT), Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen2) ve Mutation Taster'e uygun olarak yorumlandı. Varyantların sınıflandırılmasında ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics)'nin 2015 yılında yayımladığı ve dünya genelinde kabul edilen kılavuz kullanıldı (Richards ve ark., 2015). Bu kılavuza göre varyantlar, 5 grup altında değerlendirilmektedir. Bu gruplar, Benign (Benign, B), Muhtemel benign (Likely Benign, LB), klinik önemi bilinmeyen (Variant of Uncertain Significance, VUS), Muhtemel patojenik (Likely Pathogenic, LP) ve Patojenik (Pathogenic, P) olarak sınıflandırılmışlardır.

Tanımlanan	varyantlar	Pubmed
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed , Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024), Bibliome		
https://bibliome.ai/) ve Google Scholar'da (https://scholar.google.com.hk/) gözden		
geçirilerek literatür korelasyonu yapıldı. Her bir varyant, bu doğrultuda analiz edildi.		



4. BULGULAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na aile taraması veya genetik danışma almak üzere başvuran, birbiri ile ilişkisiz 3 aileden 10 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait görme keskinliği, görme alanları, fundus fotoğrafları, floresan anjiyogramları, tam alan elektroretinogramları, multifokal elektroretinogramları ve optik koherens tomografi görüntüleri incelendi. Hastaların klinik semptomları, bulguları ve seyrini yansıtan raporları incelendi. Olgulara ait aile öyküleri alınarak soyağaçları kaydedildi. Her bir olguya ait klinik bulgular ve WES analiz sonuçları değerlendirildi.

4.1 Aile Öyküsü, Klinik Bulgular ve Soyağaçları

Birbiri ile ilişkisiz 3 aileden, yaşları 18-64 arasında değişen 6 kadın ve 4 erkek olgu çalışmaya dahil edildi. Aile 1'de 7 olgu, aile 2'de 2 olgu ve aile 3'de 1 olgu çalışıldı. Olguların 6'sının anne ve babası akrabaydı. 3 olgunun RP, 1 olgunun BB ve 3 olgunun ise hem RP hem de BB tanısı vardı. Diğer 3 olgu ise, ailesinde RP ve BB tanılı bireyler olan, aile taraması ve genetik danışma almak isteyen bireylerdi. RP ve BB'den etkilenmemiş gönüllülerin anamnez bilgileri kaydedilirken depresyon ve anksiyete gibi durumlardan etkilendiklerini bildirdiler. Olgulara ait demografik ve fenotipik veriler Tablo 4.1'de verildi. Detaylı anamnez alındıktan sonra soyağaçları oluşturuldu. Olgulara ait soyağacı Şekil 4.1, 4.2, 4.3'de verildi. Soyağacında mavi işaretli olanlar RP, kırmızı işaretli olanlar BB ve yeşil renkli olanlar depresyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklara sahip bireyleri sembolize etmektedir.

Aile 1:

Olgu 1 (VII.6): 18 yaşında kız, miadında sezeryan ile doğmuş. RP ve göz tembelliği tanısı bulunmaktadır. Hastalığı 14 yaşında başlamış. 2022 yılında kornea topografisi yapılmış. Ankara'da OCT ve FAF ile kesin tanı konulmuş. Daha önce psikiyatrik bir hastalık geçirmemiş. Herhangi bir kronik/sistemik rahatsızlığı yok.

Olgu 2 (VI.8): 58 yaşında erkek, miadında normal doğmuş. RP, anksiyete ve depresyon tanısı bulunmaktadır. Hastalığı 14 yaşında başlamış. Annesinde RP olduğunu biliyor bu yüzden herhangi bir teşhis ihtiyacı olmamış ve takibe alınmak istememiş. 2022 yılında AFSÜ Hastanesinde RP sağ-sol göz görme oranı %20 olarak belirtilmiş. Geçmişte almış olduğu herhangi bir göz tedavisi veya göz ameliyatı yok. 43 yaşından itibaren psikiyatri uzmanı tarafından anksiyete ve depresyon tedavisi almış ancak bir süre sonra doktor onayı olmadan ilaçlarını kendi isteği ile bırakmış. Hipertansiyon ve kalp hastalığı mevcut.

Olgu 3 (VI.3): 63 yaşında erkek, miadında normal doğmuş. Olgumuzun depresyon ve anksiyete tanısı var. Psikiyatrik bulguları 53 yaşında başlamış ve devam ediyor. Geçmişte almış olduğu herhangi bir göz tedavisi veya göz ameliyatı yok. Kronik/sistemik rahatsızlığı bulunmuyor.

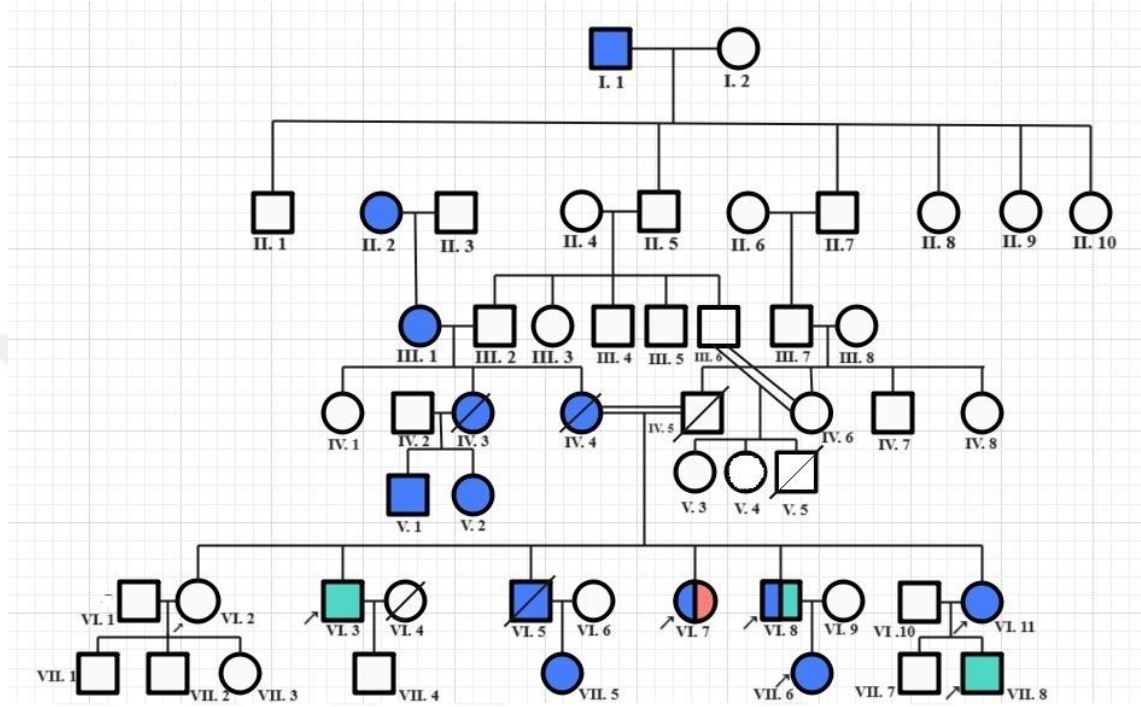
Olgu 4 (VI.2): 64 yaşında kadın, miadında doğmuş. Olgumuz, aile 1 içinde RP veya BB'den etkilenmeyen tek kardeşidir. Kalp yetmezliği ve ileri miyopi mevcut.

Olgu 5 (VI.7): 59 yaşında kadın, miadında doğmuş. Olgumuzun RP ve BB tanıları bulunmaktadır. RP tanısını 6 yaşında, BB tanısını 25 yaşında almış. RP için kullandığı bir ilaç bulunmuyor. Şu anda görme oranı %5, 12 kez depresyon atağı geçirmiş ve tedavisi devam etmekte. Olgunun ihtiyacına göre BB atakları için lityum ilaç tedavisi uzman psikiyatristi tarafından düzenleniyor. Hipertansiyonu var.

Olgu 6 (VI.11): 57 yaşında kadın, miadında doğmuş. Olgumuzun RP tanısı bulunmaktadır. RP bulguları 6 yaşında başlamış. Geçmişte katarakt ameliyatı olmuş, bulanık görme ile hastaneye başvurmuş ve sağ göz yağ lazer kapsülotomi yapılmış. RP için önleyici veya ilerlemesini yavaşlatıcı herhangi bir tedavi almamış. Görme oranı 2018 yılında İstanbul'da bir göz hastanesinde %5 olarak bildirilmiş. Psikoz bulguları için bir uzmana yönlendirilmiş ancak tanı ve tedavi için herhangi bir girişimde bulunmayı reddetmiş. Kolesterol yüksekliği ve hipertansiyon mevcut.

Olgu 7 (VII.8): 26 yaşında erkek, miadında doğmuş. Olgumuz 20 yaşında anksiyete tanısı almış. Psikolojik danışmanlık sırasında Asperger Sendromundan şüphelenilmiş

ancak kesin tanı konulamamış. Sonrasında durumunda bir iyileşme ve sosyal kaygılarında azalma görülmüş. Halen psikiyatri uzmanı tarafından takip ediliyor. Olgumuzda RP bulguları yok, astigmat ve miyopi mevcut. Kronik/sistemik rahatsızlığı bulunmuyor.



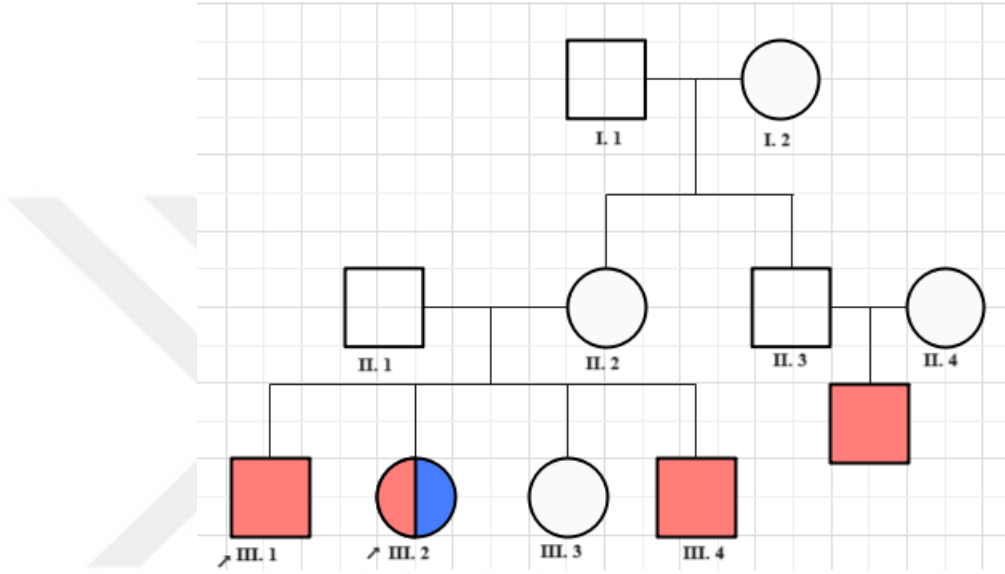
Şekil 4.1: Aile 1'in soyağacı (olgular ok işareti (↗) ile gösterilmiştir.)

Aile 2:

Olgu 8 (III.2): 46 yaşında kadın, miadında doğmuş. 31 yaşındayken RP ve makula ödemi tanısı almıştır. Her iki gözde %30 görme düzeyi ve korstrik daralma vardır. 2022 yılında RP tanısı konmuş. Görme alanında daralma ile başlayıp görmenin tamamen kaybolabileceği söylenmesinin ardından olgunun en az 1 hafta süren, konuşma miktarında artma, öfkeli hali, tahammülsüzlük, uyku ihtiyacında azalma, kontrolsüz alışveriş yapma, amaçlı ya da amaçsız psikomotor aktivite artışı şeklinde belirtilerinin başladığı öğrenilmiş. Takip eden ay tedavi ile 'işlevselliği kısmen düzelen BB' tanısı almış. İlaç tedavisi ve kontrolleri devam etmektedir. Olgumuzun tip 2 diyabeti, lomber disk hernisi ve hafif dereceli astımı mevcut. İki erkek kardeşinde BB tanısı var. Bir erkek

kardeşi yurtdışında yaşadığından çalışmamıza katılım sağlayamadı ancak BB'dan etkilendiği bildirildi. Olgunun dayısının oğlunda (çalışmaya katılmadı) BB tanısı var.

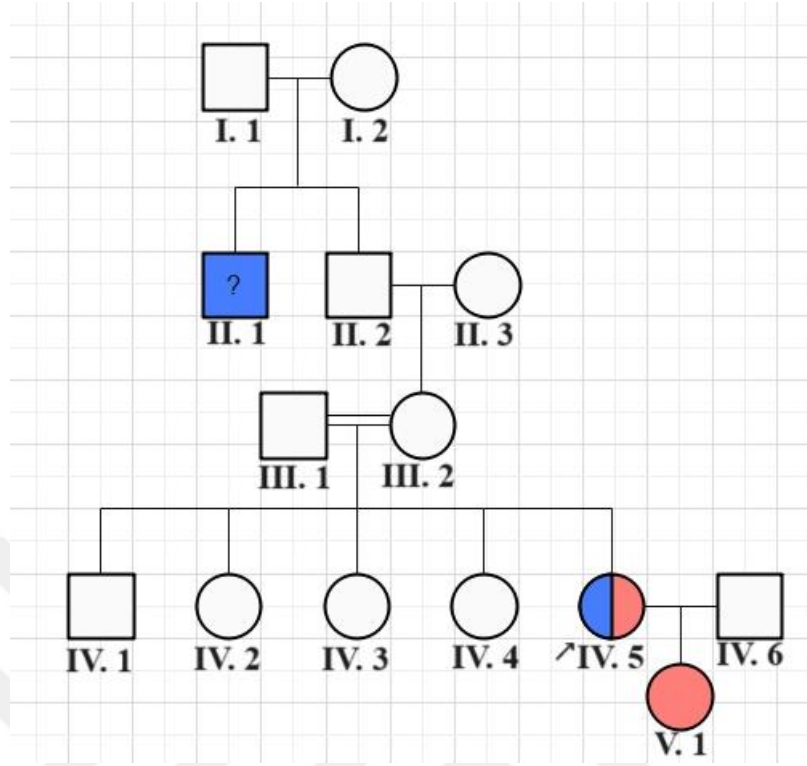
Olgu 9 (III.1): 41 yaşında erkek, miadında doğmuş. 20 yaşında askerlik görevini icra ederken depresyon bulguları başlamış daha sonra BB tanısı almış. Psikiyatri uzmanı tarafından ilaç tedavisine devam edilmektedir.



Şekil 4.2: Aile 2'nin soyağacı (olgular ok işareti (↗) ile gösterilmiştir.)

Aile 3:

Olgu 10 (IV.5): 51 yaşında kadın, miadında doğmuş. Doğum sonrası rutin yapılan göz muayenelerinde RP tanısı almış. Göz ile ilgili herhangi bir tedavi almamış. 49 yaşında başlayan panik atak, uyku düzensizlikleri ve anksiyete bulguları sonucunda BB tanısı almış, halen ilaç tedavisine devam ediyor. 2019 yılında RP ilişkili panel ile ekzom dizileme yapılmış. Annesi ve babası aynı köyden amca çocukları. Kızında BB ve polikistik over sendromu tanıları var ancak çalışmaya katılmak istemedi. Amcasında körlük olduğunu hatırlıyor ancak RP mi bilinmiyor.



Şekil 4.3: Aile 3'ün soyağacı (olgular ok işareti (↗) ile gösterilmiştir).

Tablo 4.1: Olgulara ait demografik ve fenotipik veriler

Demografik ve fenotipik veriler	AİLE 1							AİLE 2		AİLE3
	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6	Olgu 7	Olgu 8	Olgu 9	Olgu 10
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Erkek	Kadın	Kadın	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Doğum yılı	2006	1964	1959	1958	1963	1965	1995	1976	1981	1967
Retinitis pigmentoza	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+
Bipolar bozukluk	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
RP ve BB dışındaki kesin tanı bulgusu	-	Depresyon, Anksiyete	Depresyon, Anksiyete	-	Depresyon	-	Depresyon	Lenfödem, Anksiyete	Depresyon	Septal Defekt
RP ve BB dışındaki kesin tanı konulamayan bulgusu	-	-	-	Anksiyete	-	Psikoz	Asperger Sendromu	-	-	-
Hastalığın başlama yaşı	RP:14	RP:15 Depresyon ve Anksiyete:47	Depresyon:53 Anksiyete:53	Bilinmiyor	RP:Doğuştan BB:25	RP:6	Depresyon: 20	RP:36 BB:36	BB:21	RP:Doğuştan BB:49
Geçirilmiş ameliyat	-	Varikosel	-	Kalp	-	Katarakt	-	-Lenfatik şant -İlaç enjeksiyonu -C/S	-	Tiroidektomi
Anne baba akrabalığı	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+

4.2 Moleküler Bulgular

WES verilerini analiz etmek ve yorumlamak için biyoinformatik yöntemler ve hesaplama araçları kullanıldı. WES hesaplama araçları kullanabilmek için ham dizileme verilerinden bir Varyant Çağırma Dosyası (Variant Calling Format-VCF) oluşturuldu (Hintzsche ve ark., 2016). VCF dosyaları oluşturulduktan sonra filtreleme ile ileri analizler yapıldı. Tüm ekzom dizileme analizi sonucunda toplam olgularda 15 farklı varyant tanımlandı. Bu varyantlar aşağıdaki gibidir.

- **Aile 1’de;**

RHO (NM_000539.3:c.1033G>A),
DCC (NM_005215.4:c.896A>G),
GNB1L (NM_053004.3:c.976C>T) varyantları.

- **Aile 2’de;**

RBP3 (NM_002900.3:c.1141G>C),
RP1L1 (NM_178857.6:c.3979_3980delACinsGT),
TNRC6B (NM_001024843.2:c.2815G>C),
CACNA1C (NM_001167624.3:c.5068_5070delGCT),
KCNN2 (NM_021614.4:c.2005C>T),
NRP2 (NM_003872.3:c.1282C>T),
TNNT3 (NM_001042780.3:c.99_101del),
PAH (NM_000277.3:c.782G>A),
DMD (NM_004014.3:c.3G>A) varyantları.

- **Aile 3’ de;**

CHM (NM_000390.4:c.1864C>T),
GABRD (NM_000815.5:c.659G>A),
PDE6C (NM_006204:c.2477T>C) varyantları.

Bu varyantların 11’inin VUS, 4’ünün patojenik olduğu tahmin edildi. VUS olarak değerlendirilen varyantların 5’i daha önce herhangi bir hastalıkla ilişkilendirilmemiş novel varyanttır. Patojenik olduğu tahmin edilen *KCNN2* geninde

NM_021614.4:c.2005C>T varyantı da daha önce bir hastalıkla ilişkilendirilmemiş novel varyanttır. Olgulara ait tüm ekzom dizileme sonuçları, tespit edilen gen varyantlarına ait sınıflandırma, OMIM’de ilişkilendirildiği fenotip, varyantlara ait ClinVar patojenite tahmini ve insilico analiz tahminleri Tablo 4.2’de verilmiştir.



Tablo 4.2: Olgulara ait Tüm Ekzom Dizileme analizi sonuçları

Olgu No	Gen Sembolü	Gen Adı	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi	Zigosite	Varyant Sınıflandırması	Genin İlişkili Olduğu Fenotip	ClinVar Tahmini	İn-silico Analiz Tahminleri
1	<i>RHO</i>	Rodopsin	NM_000539.3: c.1033G>A (yanlış anlam)	p.V345M	Heterozigot	Patojenik	OD Retinitis pigmentosa 4	Patojenik/ Muhtemelen patojenik	Patojenik
	<i>DCC</i>	Netrin 1 reseptörü	NM_005215.4: c.896A>G (yanlış anlam)	p.N299S	Heterozigot	VUS Novel	Değişken Fenotipik Bulgularla Seyreden Ayna Hareketleri 1	Veri yok	VUS
2	<i>RHO</i>	Rodopsin	NM_000539.3: c.1033G>A (yanlış anlam)	p.V345M	Heterozigot	Patojenik	OD Retinitis pigmentosa	Patojenik/ Muhtemelen patojenik	Patojenik
	<i>DCC</i>	Netrin 1 reseptörü	NM_005215.4: c.896A>G (yanlış anlam)	p.N299S	Heterozigot	VUS Novel	Değişken Fenotipik Bulgularla Seyreden Ayna Hareketleri 1	Veri yok	VUS
3	<i>GNBIL</i>	Guanin nükleotid bağlayıcı protein (G proteini) beta polipeptit 1-benzeri	NM_053004.3: c.976C>T (yanlış anlam)	p.R326C	Heterozigot	VUS	Psikozis ve Şizofreniye Yatkınlık	Veri yok	VUS
5	<i>RHO</i>	Rodopsin	NM_000539.3: c.1033G>A (yanlış anlam)	p.V345M	Heterozigot	Patojenik	OD Retinitis pigmentosa	Patojenik/ Muhtemelen patojenik	Patojenik
6	<i>RHO</i>	Rodopsin	NM_000539.3: c.1033G>A (yanlış anlam)	p.V345M	Heterozigot	Patojenik	OD Retinitis pigmentosa	Patojenik/ Muhtemelen patojenik	Patojenik
	<i>GNBIL</i>	Guaninnükleotid bağlayıcı protein beta polipeptit 1-benzeri	NM_053004.3: c.976C>T (yanlış anlam)	p.R326C	Heterozigot	VUS	Psikozis ve Şizofreniye Yatkınlık	Veri yok	VUS

Tablo 4.3: Devamı

Olgu No	Gen Sembolü	Gen Adı	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi	Zigosite	Varyant Sınıflandırması	Genin İlişkili Olduğu Fenotip	ClinVar Tahmini	İn-silico Analiz Tahminleri
7	<i>GNBIL</i>	Guanin nükleotid bağlayıcı protein (G proteini) beta polipeptit 1-benzeri	NM_053004.3: c.976C>T (yanlış anlam)	p.R326C	Heterozigot	VUS	Psikozis ve Şizofreniye Yatkınlık	Veri yok	VUS
8	<i>RBP3</i>	Retinol bağlayıcı protein 3	NM_002900.3: c.1141G>C (yanlış anlam)	p.E381Q	Heterozigot	VUS	Retinitis pigmentosa 66	VUS-Klinik önemi belirsiz	VUS
	<i>RP1L1</i>	RP1 benzeri protein 1	NM_178857.6: c.3979_3980delACinsGT (yanlış anlam)	p.T1327 V	Heterozigot	VUS Novel	OD Okült Maküler Distrofin ve OR Retinitis pigmentosa 88	Veri yok	VUS
	<i>TNRC6B</i>	6B içeren trinükleotid tekrarı	NM_001024843.2: c.2815G>C (yanlış anlam)	p.A939P	Heterozigot	VUS	Konuşma ve Davranış Anomalisi ile Seyreden Global Gelişme Geriliği	Muhtemelen iyi huylu	Muhtemelen iyi huylu
	<i>CACNA1C</i>	Voltaja bağlı, L tipi kalsiyum kanalı, alpha-1c alt ünitesi	NM_001167624.3: c.5068_5070delGCT (çerçeve içi delesyonu)	p.A1690del	Heterozigot	VUS Novel	Timothy Sendromu” ve “Uzun QT Sendromu	VUS-Klinik önemi belirsiz	VUS
	<i>KCNN2</i>	kalsiyumla aktive olan küçük iletkenlikli potasyum kanalı-üye 2	NM_021614.4: c.2005C>T (anlamsız)	p.Gln669 Ter	Heterozigot	Patojenik Novel	Nörogelişimsel Bozukluk, Değişken Hareket veya Davranışsal Anomaliler	Veri yok	Muhtemelen patojenik
	<i>NRP2</i>	Nöropilin 2	NM_003872.3: c.1282C>T (yanlış anlam)	p.Arg428 Trp	Heterozigot	VUS	Lenfödem, Retinal Hastalıklar	VUS-Klinik önemi belirsiz	VUS

Tablo 4.4: Devamı

Olgu No	Gen Sembolü	Gen Adı	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi	Zigosite	Varyant Sınıflandırması	Genin İlişkili Olduğu Fenotip	ClinVar Tahmini	İn-silico Analiz Tahminleri
9	<i>CACNA1C</i>	Voltaja bağlı, L tipi kalsiyum kanalı, alpha-1c alt ünitesi	NM_001167624.3: c.5068_5070delGCT (çerçeve içi delesyonu)	p.A1690del	Heterozigot	VUS Novel	Timothy Sendromu ve Uzun QT Sendromu	VUS-Klinik önemi belirsiz	VUS
	<i>TNNT3</i>	Troponin t3, hızlı iskelet	NM_001042780.3: c.99_101del (çerçeve içi delesyonu)	-	Heterozigot	VUS Novel	Distal Artrogripozis Tip 2B2	Veri yok	VUS
	<i>PAH</i>	Fenilalanin hidroksilaz	NM_000277.3: c.782G>A (yanlış anlam)	p.R261Q C	Heterozigot	Patojenik	Fenilketonüri	Patojenik	Patojenik
	<i>DMD</i>	Distrofin	NM_004014.3: c.3G>A (başlangıç kaybı/start loss)	p.M1L	Heterozigot	Patojenik	Duchene Musküler Distrofi	İyi huylu	İyi huylu
10	<i>CHM</i>	Rab taşıyıcı protein-1	NM_000390.4: c.1864C>T (nonsense-anlamsız)	p.Q622E	Heterozigot	VUS Novel	Koroideremi	VUS-Klinik önemi belirsiz	VUS
	<i>GABRD</i>	Gama-aminobütirik asit reseptörü, delta	NM_000815.5: c.659G>A (yanlış anlam)	p.R220H	Heterozigot	VUS	Epilepsiye Yatkınlık	İyi huylu/Muhtemelen iyi huylu	VUS
	<i>PDE6C</i>	Fosfodiesteraz 6C	NM_006204: c.2477T>C (yanlış anlam)	p.Ile826Thr	Heterozigot	VUS	Kon distrofisi tip 4	Muhtemelen iyi huylu	Muhtemelen iyi huylu

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı; RP ve BB'ye neden olabileceği düşünülen ortak genetik varyantları tanımlamak, karşılaşılan yeni varyantların değerlendirilen olguların fenotipine patolojik etkisini literatüre sunmaktır. Çalışmamızda, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı polikliniğine refere edilen, RP ve BB tanıları görülen birbiriyle ilişkisiz 3 aileden oluşan 10 olgunun tüm ekzom dizileme verileri, biyoinformatik analiz teknikleri kullanarak değerlendirildi.

Varyantların patojenitesi dört açıdan değerlendirildi; bu varyantları taşıyan hastaların fenotipi ve ilgili korelasyonu, biyoinformatik tahmin araçlarının verileri, varyantın gnomAD veri tabanındaki sıklığı ve varyantın HGMD'deki sınıfı. Aday varyantlar, İnsan Gen Mutasyon Veritabanı (HGMD) ve gnomAD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/validate.php>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024; <https://gnomad.broadinstitute.org/>, Erişim tarihi: 18 Mayıs 2024) dahil olmak üzere mevcut veritabanlarında bulunanlarla karşılaştırıldı (Karczewski ve ark., 2020; Luo ve ark., 2021). Tanımlanan varyantların fenotipik sonuçları Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024), OMIM (<https://www.omim.org/>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024), Bibliome (<https://bibliome.ai/>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024) ve Google Scholar'da (<https://scholar.google.com.hk/>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024) tarandı. Yeni varyantların patojenite tahminleri, in-silico laboratuvar kayıtları, Separating the Intolerant from the Tolerant (SIFT), Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen2) ve Mutation Taster'e uygun olarak yorumlandı.

5.1 Aile 1 Tüm Ekzom Dizileme Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

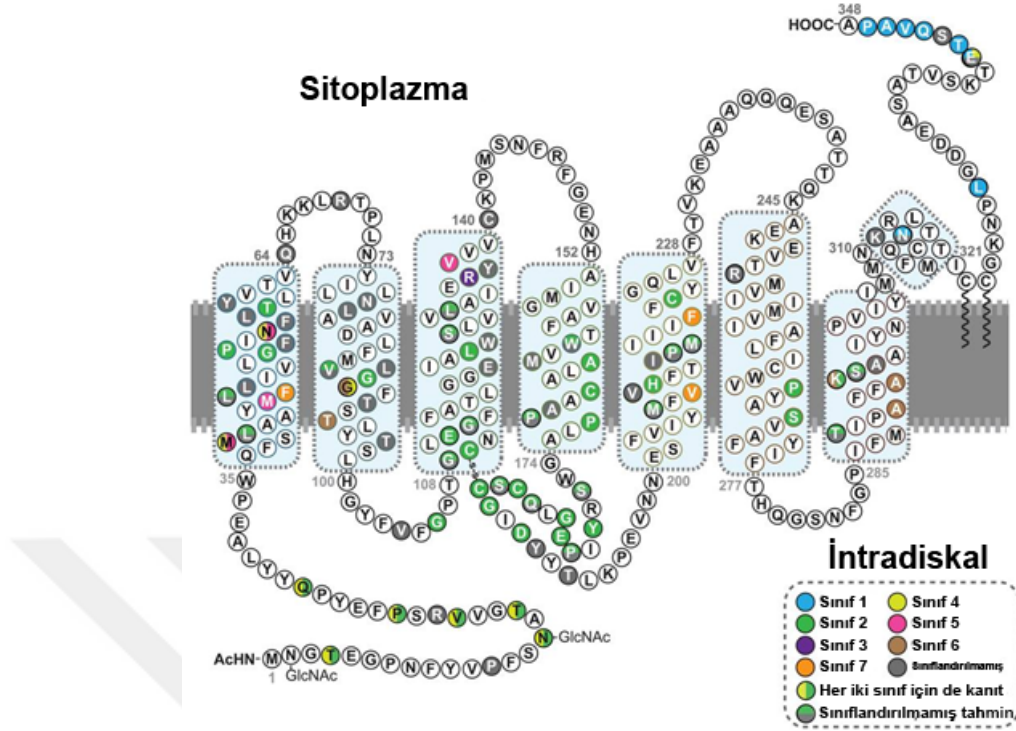
5.1.1 *RHO* (Rodopsin) Geni ve NM_000539.3:c.1033G>A Varyantının Fenotip ile İlişkisi

RHO geni (OMIM: *180380), RP'ye neden olduğu düşünülen ve ilk tanımlanan gendir (Dryja, McGee, Reichel, ve ark., 1990). Ayrıca; *RP4* (Retinitis Pigmentoza 4), *OPN2* (Opsin 2) veya *CSNBAD1* (Otozomal Dominant Doğuştan Sabit Gece Körlüğü 1) olarak da bilinir. *RHO* geni; 3q22.1'de yer alır, beş ekzon içerir ve 6.7 kb büyüklüğündedir

(Nathans ve Hogness, 1984; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6010>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024). Ekzom diziliminde *RHO* geninde heterozigot yanlış anlamalı NM_000539.3:c.1033G>A varyantı tespit edildi. Bu varyant klinik olarak RP'den etkilenmiş olgu bir, iki, beş ve altıda tespit edildi. Varyantı taşıyan olgu iki depresyondan etkilenirken, olgu beş BB'den etkilenmiştir. Bu dizi değişikliği (p.val345met), *RHO* proteininin kodon 345'inde, nötr ve polar olmayan valini, nötr ve polar olmayan metionin ile değiştirir. Tespit edilen varyant literatürde daha önce bildirilmiş ve 'Otozomal Dominant Retinitis Pigmentoza 4' (OMIM: #613731) ile ilişkilendirilmiştir (Berson ve ark., 1991; Dryja ve ark., 1991; Grøndahl ve ark., 2007). İn-siliko analizlerde patojenik olarak sınıflandırıldı (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>, Erişim Tarihi: 28.01.2024). ClinVAR veritabanında patojenik/Muhtemelen patojenik olarak bildirilmiştir. Bu yanlış anlam değişikliği genomAD veritabanında mevcut değildir.

Bu gen tarafından kodlanan rodopsin proteini, retinanın rod hücrelerde bulunur ve rod plazma membranlarının protein kütesinin yaklaşık %90'ını oluşturur (Palczewski, 2014). Rodopsin loş ışıkta görmeyi kolaylaştırmak için gereklidir. Kodlanmış protein, 11-cis-retinale bağlanır ve ışık retinaya ulaştığında aktifleşir. Rodopsinin fotoaktivasyonu, transdusin adı verilen rod G proteini için bir bağlanma bölgesi sağlar. Rodopsin mutasyonları genel olarak, proteinin yanlış katlanmasına ve ER tutulmasına, translasyon sonrası modifikasyonların değişmesine ve stabilitenin azalmasına, farklı mekanizmalar yoluyla fotoreseptör ölümüne veya fonksiyon bozukluğuna yol açan kurucu bir etkisi vardır (Zhen ve ark., 2023). Bu gendeki kusurlar, doğuştan sabit gece körlüğünün bir nedenidir (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6010>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024). Rodopsin karboksil (C) terminali, sentez bölgesinden dış segmente taşınmasına yardımcı olan sitoplazmik proteinlerle (*ARF4*: ADP-ribozilasyon faktörü 4) ilişkili bir sıralama dizisi içerir. *ARF4*, rodopsinin VAPA-COOH motifini tanıyıp bağlanır, rod dış segmentini hedef alan rodopsin taşıyıcılarının golgi sonrası vezikül oluşumunu düzenler. Rodopsin C-terminal dizisini etkileyen mutasyonlar sonucu, molekülün endoplazmik retikulumdan salınamamasına nedeniyle dış segmente taşınması engellenebilir ve mutant rodopsin molekülleri birikir (Berson ve ark., 1991). Böylece, rodopsin trafiği bozulur ve retinal dejenerasyon başlar (Deretic ve ark., 2005). ODRP'li

hastalarda da mutant rodopsin proteini incelendiğinde, özellikle trans-golgi ağı düzeyinde anormal membran oluşumuna veya mutant rodopsin'in yanlış hedeflenmesine neden olduğu belirtilmiştir (Deretic ve ark., 1998). Yapılan bir çalışmada, aralarında bizim çalışmamızda da karşılaşılan, rodopsin C-terminal kuyruğunda bulunan birkaç varyant (Ala333Val, Thr340Met, Glu341Lys, Glu341Ter, Thr342Met, Ser343Asn, Ser343Cys, Gln344Pro, Gln344Arg, Gln344Ter, Val345Met, Val345Leu, Val345Gly, Ala346Pro, Pro347Thr, Pro347Gln, Pro347Arg, Pro347Leu, Pro347Ala, Pro347Ser, Pro347Cys, Ter349Gln, Ter349Glu, vb.) rapor edilmiştir. Bu da C-terminali bölgesinin varyasyonlar oluşabilmesi açısından sıcak nokta olduğunu gösterir (Liu ve ark., 2021). Rodopsin C-terminal VAPA-COOH motifini etkileyen mutasyonlar, ağır RP formlarıyla ilişkilidir (Picarazzi ve ark., 2022). En sık karşılaşılan rodopsin C-terminal Q344ter mutasyonu insanlarda doğal olarak oluşan bir rodopsin mutasyonudur ve trafik sinyali olan QVAPA'yı ortadan kaldıran ve bunun rod hücresinde yanlış lokalizasyonuna yol açan erken bir sonlanmayı içermektedir. Q344ter rho+/- fareleri karanlıkta retina dejenerasyonu sergilemiş, ışık maruziyetiyle de dejenerasyonun arttığı gösterilmiştir (Concepcion ve Chen, 2010). Rodopsinin C-terminal kuyruğunda P347'nin çeşitli patolojik mutasyonları literatürde tanımlanmıştır (Gal ve ark., 1991; Li ve ark., 1996; Dikshit ve Agarwal, 2001). Rodopsinin C-terminal dizisi için kritik olan amino asitleri tanımlamak üzere yapılan bir çalışmada, kurbağa rodopsinin 330 ve 354. amino asitlerine karşılık gelen peptid dizisi sentezlenmiştir. Bu dizi, ODRP'li hastalarda bulunan V345M ve P347S mutasyonlarına karşılık gelir. Bu peptitlerin cell-free sisteme eklenmesi ile, rodopsin trafiği üzerinde hiçbir etki yaratmazken, golgi sonrası taşınmanın %60 oranında azaldığı ifade edilmiştir (Deretic ve ark., 1998).



Şekil 5.1: Rodopsin mutasyonlarının konumu (Athanasίου ve ark., 2018’den değiştirilerek)

ODRP'ye neden olan rodopsin mutasyonları 8 sınıfa ayrılır. Mutasyonların konumunu belirten şema Şekil 5.1’de gösterilmiştir. Olgu 1, 2, 5 ve 6’da tespit ettiğimiz V345M mutasyonu Sınıf I içinde yer almaktadır. Ağırlıklı olarak proteinin C terminalinde meydana gelen Sınıf I mutasyonları, yalnızca normal şekilde katlanan ancak dış segmente doğru şekilde taşınmayan rodopsin mutasyonlarını ifade etmektedir (Sungsm ve ark., 1993; Mendes ve ark., 2005). Sınıf I mutantların apoptozu indüklenmesi için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür (Mendes ve ark., 2005). Sınıf I fenotipli hastalarda, şiddetli ve erken rod fotoreseptör kaybı ve yalnızca kon hücreleri aracılığıyla sağlanan görme fonksiyonu vardır (Cideciyan ve ark., 2020). Hindistan’da 100 RP hastası üzerinde rodopsin ekzon 5 mutasyon taraması yapılmış, çalışma sonucunda bir ailede üç vakada ve ayrıca sporadik vakada p.val345met mutasyonu bildirilmiştir (Dikshit ve Agarwal, 2001). p.val345met varyantı tanımlanan bir ailede, etkilenen en yaşlı iki üyenin en genç iki üyeye göre daha fazla işlev kaybı olduğu bildirilmiştir (Berson ve ark., 1991). Bu bulgu, olgu birde görme alanlarında meydana gelen pigmenter birikimin zamanla artış göstermesi ve yaşça daha ileri olan diğer olgu iki beş ve altının görme düzeylerinin olgu

bire kıyasla daha az olması ile p.val345met varyantının, RP'nin ilerleyici bir formuna neden olduğu fikrini desteklemiştir.

Varyant tespit edilen tüm olgular heterozigot olarak belirlenmiştir. Olgu birin anne babası akraba değilken, olgu iki, beş ve altının anne ve babası akrabadır. Bu sonuçlar val345met varyantının, bu ailede ODRP'ye neden olduğu fikrini desteklemektedir.

Retina yalnızca ışığı beyne ileten ışığa duyarlı bir doku değildir, aynı zamanda şafak ve alacakaranlığa hazırlayan, osilatörler tarafından düzenlenen 'sirkadiyen ritme' sahiptir (Ko, 2020). Omurgalı rod fotoreseptörlerinde, sürekli yenilenen dış segmentin yenilenme hızı sirkadiyen ritmin kontrolü altındadır (Adachi ve ark., 1998). Fotoreseptörlerde opsin ve rodopsin gibi birkaç fotoreseptöre özgü gen, iyon kanalları ve enzim aktiviteleri de sirkadiyen kontrol altındadır (Yu ve ark., 2007). Retinada sirkadiyen ritmi düzenleyen, gündüz ve gece sinyalleri olarak görev yapan iki nörotransmitter sırasıyla; dopamin ve melatoninidir (Adachi ve ark., 1998). Rod hücrelerinde, rodopsin promoterinin ekspresyonu, bağımsız bir sirkadiyen osilatör olan ışık ve dopamin ile düzenlenebilir. Baskılayıcı dopamin D2 reseptörleri varlığında ışığın etkisi engellenir. Dopamin ayrıca, cGMP-kapılı Ca^{2+} akımlarını azaltarak rodopsin promoteri ekspresyonunu azaltır. Azalan rodopsin mRNA ifadesi, davranışsal görsel duyarlılığın sirkadiyen ritimlerinin düzenlenmesinde rol oynayabilir (Yu ve ark., 2007).

Melatonin temelde beyinde; epifiz bezinden ve gözde; fotoreseptörler ve ganglion hücreleri tarafından sentezlenir (Liu ve ark., 2004). Melatonin sentezi triptofan aminoasitinin kandan alınmasıyla başlar. Triptofan, önemli ara maddeler olarak serotonin ve *N*-asetilserotonin üreten bir dizi enzimatik reaksiyonla melatonine dönüştürülür (Tosini ve ark., 2012). Fotoreseptörler, geceleri dopaminerjik amakrin (DA) hücrelerinden dopamin salınmasını engelleyen melatonin salgılar. Gündüz DA hücrelerinde salınan dopamin, melatonin sentezi ve salınımını engeller (Adachi ve ark., 1998). Melatonin karanlıkta fotoreseptörlerde sentezlenerek; RPE'de melanin pigment granüllerinin toplanmasına neden olur, rod fotoreseptör disk yenilenmesini aktive eder, kon fotoreseptörlerinin uzamasını sağlar (Pang ve Yew, 1968; Besharse ve Dunis, 1983; Zawilska ve Nowak, 1992). Melatonin doğrudan bir antioksidan olmasının yanı sıra,

retinanın iltihaplanmasını ve oksidatif stresini azaltmak için reseptör aracılı sinyalleme etkileri de gösterebilir (Jiang ve ark., 2016). Bazı rodopsin mutasyonları durumunda retinada anormal rodopsin formlarının birikimi gözlemlendiği için melatonin ifadesinin arttığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, insanlarda en yaygın ODRP nedeni olan rodopsin geni P23H mutasyonundan yola çıkarak, P23H mutant sıçanlarda ekzojen melatonin uygulamasının etkileri araştırılmıştır (Lax ve ark., 2011). P23H normal kon fonksiyonu ile ilişkili ilerleyici rod dejenerasyonuna sebep olur (Pinilla ve ark., 2005). Fotoresptörler yüksek mitokondrial aktiviteye sahip yüksek oksijen tüketimi olan hücrelerdir (Kooragayala ve ark., 2015). Buda süperoksitlerin oluşumunu daha olası hale getirir. Heterozigot P23H farelerde, rod hücrelerinin bir kısmının ölümünün ardından, dış retinadaki oksijen seviyelerinin azalan oksijen tüketimi nedeniyle dejenerasyonlarının ilerlediği ve hastalığın şiddetinin arttığı gösterilmiştir. Kalan rodların yüksek oksijen seviyelerine maruz kalması ve bu yüzden oksidatif stresin artması beklenir (Yu ve ark., 2004). Fotoresptörlerin kaybına iç retina ve retinal ganglion hücrelerinde dejenerasyon eşlik eder (Kolomiets ve ark., 2010). P23H mutant ve Sprague-Dawley yabanıl tip sıçanlardan oluşan 2 grup arasındaki farklar için histolojik etiketleme ve elektroretinogram kayıtları alınmıştır. Çalışmada ekzojen melatoninin, rodopsin P23H mutant sıçanlarında görme kaybını ve sirkadiyen ritmik bozulmayı önlediği sonucuna varılmıştır (Lax ve ark., 2011). Bu nedenle, rodopsin proteininde meydana gelebilecek bir mutasyonun BB patofizyolojisine katkısının olup olmadığını araştırdık. Bu varyantın neden olabileceği düşünülen nöropsikiyatrik fenotip olgu biri etkilememiştir. Olgu birin henüz genç ergenlik döneminde olması ve ilerleyen yaşlarda fenotipik bulgu verebileceği göz önünde tutulmalıdır. Ancak olgu iki depresyon hastasıdır ve olgu beş hem RP hem de BB hastalığının her ikisini de taşımaktadır.

RP'li hastalar aktivitelerini daha rahat yerine getirebilmek için geceleri de dahil olmak üzere sürekli ışığa maruz kalırlar. Sürekli ışığa maruziyet epifiz bezindeki melatonin salgılanmasını azalan yönde, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen veya otonom sinir sistemi aracılığıyla kortizol ekspresyonunu artan yönde düzenleyebilir (Videnovic ve ark., 2014; Fisk ve ark., 2018). Böylece RP'li hastalarda uyku, hormon salınımı ve sirkadiyen ritim bozulabilir (Pastor-Idoate ve ark., 2023). Literatürde sürekli ışığın neden

olduğu melatonin/dopamin sirkadiyen ritmindeki bir değişikliğin, A vitamini eksikliği ve rodopsin mutasyonu sonucu gelişen dejeneratif tepkilere de aracılık edebileceği öne sürülmüştür. A vitamini eksikliği ve rodopsin mutasyonları, ışık iletim yolunu değiştirir, böylece fotoreseptör dejenerasyonunu tetikleyen sürekli ışığa maruz kalma ile eşdeğer bir tepkiye yol açabilir. Sürekli ışığa maruz kalma, melatonin/dopamin düzenlemesinin yanı sıra disk yenilenme hızını kontrol eden sirkadiyen ritmin bozulmasına neden olur (Fain ve Lisman, 1993). Bu hipotez çok anlamlı olsa da araştırmacılar, dopamin/melatonin sistemindeki ve sirkadiyen düzenlemedeki değişikliğin, fotoreseptör dış segment dejenerasyonunun nedeninden ziyade sonucu olduğuna inanmaktadır (Tosini 2000).

Melatoninin epifiz bezinden sentezi ve salınımı ise, özellikle ışığa duyarlı retinal ganglion hücreleri (ipRGC) yoluyla retinanın ışık uyarımından etkilenir (Ostrin 2019). ipRGC'ler gözden ayrıldıktan sonra aksonları aracılığıyla, retinohipotalamik sistem yoluyla doğrudan merkezi saat olan suprakiazmatik çekirdeğe (SCN) bağlanır (Lucas ve ark., 2012). Bu, SCN'ye ışık sinyalinin girişlerine aracılık eden görsel olmayan yoldur (Ko, 2020). ipRGC'ler SCN'ye bağlanırken ikinci bir yol olan ruh hali düzenlemesi ve bilişsel işlevlerde önemli olan limbik sistem (hipotalamus, hipokampus, talamus, amigdala) dahil olmak üzere diğer beyin alanları ile de etkileşime girer (Ospri ve ark., 2017; Maruani ve Geoffroy, 2022). ipRGC'ler, şimdiye kadar sıklıkla çalışılmış melanopsin adı verilen görsel bir pigmentin ekspresyonuyla ayırt edilir (Hattar ve ark., 2002; Provencio ve ark., 2002). Ancak yakın zamanda, meyvesineği *Drosophila* beyinde ifade edilerek sirkadiyen ritmin düzenlenmesine katılan ilk örnek olan rodopsin (Rh7), ipRGC üzerinde tanımlanmıştır (Ni ve ark., 2017). *Drosophila* Rh7'nin üçüncül yapısı incelendiğinde, diğer rodopsinler gibi 7 transmembran alanına sahip olduğu ancak uzamış N- ve C-terminalleri, Rh7'nin diğer rodopsinlere kıyasla N-terminalinde çok daha fazla asparaginlere (N) ve ayrıca C-terminalinde serinlere (S) ve treoninlere (T) sahip olduğu belirtilmiştir (Senthilan ve Helfrich-Förster, 2016). Ayrıca Rh7'nin G-protein bağlanması ve dolayısıyla aktivasyon için önemli olan yüksek oranda korunmuş QAKK motifine sahip değildir. Buda Rh7'nin tek başına değil, ikinci bir rodopsin aracılığıyla sinyal verebilme olasılığını düşündürmüştür (Senthilan ve Helfrich-Förster, 2016). Araştırmacılar birincil retinal ışık reseptörü olan Rh1 homozigot mutant sineklerde, sinek

gözündeki ışığa yanıt olarak elektroretinogramla hücre dışı bir sinir sinyalinin kayıtlarını ölçmüştür. Daha sonra, ifade modelini belirlemek için Rh7'yi tanıyan antikorları kullanarak, Rd7 'nin sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde rol oynayan beynin merkezi pacemaker nöronlarında ifade edildiğini bulunmuştur (Ni ve ark., 2017). Pacemaker nöronları beyinde ipRGC'ler'de bulunur. Bahsi geçen çalışmada *Drosophila* Rh7'yi ifade eden merkezi pacemaker nöronlarının memeli ipRGC'lerinin eşdeğeri olduğu düşünülmüştür (Ni ve ark., 2017). Bu durumda memeli ipRGC'lerinde rodopsin proteinin varlığı kanıtlanmalı ve rodopsin mutasyonu varlığında beyinde ve özellikle limbik sistem üzerinde nasıl bir hasara neden olacağı araştırılmalıdır. Literatür bulgularından henüz bu konuda bilgi sağlanamamıştır.

Benzer şekilde, BB vakalarının erken evrelerinde de sirkadiyen ritimler ve uyku/uyanıklık döngülerindeki anormallikler rapor edilmiştir (Dallaspazia ve ark., 2009; Harvey 2009). Ancak, bunların hastalığa sebep olan patofizyolojik süreçlerin temel unsurlarını temsil edip etmediği çok az bilinmektedir (Etain ve ark., 2012). BB hastalarının geceleri düşük melatonin seviyeleri sergilediğini rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (Nurnberger ve ark., 2000). Bazı çalışmalar, BB'nin artan ışık duyarlılığı ile karakterize olduğunu öne sürmektedir. Örneğin, BB hastası depresif dokuz kadına sabah ve öğle vakti ışık tedavisi uygulanmıştır. Sabah ışık alan dört kişiden üçünde karışık bir durum gelişirken (sinirlilik, yüksek enerji, hedefe yönelik olma, yaratıcılık, saldırganlık, düşünce yarışları ve baskı altında konuşma), birinde iyileşme görülmüştür. Öğle ışığı alan beş kişiden birinde depresif hal sürerken; ikisinde iyileşme görülmüş, diğer ikisinde ise ancak ışığa maruz kalınan süre artırıldığında iyileşme görülmüştür. Bu bulgular, sabah saatlerindeki daha büyük etkinin, gözdeki fotoreseptörlerin artan hassasiyetini yansıttığını düşündürmüştür (Sit ve ark., 2007). Yapılan başka bir çalışmada; özellikle ailesinde duygudurum bozukluğu öyküsü olanların ilkbaharda güneşlenme süresinin artması ile BB'nin ortaya çıkmasında önemli bir etkiye sahip olabileceği belirtilmektedir (Bauer ve ark., 2017). Benzer şekilde geceleri ışığa maruz kalmayı kısıtlayan karanlık terapisi, akut manik semptomları iyileştirmektedir (Henriksen ve ark., 2016).

Rodopsin, G proteinine bağlı reseptörler (GPCR) ailesinin üyesidir. GPCR'ler G proteinlerine bağlansada, bu reseptörler aynı zamanda yedi zar-ötesi reseptörler (7TM) olarak da bilinir. Bu, G proteinlerinden bağımsız ek sinyallere aracılık ettiğini düşündürür (Sungsm ve ark., 1993). GPCR'ler nöronal membranda homooligomerler ve heterooligomerler halinde düzenlenir (Franco 2009). İnsan amino asit dizilerine göre A (rodopsin), B (sekretin ve adezyon), C (glutamat) ve F (Frizzled) alt ailelerine ayrılır (D. Yang ve ark., 2021). Bu komplekslerin nörotransmisyonu aracılık ettiği kabul edilmektedir. Nörotransmisyonla en alakalı olanlar rodopsin benzeri reseptörleri içeren A sınıfı üyeleri ve metabotropik glutamat reseptörlerinin ait olduğu C sınıfı üyeleridir (Franco 2009). Rodopsin, GPCR'lerin en çok çalışılmış sınıfıdır (Khan ve He, 2017). Opsin olarak adlandırılan rodopsinin yedi transmembran apoprotein kısmının sentezi iç segmentte başlar dış segmente iletilmeden önce ER ve golgi cisimciğinde modifiye edilir. Proteinin C-terminal bölgesi, membran kesecikleri üzerindeki transmembran ve membranla ilişkili proteinlerin yükünü fotoreseptör dış segmentine ileten taşıma mekanizmasıyla etkileşim için gereklidir (Deretic ve ark., 1998). GPCR genlerindeki bir mutasyon, patolojik durum gelişimini indükleyebilir. Ayrıca GPCR mutasyonları, reseptör hücre zarı ekspresyonunun, reseptör bazal aktivitesinin, ligand bağlama yeteneğinin ve reseptör/G-protein etkileşimlerinin değiştirilmesi gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla reseptörlerin fonksiyonunu etkiler. GPCR'ler iyonlar, nükleotidler, küçük moleküllü hormonlar, peptitler ve proteinlere kadar çeşitli farklı ligandları bağlar (Stoy ve Gurevich, 2015). Rodopsin sınıfı, endojen ligandının bilinmediği veya belirsiz olduğu orphan reseptörleri içerir. Bu reseptörlerin memeli beynindeki ekspresyonlarını ve fizyolojik rollerini tartışan bir yayında; G proteine bağlı reseptör 50 (*GPR50*) reseptörünün hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninde bulunduğu gösterilmiştir (Khan ve He, 2017). Bu eksen BB, majör depresif bozukluk gibi duygudurum bozukluklarının nörobiyolojisinde (lipid metabolizmasında) yer almaktadır (Bhattacharyya ve ark., 2006; M. zahid Khan ve ark., 2016). İnsanlarda melatonin reseptörlerinin (MT1 ve MT2) homo ve heterodimerler oluşturduğu uzun zamandır bilinmektedir (Jockers ve ark., 2008). Melatoninle ilişkili reseptör *GPR50*, MT1 ve MT2 ile yaklaşık %50 amino asit dizisi özdeşliğini paylaşır ancak melatonine bağlanmaz (Jockers ve ark., 2008).

GPR50'nin hem MT1 hem de MT2 ile heterodimerize olduğu gösterilmiştir. GPR50'nin C-terminal kuyruğunun silinmesiyle bu heterodimerik etkileşimin devam ettiği, GPR50'nin MT1 üzerindeki inhibitör etkisinin önlenmiş olduğu ancak MT2 fonksiyonunu etkilemediği rapor edilmiştir (Levoye ve ark., 2006). MT1 reseptörleri devre dışı bırakılmış fareler, çoğunlukla karanlık fazda depresif benzeri bir fenotip ve aydınlık fazda mani fenotipi göstermiştir (Comai ve ark., 2015). İpRGC'lerde olduğu gibi beynin ifade edilen rodopsin proteininin ve reseptörlerinin hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninde de bulunup bulunmadığına dair bir kanıt elde edilmesi gerekmektedir. Çünkü rodopsin mutasyonlarının melatonin ifadesine etkisinin ayrıntılı olarak incelenmesinin BB patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için önemli olduğunu düşünüyöruz.

Literatür incelendiğinde ışık, ruh hali, sirkadiyen ritim ve duygu düzenleme arasındaki karmaşık ilişkileri daha iyi anlayabilmek için hayvan modellerinin, sağlıklı gönüllülerin ve mevsimsel depresyon ve duygu durum bozukluğundan etkilenen hastaların katıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte; insan rodopsinin mutasyonlarının beyinde nasıl etki edebileceğini ve nöropsikiyatrik hastalıklara hangi yollarla neden olabileceğini gösteren kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.1.2 DCC (Netrin 1 reseptörü) Geni ve NM_005215.4:c.896A>G Varyantının Fenotip ile İlişkisi

DCC geni (OMIM: *120470); 18q21.2'de yer alır, 31 ekzon içerir ve 1.4 Mb büyüklüğündedir (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/1630/>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024; Cho ve ark., 1994). *DCC* geninde heterozigot yanlış anlamalı NM_005215.4:c.896A>G varyantı tespit edildi. Bu varyant, herhangi bir nöropsikiyatrik fenotipten etkilenmemiş olgu birde ve depresyondan etkilenmiş olgu ikide görüldü. Ayrıca varyantı taşıyan her iki olguda RP hastalığından etkilenmiştir. Bu dizi değişikliği, *DCC* proteininin (p.N299S) 299. kodonunda asparajin'i serin ile değiştirir. Tespit edilen varyant in-siliko analizlerde VUS olarak değerlendirildi (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr18-50451651-A-G>, Erişim Tarihi: 28.01.2024). Bu varyant daha önce herhangi bir hastalık ile ilişkilendirilmemiştir.

Bu gen, netrin-1 reseptörünü kodlar ve hücre adezyon moleküllerinin immünoglobulin ailesinin bir üyesidir. *DCC*, aslında tümör baskılayıcı olarak keşfedilen transmembran reseptörüdür (Pierceall ve ark., 1994). Akson rehberliği için netrin-1 reseptörü gereklidir (Cook, 2005). Gelişmekte olan sinir sisteminde, hücre dışı ortamda itici ve çekici yönlendirmeler yoluyla aksonların hedefe doğru yönlendirilmesi ve nöronal bağlantıların kurulması görevi vardır. Literatür incelendiğinde *DCC* geni, ‘Değişken Fenotipik Bulgularla Seyreden Ayna Hareketleri 1’ (MRMV1, OMIM: #157600) ile ilişkilendirilmiştir. MRMV1, istemli hareketleri yansıtan kontralateral istemsiz ayna hareketleridir. Yapılan bir çalışmada, *DCC* mutasyonları olan bireylerde, nöroanatomik anormalliklerin olabileceği, dolayısı ile toplumla bütünleşme, işlev görme becerisi ve sosyal biliş açısından etkilenebilecekleri vurgulanmıştır (Knight ve ark., 2023). *DCC* ve ayna hareketinin bu birlikteliği, *DCC*'nin insan beyninin lateralizasyonunun gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu gösterir. İlginç bir şekilde, anormal lateralizasyon BB ve şizofrenide geniş çapta tanımlanmıştır (Pearlson ve ark., 1997; Moebus ve ark., 2023; Pinto ve ark., 2023). *DCC* mutasyonu ile ilişkili istemsiz ayna hareketlerinin sinir iletim sistemini ayrıntılı olarak inceleyebilmek için, *DCC* çerçeve kayması mutasyonuna (NM_005215.3, c.1140+1 G>A) sahip aynı aileden 33 bireyde beyin görüntüleme yapılmıştır. Bu mutasyon erken bir durdurma kodonuna yol açar. Mevcut çalışmada, *DCC* +/- / MVMR1+ katılımcılarının, motor bölgelerinde artan yansıtma aktivasyonları ve azalan normal inter hemisferik inhibisyon dahil olmak üzere çeşitli fonksiyonel ve anatomik bağlantı değişiklikleri sergilediği gösterilmiş ancak *DCC* +/- / MVMR1- bireylerde yansıtma aktivasyonlarının artışına dair herhangi bir kanıt tespit edilememiştir (Vosberg ve ark., 2019). Laboratuvar hayvanlarında yapılan bir çalışmanın sonucu, *DCC* işlevindeki varyasyonların şizofreniye yatkınlığa neden olabilecek aday bir gen olduğu görüşünü akla getirmiştir. Bunun üzerine yapılan başka bir çalışmada ise, şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol denekler arasında *DCC* geninde bulunan SNP'lerin genotipik ve alelik frekanslarındaki farklılıklar incelenmiştir. Söz konusu çalışmanın bulguları, şizofreni ile *DCC* rs2270954 polimorfizmi arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt sağlanmıştır (Grant ve ark., 2012). Ayrıca *DCC*, depresyon için önemli bir duyarlılık genidir ve yeni antidepresanlar için potansiyel bir hedeftir (Li ve

ark., 2020; Wu ve ark., 2020). Son 10 yılda yapılan çalışmalar hem genetik varyantların hem de *DCC* ifadesini değiştiren diğer faktörlerin de ruh hali düzensizliği ve intihara yatkınlığı etkilediğine dair kanıtlar sunmuştur. Bir çalışmada, intiharı tamamlayan depresyonlu kişilerin, prefrontal korteksinde yüksek *DCC* mRNA ekspresyonu olduğu ve *DCC* miRNA baskılayıcı miR-218'in ifadesinin azaldığı gösterilmiştir (Vosberg ve ark., 2020). *DCC* ile ilişkili psikiyatrik bozukluklar, majör depresif bozukluk, şizofreni ve madde kullanım bozukluğu ergenlik sonrası döneminde ortaya çıkmaya başlar (Vosberg ve ark., 2020). *DCC*, yaşam süresi boyunca nöronal devrelerin organizasyonuna katılır ve ergenlik döneminde prefrontal korteksin olgunlaşmasında kritik bir rol oynar (Reynolds ve ark., 2018). *DCC* için heterozigot (+/-) haplo-yetersizliği olan fareler, yetişkinlikte dopamin iletimini ve dopaminle ilişkili davranışları etkileyen mezokortikolimbik dopamin nöronlarının ergenlik dönemindeki gelişimini değiştirmiştir (Flores 2011). *DCC* haplo-yetersizliğinin davranışsal ve nörokimyasal etkileri Netrin-1 haplo-yetmezliğine sebep olmaktadır (Vosberg ve ark., 2019). Yetişkin Netrin-1 haplo-yetmezliği olan fareler, yabanıl tip ergen fareler ile karşılaştırıldığında mezokortikal dopamin konsantrasyonlarında artış seyredilmiştir (Pokinko ve ark., 2015). Bu nedenle *DCC* mutasyonlarının çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklara duyarlılığı etkileyebileceğini düşünüyoruz. *DCC*, optik sinir gelişiminde de kritik bir rol oynar (Pierceall ve ark., 1994; Vigouroux ve ark., 2020). ipRGC aksonlarının optik disk boyunca yönlendirilmesinin *DCC*/netrin-1 aksonal yönlendirme sistemine bağlı olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, *DCC* ekspresyonunun, gelişmekte olan gözde ve doğum sonrasında ipRGC aksonlarında ifade edildiği gösterilmiştir. *DCC* -/- mutant farelerde, ipRGC'lerin ve ipRGC katmanındaki yer değiştirmiş amakrin hücrelerinin sayısının artan apoptoz nedeniyle büyük ölçüde azaldığı, buna karşılık fotoreseptörler, horizontal, bipolar, amakrin ve müller hücrelerinin *DCC* mutant retinalarında normal olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, *DCC* -/- mutant fareler doğumdan birkaç saat sonrasında öldüğü için, görsel sistem gelişiminin sonraki aşamalarındaki işlevi bu çalışmada incelenememiştir (Vigouroux ve ark., 2020). Benzer şekilde, *DCC* eksikliği olan ipRGC aksonlarının hedef nöronlarıyla anormal bir sinaptogenezinin olduğu ve bunun ipRGC dejenerasyonunu indükleyebildiği gösterilmiştir (Shi ve ark., 2010). Ancak RP'de, fotoreseptörlerin

tamamının kaybını takiben, ipRGC hücrelerinde kayıplar yaşanmaya başlar (Garcia-Ayuso ve ark., 2018). Mutant rd1 farelerde, fotoreseptörlerin tamamen kaybindan sonra (yaklaşık 3 ay), retinal ganglion hücrelerinin yoğunluğunda azalma kaydedilmiştir (Saha ve ark., 2016). BB etiyopatogenez çalışmalarında ise nörogörüntüleme yöntemi kullanarak yapılan nöronal hasar tespiti ile 43 hasta ve 43 kontrolden oluşturulan bir çalışmada, BB hastalarında kontrole göre ipRGC tabakası hacminin azaldığı ve daha sonra aksonal dejenerasyona doğru ilerlediği gösterilmiştir (Kalenderoglu ve ark., 2016). RP ve BB etiyopatolojisi literatür araştırmalarında karşılaştığımız benzer fenotipik bulgular olmasına rağmen, DCC gen mutasyonlarının nöropsikiyatrik bir predispozisyon oluşturabileceğini ancak RP patolojisinin nedeni olmadığını düşünüyoruz.

NM_005215.4:c.896A>G varyantı ClinVar veritabanında daha önce rapor edilmemiş ve GenomAD alel frekansı 0.00003783 olarak bildirilmiştir (https://gnomad.broadinstitute.org/variant/18-52925281-A-G?dataset=gnomad_r4). İn-siliko analizlerimizde *DCC* geninin şizofreni ve majör depresyon gibi nörobilişsel bozukluk fenotipleri öngörmesi ve *DCC*:c.896A>G heterozigot varyantının popülasyon çalışmalarında saptanmamış olması nedeniyle bu varyantın majör depresyon fenotipi ile ilişkilendirilebilecek novel bir varyant olabileceği akla gelmektedir. Depresyon genellikle ergenlikte ortaya çıkan en yaygın psikopatolojidir (Davey ve ark., 2008). Olgu birin erken gençlik döneminde olması ve ayrıca psikiyatrik bir bozukluk durumundan etkilenmemesi nedeniyle, bu heterozigot varyantın fenotipik etkisinin olgu ikide görüldüğü gibi ergenlik sonrası psikiyatrik bulgu verebileceği olasılığıyla takip edilmesi yeni veriler oluşturacaktır. Bu varyantın patolojik etkisini değerlendirmek için spesifik olarak araştırılmasının, literatüre genotip ve fenotip korelasyonu açısından katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

5.1.3 *GNBIL* (Guanin nükleotid bağlayıcı protein (G proteini) beta polipeptit 1-benzeri) Geni ve NM_053004.3:c.976C>T Varyantının Fenotip ile İlişkisi

GNBIL geni (OMIM: *610778), 22q11.21' de yer alır, 7 ekzon içerir ve yaklaşık 60 kb'lik bir genomik bölgeyi kapsar (Gong ve ark., 2000). *GNBIL* geninde heterozigot yanlış anlamlı NM_053004.3:c.976C>T varyantı tespit edildi. Çalışmamızda bu varyant,

depresyon tedavisi gören olgu üç, yedi ve altıda heterozigot olarak tespit edilmiştir. Olgu altı ayrıca RP'den de etkilenmiştir. Bu dizi değişikliği (p.Arg326Cys), GNB1L proteininin 326. kodonunda, Arjinin'i, Sistein ile değiştirir. İn-silico analizlerimizde bu varyant VUS olarak bildirilmiştir (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr22-19776240-G-A>, Erişim tarihi:29.01.2024). Bu varyantın GenomAD alel frekansı 0,0001607'dir. *GNB1L* geni OMIM'de herhangi bir hastalık fenotipi ile ilişkilendirilmemiş ve NM_053004.3:c.976C>T varyantı ClinVar veritabanında daha önce rapor edilmemiştir.

GNB1L geni, 'WD tekrar protein ailesinin' üyesi olan G-protein beta-alt birim benzeri polipeptidi kodlar. Bu ailenin üyeleri, hücre döngüsü ilerlemesi, sinyal iletimi, apoptoz ve gen regülasyonu dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerde yer alır. *GNB1L*'nin kesin işlevi bilinmemektedir (Williams ve ark., 2008). Bu genin ürünü olan protein tüm dokularda bulunurken, kalpte yüksek oranda ifade edilir. DiGeorge sendromunda silinmiş, derivativ 22 sendromunda trizomik ve kedi gözü sendromunda tetrazomik olarak bulunan bu gen, bu bozuklukların etiyolojisine katkıda bulunmaktadır (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/54584>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024). *GNB1L* geni literatürde, BB ve şizofreniye yatkınlık için de aday olarak bildirilmiştir (Williams ve ark., 2008; Sun ve ark., 2015; Wang ve ark., 2021). Tayvan'dan 553 şizofreni hastası ve 535 kontrolde GNB1L'nin protein kodlayan dizilerinden 17 nadir yanlış anlamlı mutasyon belirlenmiştir. Bu mutasyonlar arasında bizim hastalarımızda bulunan c.976C>T (rs150948457) varyantı, 3 şizofreni hastasında gözlenirken, kontrollerde hiç gözlenmemiştir. Araştırma bulgularında varyantın farklı veri tabanlarında tutarsız sonuçlar verdiği ve bununda şizofreninin heterojen doğasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Wang ve ark., 2021). İn-silico analizlerimizde bu varyant VUS olarak değerlendirilmiştir (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>). Çin Han popülasyonunda 1135 vaka ve 1135 kontrol üzerinde, *GNB1L* ile üç ruhsal bozukluk (majör depresif bozukluk, BB, şizofreni) arasında bir ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. Çalışma bulguları, *GNB1L*'nin majör depresif bozuklukla değil, BB ve şizofreni ile bağlantılı olduğunu düşündürmüştür (Li ve ark., 2011). Bu sonuçtan yola çıkılarak yapılan başka bir hasta/kontrol çalışmasında, Çin Han pupulasyonunda ilişkili olduğu

düşünülen SNP'lerin her biri için, beyin örneklerinde *GNB1L* mRNA ekspresyon seviyeleri ölçülmüş ve çıkan düşük ekspresyon seviyeleri, bir önceki çalışmanın sonuçları ile korele şekilde yayınlanmıştır (Sun ve ark., 2015). 2006 yılında yapılan bir çalışma, *TBX1* (T-kutusu transkripsiyon faktörü 1) ve *GNB1L*'nin hemizigot silinmesinin, şizofreni ve diğer ciddi psikiyatrik bozukluklarla ilişkili duyuşsal motor geçiş kusuru olan ön uyarın aracılı inhibisyonda eksikliklere neden olabileceğini göstermiştir. Çalışmaya katılan aile üyelerinden (1 anne-2 oğul) birinde de Asperger sendromu olmasından dolayı *TBX1* ve *GNB1L* genlerinin psikiyatrik hastalıklar için güçlü bir aday olduğu vurgulanmıştır (Paylor ve ark., 2006). Literatür araştırmalarımızda *GNB1L* gen varyantlarının neden olabileceği düşünölen retinal dejenerasyon çalışmaları konusunda herhangi bir veri elde edilemedi.

Literatürde daha önce şizofreni hastalarında karşılaşılmış *GNB1L* gen varyantının (c.976C>T), çalışmamızda depresyondan etkilenmiş olgu üç ve olgu yedide taşınması, in-siliko analizlerde ise bu genin depresyon ve BB gibi hastalıkları öngörmesi nedeniyle, nöropsikiyatrik hastalıklara neden olan bir varyant olabileceğini düşünmekteyiz. Varyantın nadir olması nedeniyle klinik önemi henüz bilinmemektedir ve psikiyatrik bozukluklara yatkınlık oluşturabilme riskinden dolayı ayrıntılı protein analizlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

5.2 Aile 2 Tüm Ekzom Dizileme Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

5.2.1 *RBP3* (Retinol bağlayıcı protein 3) Geni ve NM_002900.3:c.1141G>C Varyantının Fenotip ile İlişkisi

RBP3 geni (OMIM: *180290), 10q11.22 de konumlanmış 133 kD moleküler kütleye sahip ve yaklaşık 1.230 amino asitlik bir proteini kodlamaktadır. Çalışmamızda RP ve BB'den etkilenen olgu sekiz ekzom dizilimde, *RBP3* geninde heterozigot NM_002900.3:c.1141G>C varyantı tespit edildi. c.1141G>C (p.E381Q) değişikliği, *RBP3* geninin birinci ekzonunda bulunur. İn-siliko analizlerimizde varyant VUS olarak sınıflandırılmıştır (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>). *RBP3* proteininin 381. kodonunda asidik ve polar olan glutamik asitin yerini nötr ve polar olan glutamin

bağlanması (p.Glu381Gln/p.E381Q) ile yanlış anlamlı bir varyant oluşur. *RBP3* genindeki E381Q varyantı, daha önce patojenik veya iyi huylu bir varyant olarak bildirilmemiştir. Varyantın GenomAD alel frekansı 0,0004504'dür. E381Q varyantı korunan pozisyonda meydana gelen bir amino asit ikamesidir. Birincil protein yapısının korunduğu ancak ikincil protein yapısının etkilenebileceği düşünülmüştür. Glutamin amino asit birikimi birçok memeli türünde bulunur. Bu da bu anlam değişikliğinin protein fonksiyonunu olumsuz etkilemediğini göstermektedir. İn-silico analizlerde, varyantın protein yapısına ya da fonksiyonuna zarar verip vermediğine ilişkin tahminlerin tutarsız olmasından dolayı belirsiz öneme sahip bir değişken olarak yorumlanmıştır. Literatürde *RBP3*'ün retinaya özgü bir gen olduğu, retina gelişimi ve retina bütünlüğünün sağlanmasıyla ilişkilendirilmiş olduğu görülmektedir (Liou ve ark., 1998; Gonzalez-Fernandez 2003; Wisard ve ark., 2011; Ishikawa ve ark., 2015; Markand ve ark., 2016; Ooi ve ark., 2020; Zeng ve ark., 2020). Beyin dokusunda ise, *RBP3* proteininin hiç tespit edilemediği bilinmektedir (Li ve ark., 2018). *RBP3* proteini, fototransdüksiyon kaskadında iki hücre tipini iç fotoreseptör katmanı boyunca bir arada tutan bir mekik mekanizması sağlar (Kaushik ve ark., 2023). Rod fotoreseptör hücreleri tarafından sentezlenen *RBP3*, İnterfotoreseptör Bağlayıcı Protein (IRBP) olarak da bilinir ve interfotoreseptör matrisinde bulunur (Liou ve ark., 1989; Zhang ve ark., 2020). IRBP, fotoreseptörler ve RPE hücreleri arasında retinol ve retinal içeren bir A vitamini türevleri sınıfı olan retinoid'in ve lipidlerin RPE ile fotoreseptörler arasında taşınmasını sağlayan lipofilik glikoproteindir (Liou ve ark., 1989; Zhang ve ark., 2020). *RBP3* geni literatürde 'Otozomal Resesif Retinitis Pigmentoza 66' (OMIM: *180290) ile ilişkilendirilmiştir. IRBP gen delesyonu için homolog rekombinasyonun kullanıldığı transgenik farelerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri incelendiğinde, nakavt (*IRBP*^{-/-}) farelerde fotoreseptör çekirdeklerinde önemli bir kayıp ve reseptör dış bölümlerinin yapısında ve organizasyonunda değişiklikler olduğu ortaya çıkmıştır (Ripps ve ark., 2000). Literatür incelendiğinde *RBP3* gen varyantlarının, fonksiyon bozukluğunun veya azalan yönde ekspresyonunun çeşitli insan göz hastalıklarında bulunabileceği tespit edildi. Örneğin, Li ve ark. (2013) yapmış olduğu çalışmada, RP'li hastalarda *RBP3* genindeki D1080N varyantının, IRBP'nin normal fonksiyon kaybı ile disülfid bağları yoluyla çözünmeyen

yüksek moleküler ağırlıklı kompleksler oluşturduğunu gösterdi. Bu varyant, IRBP'nin golgi'ye taşınmasını engellemiş ve sitotoksik fonksiyon kazanımı yoluyla endoplazmik retikulum stresine neden olmuştur. Fare modelinde (rd12) yapılan retinal dejenerasyon çalışmalarında, RBP3 proteininin ifadesinin azaldığı gösterilmiş ve ifade seviyelerinin hastalık prognozu ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (Wiggert ve ark., 1994; Zeng ve ark., 2020). Aralarında akraba evliliği olan ve 4 çocuğun ORRP'den etkilendiği bir aile taramasında SNP mikrodizileri ile homozigotluk haritalaması gerçekleştirildi. Etkilenen 4 kardeşin tümü tarafından paylaşılan ikinci ekzona ait homozigot yanlış anlamalı *RBP3* varyantı (p.Asp1080Asn) saptanmıştır. Bu bölgede bulunan *RBP3* dizilimi, resesif veya sporadik RP'li 395 hastada ve diğer kalıtsal retinal dejenerasyon formları olan 680 hastada da yapılmış, ancak hiçbir *RBP3* varyantı tespit edilmemiştir. Yazarlar, retinol bağlama alanının Asp1080 mutasyonu tarafından ortadan kaldırıldığını düşünmüştür (den Hollander ve ark., 2009). Başka bir araştırmada, 134'ü otozomal resesif veya sporadik RP ve 82'si diğer retinal distrofilerle birlikte toplam 216 hastada *RGR*, *RBP1* ve *RBP3* genleri tarandı. Bu çalışmada *RBP3*'e ait 26 dizi değişikliği tanımlandı ve bunlardan 5'i aminoasit değişikliği (c.466C>A, c.1037G>A, c.2168C>T, c.3026A>T, c.3376G>A) ile sonuçlandı (Ksantini ve ark., 2010). Çocuklarda homozigot anlamsız *RBP3* varyantlarının (c.1530T>A;p.Y510* ve c.3454G>T;p.E1152*) neden olduğu retina distrofisini tanımlayan ilk raporda, birbiriyle ilişkisiz 2 aileden varyanta sahip 4 çocuğun göz bulguları ile ayrıntılı fenotipleme çalışması yapılmış ve tüm hastalarda yüksek miyopi, genelleştirilmiş rod ve kon disfonksiyonu başlangıcı ve anormal bir retina gelişimi olduğu kaydedilmiştir. *RBP3* gen varyantlarının çocuk yaşlardaki bireylerde tanımlanması ile, *RBP3* mutasyonuna sahip bireylerin yetişkinlik düzeyine gelmeden önce fotoreseptör kaybını önleyebilmek adına bir kapı açmıştır (Arno ve ark., 2015). Geçtiğimiz yıl yayınlanan bir makalede, HGMD verilerine göre insanlarda *RBP3* genine ait toplam 18 varyantın çeşitli hastalık fenotipleri (retinitis pigmentosa, leber konjenital amorozis, retinal distrofi, kojenital gece körlüğü, kornea eğriliği, şizoaffectif bozukluk) ile ilişkilendirilmiş olduğu bildirilmiştir (Gombosh ve ark., 2023).

5.2.2 *RPIL1* (RP1 benzeri protein 1) Geni ve NM_178857.6:c.3979_3980delACinsGT Varyantının Fenotip ile İlişkisi

RPIL1 geni (OMIM: *608581), sitogenetik konumu 8p23.1'de 50 kb'lik bir alana yayılır ve 4 ekzonda kodlanır (Bowne ve ark., 2008). RP ve BB'den etkilenmiş olgu sekizinci ekzom diziliminde *RPIL1* geninde, heterozigot yanlış anlamlı kanonik NM_178857.6:c.3979_3980delACinsGT novel varyantı tespit edildi. Varyantın GenomAD alel frekansı 0,05684'dür. Literatür incelendiğinde bu varyant ile ilgili bir yayına rastlanmamış ve daha önce bir hastalık ile ilişkilendirilmemiştir. İn-siliko analizlerimizde bu varyant VUS olarak sınıflandırılmıştır (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>). *RPIL1*:c.3979_3980delACinsGT (p.T1327V) varyantı geninin dördüncü ekzonunda bulunur (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>; <https://varsome.com/>). RP1L1 proteini tahmini ağırlığı 252 kDa'dır (Bowne ve ark., 2008). RP1L1 proteini yaklaşık 2400 amino asitten oluşur ve bu varyasyon da 1327. amino asite (p.Thr1327Val) karşılık gelir. Bu varyantta birleşik iki nükleotid (AC) silinmiş onun yerine farklı iki birleşik nükleotid (GT) geçmiştir. Bu da bir aminoasit değişikliğine (Treonin yerine Valin amino asiti) sebep olmuştur.

2003 yılında insan ve farede, RP1 gen ürününe çift kortin (DCX) alanlarında ve N-terminal bölgesinde %35'lik sekans benzerliği gösteren *RPIL1* adı verilen memeli geni tanımlanmış ve karakterize edilmiştir (Conte ve ark., 2003). *RP1* (Retinitis Pigmentoza 1, OMIM: #180100) genindeki varyantlar, hem ODRP hem de ORRP formuna neden olmaktadır (Blanton ve ark., 1991; Sullivan ve ark., 1999; Khaliq ve ark., 2005.). *RP1* geni, retinanın fotoreseptör katmanlarında eksprese edilir ve mikrotübül bağlanmasında rol oynadığı bilinen bir çift kortin (DCX) alanı ile karakterize bir proteini kodlar (Bowne ve ark., 2008) *RPIL1*'in *RP1* ile sekans benzerliği ve ekspresyonunun retina ile sınırlı olması, bu genin retinada benzer bir rol oynayabileceğini ve RP patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Conte ve ark., 2003; Bowne ve ark., 2008). *RPIL1*, fotoreseptör hücrelerinin farklılaşması için gereklidir, ayrıca; rod ve kon fotoreseptörlerin dış segmentinin organizasyonunda rol oynar (Bujakowska ve ark.,

2017). *RP1L1* ekspresyonu yalnızca retinal fotoreseptörlerde tespit edilmiştir (Noel ve MacDonald, 2020). *RP1*^{-/-} fareler, dış segmentte fotoreseptör düzensizliği ve fotoreseptör hücrelerinin ilerleyici dejenerasyonu gösterirken; *RP1L1*^{-/-} fare modelinde, daha hafif ve daha geç başlayan retinaya özgü fenotip gösterdi (Gao ve ark., 2002; Yamashita ve ark., 2009). OMIM’ de *RP1L1* gen varyantları, ‘Gizli Makula Distrofisi’ (OMIM: #613587) ve ‘Retinitis Pigmentoza 88’ (RP88, OMIM: #618826) ile ilişkilendirilmiştir. RP88, gece körlüğü ve periferik görme alanlarında daralma ve görme keskinliğinde hafif azalma ile karakterize OR bir hastalıktır. Gizli Maküler Distrofi ise, esas olarak normal fundus ve floresan anjiyografi ile ortaya çıkan, ancak ilerleyici merkezi görme kaybıyla ortaya çıkan ve OD genetik geçiş gösteren alışılmadık bir maküler distrofidir. Sağlıklı fotoreseptörlerde, RP1L1 aksoneme lokalize olur ve muhtemelen diğer (şu anda tanımlanamayan) proteinlere bağlanır. Gizli maküler distrofisi olan hastalarda, 45. amino asitteki bir varyant, RP1L1’in ilk çift kortin (mikrotübül bağlama) alanı dahilindedir. Dolayısıyla bu varyant, mutant RP1L1 proteininin aksonemdeki mikrotübüllere bağlanamamasına neden olmaktadır. 1172 ve 1258 amino asitleri arasındaki varyantlar proteinin konformasyonel yapısını değiştirmez. Bu varyantlar, RP1L1’in normal bağlanma yeteneğini etkileyebilir veya normalde ilişkili olmadığı proteinlere anormal bağlanmayı artırabilir (Noel ve MacDonald, 2020). Bizim karşılaştığımız varyant proteinin 1327. aminoasidine denk gelmektedir. 2018 yılında *RP1L1* gen mutasyonuna sahip 42 gizli maküler distrofi hastasından oluşan bir kohortun ayrıntılı fenotip takip sonuçlarını yayınlanmıştır. Yazarlar, OCT görüntülerindeki klasik mikroyapısal değişiklikleri, azalmış penetrans ve değişken ekspresyonla birlikte OD aile öyküsünü içeren karakteristik klinik bulguların, *RP1L1* ile ilişkili gizli maküler distrofinin önemli işaretleri olduğunu vurgulamıştır (Zobor ve ark., 2018).

Olgu sekizin görme kaybı bulguları yaklaşık 36 yaşında farkedilmiş ve şu an %30’luk bir görme düzeyi vardır. Bu aynı zamanda azaltılmış penetransı da açıklayabilir. RP1L1:c.3978_3979insGAA, RP1L1:c.3979A>G, RP1L1:c.3980C>T varyantlarına daha önce gizli makula distrofisi olan olgularda karşılaşılmış ve clinVar’da bildirilmiştir. WES analizimiz sonucunda olgunun gizli maküler distrofi açısından da klinikte tekrar değerlendirilmesi ve takip edilmesi önerilmiştir. RP kalıtım modeli olarak digenik bir

formunun da olduğu ancak çok nadir karşılaşıldığı bilinmektedir (Şentürk ve ark., 2021). Heterozigot *RP1L1* fonksiyon kaybı mutasyonları, nispeten sık olabileceğinden, tek başına hastalık nedeni olmayabilir (Noel ve MacDonald, 2020). Olgu sekizin RP ile ilişkilendirilen ve her ikisinin de heterozigot olarak taşındığı *RBP3* ve *RP1L1* gen varyantlarını bulundurması ve ayrıca ailesinde etkilenen tek birey olması nedeniyle hem sporadik hem de digenik RP formuna bir örnek teşkil etmektedir.

5.2.3 *TNRC6B* (6B içeren trinükleotid tekrarı) Geni NM_001024843.2:c.2815G>C Varyantının Fenotip ile İlişkisi

TNRC6B geni (OMIM: *610740), 22q13.1 kromozomunda bulunur ve 1833 amino asitten oluşur (Granadillo ve ark., 2020). Hem RP hem de BB'den etkilenmiş olgu sekizin ekzom diziliminde *TNRC6B* geninin, NM_001024843.2 transkriptinde heterozigot yanlış anlamlı c.2815G>C varyantı tespit edildi. Bu varyant, ilgili genin ekzon 24'ünde bulunur ve p.Ala1743Pro ikamesi ile sonuçlanır. İn-siliko analizlerimizde varyant muhtemelen iyi huylu olarak sınıflandırılmıştır (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>). Varyantın GenomAD alel frekansı 0.00006872'dir. Bu varyasyon, ClinVar'da muhtemelen iyi huylu olarak sınıflandırılmıştır.

TNRC6B proteini, tümü translasyonel inhibisyonunda yer alan üç paralog proteinden biridir (Baillat ve Shiekhattar, 2009). Bu protein ailesinin (TNRC6A, B, C), transkripsiyon sonrası gen susturulmasının merkezi efektörleri olan Argonaute (Ago) protein ailesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Peters ve Meister, 2007). MicroRNA (miRNA) yüklü Ago proteinleri, translasyon inhibisyonu ve mRNA bozulması yoluyla hedef mRNA'larının ekspresyonunu baskılayan miRNA ribonükleopartiküllerin (miRNP'ler) bir bileşenidir (Meister ve ark., 2005). Etkilenen gen ve bölge *ADSL* (Adenilosüksinat liyaz) genine yakın bir konumda bulunmaktadır. Bu nedenle oluşan varyant Adenilosüksinaz eksikliğine katkıda bulunmuş olabilir (Sorte ve ark., 2013). Adenilosüksinaz eksikliği ise otizm ve BB nedenlerinden biridir (Severinsen ve ark., 2006). Literatürde ise *TNRC6B*, OD kalıtımına uyan 'Konuşma ve Davranış Anomalisi ile Seyreden Global Gelişme Geriliği' (GDSBA, OMIM: *619243) ile ilişkilendirilmiştir. GDSBA, erken çocukluk dönemine kadar belirgin olan ve etkilenen bireylerde ince ve motor becerilerde gecikme,

geç yürüme, entelektüel gelişim bozukluğu, konuşma ve dil gelişimi gecikmesi, otizm, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olmak üzere değişken davranış anormallikleri ile karakterizedir. Granadillo ve ark. (2020), GDSBA olan 17 ilgisiz hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada *TNRC6B* genine ait bizim varyantımızdan farklı 17 heterozigot varyant tanımlamıştır. HGMD’de 19’u yanlış anlamli olmak üzere toplam 21 *TNRC6B* varyantı tanımlanmıştır. 19 hastadan oluşan bir kohortta tüm genom dizilimi yapılmış; global gelişimsel gecikme, konuşma apraksisi ve motor gelişiminde bozulma seyredilen olgularda de novo heterozigot mutasyon (*TNRC6B*: c.2040G>A) kaydedilmiştir (Eising ve ark., 2019).

5.2.4 *CACNA1C* (Voltaja bağlı, L tipi kalsiyum kanalı, alpha-1c alt ünitesi) Geni NM_001167624.3:c.5068_5070delGCT Varyantının Fenotip ile İlişkisi

CACNA1C geni (OMIM: *114205), 12p13.33 kromozom bölgesinde, 150 kb uzunluğunda ve 57 ekzondan oluşur. Kardeş olan olgu sekiz ve dokuz’un ekzom dizilimlerinde ortak olarak taşıdıkları *CACNA1C* geninde, heterozigot NM_001167624.3:c.5068_5070delGCT varyantı tespit edildi. Bu varyant 2174 amino asitten oluşan proteinin 1690. amino asiti olan Alaninin başlangıç kodonu korunmuş çerçeve içi delesyonu (p.Ala1690del) ile sonuçlanır (<https://varsome.com/>). p.Ala1690del varyantı, *CACNA1C* geninin 41. ekzonunda bulunur. Çerçeve içi mutasyonlar, protein üretim mekanizmasında mutasyondan sonra DNA dizisinin okunmaya devam ettiği bir mutasyon türüdür. Bu durumda protein, değiştirilmiş bir protein olmasına rağmen bütünlüğü korunur, kısmen işlevsel kalabilir ve hafif fenotipik semptomlar ile sonuçlanabilir. Bu varyant popülasyon veritabanlarında mevcuttur (gnomAD % 0,01) ancak mevcut kanıtlar şu anda bu varyantın hastalıktaki rolünü belirlemek için yetersizdir (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/1371068/>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024). Tespit edilen varyantın klinik önemi bilinmemekte birlikte in-siliko analizlerde VUS olarak sınıflandırılmıştır (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr12-2787006-CGCT-C>, Erişim tarihi: 01 Şubat 2024).

Kalsiyum kanalı ile ilişkili bu gen, voltaja bağlı kalsiyum kanalının alfa-1 alt birimini kodlar (Harrison ve ark., 2022). Kalsiyum kanalları, membran polarizasyonu ile kalsiyum

iyonlarının hücreye akışına aracılık eder. Kanalin alfa-1 alt birimi ise, iyonların hücreye geçtiği yirmi dört transmembran segmentinden oluşur (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/775#summary>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024). Kalsiyum kanalları insan vücudunda birçok lokasyona yayılmıştır. İnsan Protein Atlası verilerine göre; *CACNA1C*, birçok dokuda yaygın şekilde eksprese edilir (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151067-CACNA1C/tissue>, Erişim tarihi: 21 Mayıs 2024). Kalsiyum kanalı bozukluklarında beynin yanı sıra göz, kalp, iskelet kasları, endokrin ve böbrek gibi diğer organlar da etkilenebilir. Kalsiyum kanal genlerinden (*CACNA1A*, *CACNA1C*, *CACNA1I*, *CACNA1H*, *CACNA1D*, *CACNA2D1*, *CACNA1G*, *CACNA1F*) *CACNA1F* mutasyonu taşıyanlarda epilepsi, otizm, spastik kuadripleji, kortikal körlük, lebers konjenital amaroşis, klinefelter, retinitis pigmentoza, konjenital nistagmus, rod kon distrofisi ve miyopi görülebilmektedir (Bidaud ve ark., 2006). *CACNA1F* (Cav1.4α alt birimi), ağırlıklı olarak retinal fotoreseptör nöronlarında eksprese edilir (Strom ve ark., 1998). *CACNA1C* (Cav1.2) ve *CACNA1D* (Cav1.3) kanalları çeşitli dokularda ve genellikle aynı hücrelerde eksprese edilir (örn. adrenal kromaffin hücreleri, sinoatriyal düğüm, nöronlar, atriyal kardiyomiyositler) ancak bu hücrelerde farklı işlevlere sahiptirler (Zamponi ve ark., 2015). *CACNA1C* geninin insan fizyolojisi ve gelişimdeki önemini vurgulayan bir çalışmada *CACNA1C*'nin retinada ve sklerada eksprese edildiği bildirilmiş ve değişen kanal fonksiyonunun yaygın hücrel ve organ kusurlarına yol açabileceği düşünülmüştür (Splawski ve ark., 2004). HGMD'de 96'sı yanlış anlamlı mutasyon olmak üzere 111 *CACNA1C* varyantı rapor edilmiştir. Ancak literatürde RP hastalığına neden olabilecek *CACNA1C* varyantları henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle kardeş olan olgu sekiz ve dokuzun ortak taşıdığı *CACNA1C* varyantının RP ile ilişkisini yorumlayamadık. Ayrıca *CACNA1C* geninde L614P, L614R, L657F ve L1408V dahil atipik varyantlar taşıyan, temel olarak nörolojik fenotiplere sahip bazı hastalar da literatüre sunulmuştur (Rodan ve ark., 2021). Timothy sendromu hastalarında merkezi sinir sistemi gelişimi geciktiği için hastaların sosyal, iletişimsel ve davranışsal işlevlerinin etkilendiği bir durum olan otizm gelişir (Liao ve Wah Soong, 2010). Bu gözlem Ca^{2+} akışında ve taşınmasında yer alan kalsiyum kanalının değişen ekspresyon ve fonksiyonlarının BB gibi ruhsal bozukluklarda da rol

oynayabileceğini düşündürmüştür (Emamghoreishi ve ark., 2000). Artan çalışmalardan elde edilen kanıtlar ile *CACNA1C* geni, BB patofizyolojisinde rol oynayan 5 anahtar gen adayı (*ANK3*, *CACNA1C*, *SYNE1*, *ODZ4* ve *TRANK1*) arasında yerini almıştır (Oraki Kohshour ve ark., 2022). University College London örnekleri ve BB için Sistemik Tedavi Geliştirme Programından alınan, BB tanılı 1461 hasta ve 2008 sağlıklı kontrolde, 372.193 SNP için GWAS taraması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, Wellcome Trust Vaka Kontrol Konsorsiyumunun bir parçası olarak taramayı tamamlayan 1868 BB hastası ve 2938 sağlıklı kontrolün GWAS'ı ile karşılaştırılmış, sonuç olarak *CACNA1C* geni intron 3 bölgesinde uyumlu sinyaller göstermiştir (Burton ve ark., 2007; P. Sklar ve ark., 2008). Yapılan GWAS çalışmalarında, *CACNA1C* polimorfizmlerinin (rs1006737, rs4765913, rs1024582, rs7297582, rs10744560) Ca^{2+} homeostazını değiştirerek beyine olan etkileri ile şizofreni veya BB'ye sebep olduğu bildirilmiştir (P Sklar ve ark., 2008; Liu ve ark., 2011; Craddock ve Sklar, 2013; Smoller ve ark., 2013; Mühleisen ve ark., 2014; Eckart ve ark., 2016). İlaç kullanmayan BB'den etkilenmiş lenfosit ve trombositlerde hücre içi Ca^{2+} oranı sağlıklı hücrelere göre artmaktadır (Harrison ve ark., 2021). BB'de Ca^{2+} homeostazındaki anormalliklere; azalan glutamaterjik reseptör ekspresyonu ile artan glutamaterjik aktivite ve voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarındaki bozukluklar sebep olmaktadır (Hashimoto ve ark., 2007; McCullumsmith ve ark., 2007). Artan glutamaterjik aktivite ile glutamaterjik N-metil-D-aspartat (NMDA) ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit (AMPA) reseptörleri aktifleşir, bu da Ca^{2+} geçişine izin veren iyon kanallarının açılmasını teşvik eder. Hücre içi Ca^{2+} akışı artarak Ca^{2+} homeostazı bozulur ve nöronal eksitotoksisite (merkezi sinir sisteminde aşırı glutamat birikimi) gelişir (Mehta ve ark., 2013). BB'de *CACNA1C* geni rs1006737 taşıyıcısı kadınların erkeklere göre artmış anterior singulat korteks (ACC) glutamaterjik nörometabolitleri olduğu gösterilmiştir (Scotti-Muzzi ve ark., 2022). Bu da cinsiyet farklılıklarının BB'ye yatkınlıkta ve hastalık prognozundaki etkilerinin göz önüne alınması gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte, *CACNA1C* polimorfizmlerinin BB'nin gelişimi için doğrudan bir neden olmaktan ziyade, BB ile ilişkili ara fenotiplerin patofizyolojisinde yer alma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösteren çalışmalar vardır (P. Sklar ve ark., 2008; Burdick ve ark., 2009). *CACNA1C* geni heterozigot nakavt fareler, keşif davranışında bir

azalma ve dopamin seviyelerinde bir azalma olduğunu düşündüren fenotipler sergilemiştir (Terrillion ve ark., 2017) . Mio ve ark. (2020), 12q13.33 kromozomal bölgesinde terminal ve farklı büyüklüklerdeki interstisyel mikro-delesyonu olan literatüre sunulmuş 24 hastayı incelemiştir. Yazarlar, delesyon taşıyıcılarında *CACNA1C* haplo-yetersizliğinden kaynaklı hafif zihinsel engellilik, dil ifade bozukluğu, ince motor becerilerde gecikme, hipotoni, eklem gevşekliliği, anksiyete ve dikkat eksikliği gibi fenotiplerin görüldüğünü ifade etmiştir (Mio ve ark., 2020). *CACNA1C* ekspresyonunun değiştirilmiş olarak düzenlemesi yoluyla BB meydana gelebileceği riski tanımlandıktan sonra, *CACNA1C*'nin DNA metilasyonu yoluyla BB'ye sebep olabileceği ilk kez 2016'da ele alınmıştır. Çalışmada BB vakalarında *CACNA1C*'nin DNA metilasyonunun değişip değişmediği araştırılmıştır. Sonuç olarak, BB vakalarının intronik lokuslarında önemli bir hipermetilasyon tanımlanmıştır (Starnawska ve ark., 2016). Literatür incelemelerimize göre; BB'den etkilenen ve kardeş olan olgu 8 ve 9'un ekzom diziliminde ortak olarak taşıdıkları c.5068_5070delGCT varyantı, *CACNA1C* ile ilişkili durumlardan etkilenen bireylerde bildirilmemiştir. Dolayısıyla BB açısından patojenite sınıflandırmasına aday olabilecek, novel bir varyant olabileceğini düşünüyoruz.

5.2.5 *KCNN2* (Kalsiyumla aktive olan orta/küçük iletkenlikli potasyum kanalı–üye 2) Geni NM_021614.4:c.2005C>T Varyantının Fenotip ile İlişkisi

KCNN2 geni (OMIM: *605879), 5q21.2-q22.1 kromozomunda bulunur ve 8 ekzondan oluşur. RP ve BB'den etkilenen olgu sekizin ekzom dizileme sonucunda *KCNN2* geni NM_021614.4 transkriptinde heterozigot anlamsız c.2005C>T varyantı tespit edildi. *KCNN2* geninin 2005'inci pozisyonun referans sekansı C'dir ve bu varyantın taşıyıcısına ait sekans T'dir. Varyant değişimi ile karşılık gelen proteinin (p.Gln669Ter) 699. Amino asitindeki glutamin kodonu yerine erken bir durdurma kodonu oluşmuştur. Bu varyant uzunluğu 128 olan referans ekzonun 115. bazını etkiler. GenomAD tarayıcısında ve clinVAR'da herhangi bir veri tanımlanmamıştır.. Bu varyant daha önce bir hastalıkla ilişkilendirilmemiş novel bir varyanttır. İn-silico analizlerimizde ve Mutation Tester'a göre varyant güçlü patojenik ve muhtemelen patojenik olarak değerlendirilmiştir

(<https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr5-113822861-C-T?app=assessment-tools>, Erişim Tarihi:02.02.2024).

KCNN2 geni, OMIM’de OD olarak genetik geçiş gösteren ‘Nrogeleşimsel Bozukluk, Değişken Hareket veya Davranışsal Anomaliler’ (OMIM: #619725) ile ilişkilendirilmiştir. *KCNN2* varyantları olan kemirgenlerde anormal yürüyüş ve hafıza eksiklikleri gösterilmiş ancak insanlarda varyantlarının fenotipik etkisi henüz kapsamlı bir çalışmada değerlendirilmemiştir. Kalsiyumla aktiveşen potasyum kanallarındaki fenotip-genotip spektrumunu genişletmek için yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. 2020 yılında Mochel ve arkadaşlarının öğrenme güçlüğü, serebellar ataksi ve beyin MR’ında beyaz madde anormallikleri olan 10 hastada yaptığı WES analizi sonucunda *KCNN2* genine ait *de novo* 11 varyant tanımlanmıştır. Bu varyantlar; c.88G>C, c.800_803del, c.480C>A, c.862_863delinsTC, c.962_964delTAT, c.1077T>G, c.1082A>G, c.1084G>A, c.1162C>G, c.1254+2T>C, c.1295T>C. Bu varyantların SK2 (Küçük iletkenlikli potasyum kanalı) fonksiyonu üzerindeki etkileri araştırılmış ve varyantların SK2 fonksiyon kaybına yol açtığı tespit edilmiştir. Çalışma, *KCNN2* geninin haplo-yetersizliğine neden olan heterozigot varyantların SK2 fonksiyon kaybına ve böylece OD nrogeleşimsel hareket bozukluklarına ve öğrenme güçlüğüne yol açtığına dair ikna edici kanıtlar sunmuştur (Mochel ve ark., 2020). 2023 yılında yapılan bir çalışmada, Ortalama lm yaşı 89 olan 454 bireyin ölüm öncesi depresif semptomları ile ilişkili olarak, dorsolateral prefrontal kortekslerinden snRNA dizileme verilerinin diferansiyel ekspresyon analizi gerçekleştirilmiştir. snRNA transkriptom çapında bir ilişkilendirme çalışması ile *KCNN2*, *SCAI*, *WASF3* ve *SOCS6* gibi genlerin spesifik ileri yaştaki depresif semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda bazı hücre alt tiplerinde *KCNN2* azalmış ekspresyonun yüksek depresyon riskine neden olduğu tespit edilirken; bir başka hücre alt tipinde *KCNN2* artmış ekspresyonunun yüksek depresyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zeng ve ark., 2023).

5.2.6 *NRP2* (Nöropilin 2) Geni NM_003872.3:c.1282C>T Varyantının Fenotip ile İlişkisi

NRP2 geni (OMIM: *602070) sitogenetik konumu 2q33.3'dür. Olgu 8'in ekzom dizileme sonucunda *NRP2* genine ait NM_003872.3 transkriptinde heterozigot yanlış anlamalı c.1282C>T varyantı tespit edilmiştir. Genin 1282. pozisyonundaki referans sekans C'dir ve bu alelin taşıyıcısına ait sekans T'dir. Karşılık gelen proteinde (p.Arg428Trp), toplam 927 amino asitin 428. referans aminoasiti olan arjinin yerine triptofan aminoasiti geçmiştir

([https://varsome.com/variant/hg38/NRP2\(NM_003872.3\)%3Ac.1282C%3ET?annotation-mode=germline](https://varsome.com/variant/hg38/NRP2(NM_003872.3)%3Ac.1282C%3ET?annotation-mode=germline)). Varyantın genomAD alel frekansı 0.0001072'dir. *NRP2* geni 17 ekzon içerir ve 112 kb'lik bir alana yayılmaktadır (Rossignol ve ark., 2000). Varyant, genin 8. ekzonunda 1 baz değişikliğine sebep olmuştur. ClinVar'da belirsiz öneme sahip yanlış anlamalı değişken olarak belirtilmiştir. İn-silico araçlarda klinik önemi belirsiz/muhtemelen patojenik olarak tahminler bulunmaktadır. Bu varyantı klinik önemi, kesin fonksiyonel ve genetik kanıtların bulunmaması nedeniyle VUS olarak değerlendirdik.

Nöropilin ailesini temsil eden transmembran reseptörleri olarak görev alan, %44' ü homolog iki protein vardır: NRP1 ve NRP2 (Rossignol ve ark., 2000). Kodlanan transmembran proteini, sınıf 3 semaforin protein grubu ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile etkileşime girer (Schellenburg ve ark., 2017). NRP2 proteini kardiyovasküler hastalıklarda, akson rehberliğinde, retinal vasküler hastalıklar ve tümör oluşumunda rol oynayabilir (Bielenberg ve ark., 2006; Geretti ve ark., 2008; Maden ve ark., 2012; Harman ve ark., 2020). Literatür incelememizde c.1282C>T varyantı 1 yayında bileşik heterozigot durumda tanımlanmıştır. Çalışmada, epileptik ensefalopatiden etkilenmiş proband ve etkilenmemiş ailesinin tüm genom sekans sonuçları yorumlanmıştır. Bileşik heterozigot genotipi olan vakaların çalışma sonucunda, *NRP2* varyantlarının epilepsi nöbetlerini artırabildiği, *UNC13C* (UNC13 Homolog C) varyantlarının nöbet aktivitesini azaltabildiği yönünde bir fikir sunulmuştur (Veeramah ve ark., 2012). *NRP2* genindeki polimorfizmler otizmle ilişkilendirilmiştir (Wu ve ark.,

2007; Hosseinpour ve ark., 2017). BB ile ilişkili aile temelli ilişkilendirme çalışmasında 76 aday varyant tanımlanmış, bunlardan ikisi *NRP2* gen varyantlarıdır (p.P558P, p.Y357Y) (Sklar ve ark., 2002). Ayrıca nadir *NRP2* gen varyantları olgumuzda da bulunan lenfödem hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (Michelini ve ark., 2020).

5.2.7 *TNNT3* (Troponin t3, hızlı iskelet) Geni NM_001042780.3:c.99_101del Varyantının Fenotip ile İlişkisi

TNNT3 geni (OMIM: *600692) sitogenetik konumu 11p15.5' dir ve 19 ekzon içerir (Wei ve Jin, 2016). BB'den etkilenmiş olgu dokuzun ekzom diziliminde *TNNT3* geninde, heterozigot NM_001042780.3:c.99_101del varyantı tespit edildi. Bu varyant 251 amino asitten oluşan proteinin 33. amino asiti olan Lizin'in çerçeve içi delesyonu p.Lys34del? ile sonuçlanır (<https://varsome.com/>). Bu varyant daha önce clinVAR, GenomAD gibi büyük veritabanlarında bildirilmemiştir. Literatür incelememizde bu varyant daha önce bildirilmemiş novel bir varyant olup klinik önemi bilinmemektedir.

OMIM'de 'Artrogripozis Distal Tip 2B2' (DA2B2, OMIM: #618435) ile ilişkilendirilmiştir. DA2B2, distal ekstremit eklemlerinin konjenital kontraktürleri ve yüz dismorfizmi ile karakterizedir (Daly ve ark., 2014). Literatürde *TNNT3*'ü psikiyatrik bozukluklar ile ilişkilendiren sadece 1 yayın bulunmaktadır. Bu çalışmada, epigenetik mekanizmaların majör depresif bozukluğa etkisine ilişkin bir meta-analiz sunulmuştur. 298 majör depresif bozuk hastası ve 63 kontrol örneği kullanılarak ölüm sonrası beyin ve kan kohortları oluşturulup, bu iki kohorttan epigenom çapında ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. İki kohortun meta-analizinde; majör depresif bozukluk ile ilişkili 127 diferansiyel olarak metillenmiş bölge kaydedilmiştir. Böylece, *TNNT3* geni CpG bölgeleri ve majör depresif bozukluk arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Li ve ark., 2022). Ancak literatürde mevcut olan bilgilerin yetersiz olması nedeni ile bu gen ve karşılaştığımız varyantın RP ve BB'ye etki edip etmediğine dair kanıt sunamadık.

5.2.8 *PAH* (Fenilalanin hidroksilaz) Geni NM_000277.3:c.782G>A Varyantının Fenotip ile İlişkisi

PAH geni (OMIM: *612349) sitogenetik konumu 12q23.2'dir. Olgu dokuzun ekzom diziliminde *PAH* geninde, heterozigot yanlış anlamalı NM_000277.3:c.782G>A sekonder varyantı tespit edildi. Bu varyant (p.R261Q), transkriptin 261. aminoasitini etkilemektedir (<https://varsome.com/>). Bu dizi değişikliği, *PAH* proteininin 261. Kodonunda bazik ve polar olan argininin yerine nötr ve polar olan glutaminin geçmesine sebep olur (p.Arg261Gln). *PAH* geni 'OR Fenilketonüri' (OMIM: #261600) ile ilişkilendirilmiştir. Bu varyant daha önce clinVAR, GenomAD (0,04) gibi popülasyon veritabanlarında patojenik olarak bildirilmiştir. Varyant heterozigot olarak tespit edildiğinden olgumuz taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir.

Psikiyatrik bozukluklarla ilgili fenilalanin kinetiği ve metabolizmasıyla ilgili raporlar, araştırmacıları *PAH* geni kodlama bölgesinin kapsamlı bir taramasını yapmaya ve psikiyatri hastaları ve sağlıklı kontrol deneklerinden oluşan bir örnekleme keşfedilen mutasyonların işlevsel testini yapmaya yönlendirdi. İdrar fenilalanin, majör depresif bozukluk ve BB hastaları arasındaki ayırmadan sorumlu 20 diferansiyel metabolitten biri olarak tanımlandı (Chen ve ark., 2015). 2003 yılında BB'nin patogeneğinde potansiyel olabilecek 12. kromozom genleri araştırılırken, *PAH* ve *LIM-homeobox LHX5* genleri üzerinde durulmuştur. Sonuç olarak bu genlere ait varyantların ailelerdeki duygudurum bozukluğu için yüksek düzeyde OD duyarlılık lokusu olmadığı sonucunu göstermişlerdir (Green ve ark., 2003). Her ne kadar bazı çalışmalar fenilketonüri hastaları ve fenilketonüri için heterozigot olan hastaların şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklara karşı duyarlılığın artmış olabileceğini öne sürmüş olsa da bu durum önemli bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir (Kuznetsova, 1972; Bilder ve ark., 2017). *Phe* metabolizmasına ilişkin çalışmalar şizofreni dışındaki psikiyatrik bozukluklarda sınırlıdır. Bu nedenle yapılmış bazı çalışmalar, fenilketonüri hastalarında ve ailelerinde akıl hastalığı sıklığının kontrol popülasyonlarındaki seviyelere göre artışını gösteren istatistiksel bir kanıt gösterememiştir. Endojen depresyon, unipolar depresyon veya BB hastalarında, *Phe* yüklemesine verilen yanıtı değerlendiren bir çalışmada, kontrol grubundaki yanıtın

farklı bir sonuç bulunmamıştır (Targum ve ark., 1979). 2018 yılında şizofreni, BB ve majör depresif bozuklukta C-fenilalanin nefes testi ve serum biopterin düzeyi test edilmiştir. Beklentinin aksine *PAH* genetik varyasyonların şizofreni veya C-fenilalanin nefes testi indeksleriyle ilişkili olduğunu gösteren kanıt bulunamamıştır (Teraishi ve ark., 2018). Bizde kendi olgumuzda tespit ettiğimiz heterozigot *PAH* geni NM_000277.3:c.782G>A varyantının olgunun fenotipi ile herhangi bir ilişkisi olmadığı kanaatindeyiz.

5.2.9 DMD (Distrofin) Geni NM_004014.3:c.3G>A Varyantının Fenotip ile İlişkisi

DMD geni (OMIM: *300377) sitogenetik konumu Xp21.1-p21.2'dir. Olgu dokuz ekzom diziliminde *DMD* geninde, yanlış anlamlı NM_004014.3:c.3G>A (p.M1L) sekonder tek nükleotid varyantı tespit edildi. *DMD*, 3685 amino asit kalıntısından oluşan 427 kDa'lık bir protein olan distrofini kodlayan 79 ekzon ve 7 yedi promotörden oluşan, 2,5 milyon bp ile insan genomunun yaklaşık %0.1'ini ve X kromozomunun yaklaşık %1-5'ini kapsayan, bilinen en büyük insan genlerinden biridir (Muntoni ve ark., 2003; Matsuo ve ark., 2017). Olgumuz heterozigot olarak tespit edildiğinden taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir. Veritabanlarında bu nadir varyant (p.M1L) iyi huylu olarak değerlendirilmiştir (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>, <https://varsome.com/>). Juan-Mateu ve arkadaşlarının çalışmasına göre, *DMD* mutasyonlarının kadın taşıyıcılarında %12,5 oranında bilişsel anormallikler gözlemlenmiştir (Juan-Mateu ve ark., 2012). Distrofinin dokuya özgü izoformları vardır ve bazıları beyinde veya retinada eksprese edilir. *DMD* geni; Dp427, Dp427c, Dp427m, Dp427p, Dp260, Dp140, Dp116 ve Dp71 izoformlarının ekspresyonunu yönlendiren yedi alternatif promotörden oluşan oldukça karmaşık bir düzenleme sergiler (Muntoni ve ark., 2003). Bu izoformlar insan beyninin işlevinde ve gelişiminde önemli bir rol oynar (Doorenweerd ve ark., 2017). Her ne kadar bu izoformların beyindeki rolleri belirsiz kalsa da, bazı raporlar bilişsel bozukluk riskinin *DMD* mutasyonların konumuyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Doorenweerd ve ark., 2017; Thangarajh ve ark., 2019). NM_004014.2:c.3G>A varyantı, Dp116 *DMD* transkript varyantı olarak bildirilmiştir (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs368616208#hgvs_tab, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024).

5.3 Aile 3 Tüm Ekzom Dizileme Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

5.3.1 *CHM* (Rab taşıyıcı protein-1) Geni NM_000390.4:c.1864C>T Varyantının Fenotip ile İlişkisi

CHM (OMIM: *300390) geni sitogenetik konumu Xq21.2' dir. Hem RP hem de BB'den etkilenmiş olgu on'un WES analizinde *CHM* geninde, heterozigot anlamsız NM_000390.4:c.1864C>T (p.Q622E) tek nükleotid varyantı tespit edildi. *CHM* geni, 186.382 bp uzunluğundadır. *CHM*, 15 ekzondan oluşur ve 5442 bp uzunluğundadır (<https://varsome.com/>). NM_000390.4 transkripti 1864. Pozisyonda referans sekans G'dir, bu alelin taşıyıcısına ait sekans A'dır. Karşılık gelen proteinde, 622. amino asit olan glutamin yerine protein sonlandırılmıştır (https://varsome.com/variant/hg38/NM_000390.4%3Ac.1864C%3ET?annotation-mode=germline). Varyant heterozigot olduğundan olgu taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir. İn-silico analizlerimizde varyant VUS olarak sınıflandırılmıştır (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chrX-85119733-G-A>, Erişim Tarihi:09.02.2024). clinVar ve Mutation Taster varyant tahmin edici veritabanı önemi belirsiz olarak sınıflandırmıştır. *CHM* geni, Rab geranilgeraniltransferaz (GGT) ile oluşturulan bir enzim kompleksinin A bileşeni olan REP-1 proteinini kodlar (Seabra ve ark., 1993). REP-1, hücre içi veziküler yolları düzenleyen Rab GTPaz'ların prenilasyonu (izoprenil grupları eklenmesi) için bir şaperon proteinini kodlar. Rab proteinleri (GTP bağlayıcı proteinler) organel oluşumunda ve ekzositik ve endositik yollarda taşınmada rol oynar, ancak Rab proteinleri REP yokluğunda hücre içi veziküler taşınma yollarına katılamaz. *CHM* geninde hastalığa neden olan herhangi bir mutasyon, GGTaz fonksiyonunun kaybına yol açabilir ve geranilgeranilpirofosfat gruplarının Rab proteinlerine yetersiz transferiyle sonuçlanabilir (Imani ve ark., 2018). X'e bağlı resesif olarak kalıtılan *CHM* genini içeren mutasyonlar 'Koroideremi' (OMIM: #303100) için patojeniktir. Yaklaşık 1/50,000 erkek X'e bağlı etiyoloji nedeniyle Koroideremi'den etkilenir, ancak kadınlar asemptomatik taşıyıcı olabilir veya nadiren distrofiden de etkilenebilir (Huckfeldt ve Bennett, 2014). Koroideremi, adını altta yatan beyaz skleranın açığa çıkmasına neden olan retina, koroid ve retina pigment epiteli'nin neredeyse

tamamen kaybından alır (MacLaren ve ark., 2014). Koroideremi, klasik RP'ye benzer görünümü nedeniyle sıklıkla yanlış tanı konulan, karmaşık ve nadir bir hastalıktır (Zinkernagel ve MacLaren, 2015). Fundus muayenesinde en erken bulgu, RP'de görülen karakteristik perivasküler kemik-spikül pigment topaklanmasından farklı olarak retina pigment epiteli düzeyinde yaygın pigment kümelenmesidir. Daha sonra hastalarda atrofi bölgeleri gelişir. Bu atrofi alanları merkezcil olarak ilerler ve ayrıca peripapiller ve parapapiller tarzda da bulunur (K. N. Khan ve ark., 2016). Ek olarak koroideremi'de, RP'de görülen optik disklerin mumsu solukluğundan farklı olarak optik atrofi görülmez. Taşıyıcı hastalarda hafif retina pigment epiteli değişiklikleri, ciddi vakalarda ise yama şeklinde retina pigment epiteli dejenerasyonu ve atrofi alanları görülebilir (Renner ve ark., 2009).

Koroideremi tek bir genin mutasyonundan kaynaklanan genetik bir hastalıktır. Bundan dolayı gen terapisi için umut verici bir adaydır. X kromozomu üzerindeki *CHM* geninin mutasyonunun tanımlanması, şu anda devam eden ilk insan denemeleriyle gen replasman tedavisinin önünü açmıştır (Zinkernagel ve MacLaren, 2015). Dünyada birçok merkezde, *CHM* mutasyonları için viral vektör ile gen tedavisine yönelik faz 1- 2 klinik çalışmaları devam etmektedir (ClinicalTrials.gov kimliği: NCT02553135, NCT02341807, NCT02077361, NCT02407678, NCT01461213, NCT02671539). Tespit ettiğimiz varyant (p.Q622E) için literatürde hiçbir klinik kanıt bulunamamakla birlikte koroideremi açısından novel bir varyant olarak değerlendirilmiştir.

5.3.2 *GABRD* (Gama-aminobütirik asit reseptörü, delta) Geni NM_000815.5:c.659G>A Varyantının Fenotip ile İlişkisi

GABRD geni (OMIM: *137163), sitogenetik konumu 1p36.33' dir. Olgu on'un ekzom diziliminde *GABRD* geninde, heterozigot yanlış anlamlı NM_000815.5:c.659G>A (p.R220H) tek nükleotid varyantı tespit edildi. *GABRD* geni transkripti 9 ekzon içerir ve yaklaşık 13 kb'lik bir alana yayılmaktadır (<https://www.ensembl.org/index.html>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024). Tespit edilen varyant bu transkriptteki 6. ekzonu ve toplam 453 aminoasitten 220. Amino asidi (p.Arg220His) etkilemektedir (<https://varsome.com/>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024). Varyanta ait genomAD alel frekansı 0.01721'dir. Varyant,

in-silico analizlerde VUS olarak değerlendirilirken, clinVar veritabanına göre iyihuyulu/muhtemelen iyi huylu olarak belirtilmiştir. *GABRD* geni, memeli beynindeki ana inhibitör nörotransmitter olan gama-aminobutirik asit (GABA) için ligand kapılı klorür kanalının 5 farklı alt ünitesinden biri olan delta alt ünitesini kodlar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2563>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024). Bu gendeki mutasyonlar, ‘Tip 5 Ateşli Nöbetlerle Birlikte Epilepsiye Yatkınlık’ (OMIM: #613060) fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. p.R220H varyantı daha önce bir çalışmaya katılan idiyopatik generalize epilepsili hastaların %8,3’ünde, ateşli nöbet ile birlikte epilepsi görülen hastalarının %3,1’inde ve kontrol bireylerinde %4,2’sinde tanımlanmıştır. Her ne kadar epilepsi bağlamında birçok çalışmada homozigot Arg220His varyantı rapor edilmiş olsa da, popülasyon veri tabanlarındaki bu varyantın yüksek alel frekansı göstermesi hastalığa neden olmasıyla bağdaşmaz (Dibbens ve ark., 2004; Lenzen ve ark., 2005; Monies ve ark., 2017). İstatistiksel ilişkilendirme çalışmalarına dayanarak önerilen bu varyantlar, işlevsellikteki tespit edilebilir değişiklikler kriterlerine göre kanıtlanmış duyarlılık genleri değildir. Bu, yanlış pozitif sinyalleri temsil edebileceklerini gösterir. Gerçek pozitif sinyallerin yokluğu poligenik heterojenite modeliyle tutarlıdır. Epilepsiden farklı olarak, şizofreni, otizm, depresyon ve BB gibi diğer beyin bozuklukları için, nadir görülen büyük OD ailelerde büyük etkiye sahip, oldukça patojenik mutasyonlar görülmemektedir; bu nedenle, bunların duyarlılık genlerinin tanımlanmasındaki ilerleme hayal kırıklığı yaratmaktadır. Karmaşık genetiğe sahip epilepsi için önerilen, poligenik heterojenite modeli, belki de diğer genetik olarak karmaşık beyin bozuklukları için bir paradigma temsil eder (Dibbens ve ark., 2007).

GABA-erjik nörotransmitter sistemi beyin işleyişinde son derece önemli bir rol oynar. Burada, sistem içindeki reseptörlerdeki yaygın varyasyonların, BB ve şizofreni benzeri psikotik semptomlarla birlikte ortaya çıktığı epizodik hastalıklara duyarlılıkla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. 651 BB vakası ve 1034 kontrol, 1171 şizofreni vakası ve 1378 kontrol ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında, BB ve şizofreni ile ilişkili olabilecek 5 yeni lokus bildirilmiştir. Bunlar *ASTN2*, *GABRR1*, *GABRR2*, *CNTNAP2* ve *NALCN* genlerindeki SNP’lerdir. Literatür incelemelerinizde *GABRD* geni için BB ile ilişkilendirilebilecek hiçbir kanıt mevcut değildir. Ancak diğer GABA reseptörlerinin

(GABRA4, GABRB3, GABRA5 ve GABRR1) BB fenotipinin bir bileşeni üzerindeki seçici etkisine ilişkin güçlü genetik kanıtlar rapor edilmiştir (Craddock ve ark., 2010; Green ve ark., 2010). Bu sebeple GABA reseptörleri ve BB ile ilgili daha yüksek vaka sayısı ile yapılacak ilişkilendirme çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünüyoruz.

5.3.3 *PDE6C* (Fosfodiesteraz 6C) Geni NM_006204:c.2477T>C Varyantının Fenotip ile İlişkisi

PDE6C geni (OMIM: *600827), sitogenetik konumu 10q23.33'dür. Olgu on ekzom diziliminde *PDE6C* genine ait 21. ekzonda heterozigot yanlış anlamalı c.2477T>C (p.Ile826Thr) varyantı tespit edilmiş ve VUS olarak değerlendirilmiştir. Bu varyant, tek bir nükleotidi değiştirerek bu transkriptteki toplam 859 aminoasitten oluşan proteinin 826. amino asitini etkiler ve yanlış anlamalı yeni bir protein oluşumuna neden olmaktadır. Varsome'da bu varyant daha önce bildirilmemiştir. ClinVar veri tabanında ise bu varyant için 1 gönderim mevcuttur ve muhtemel iyi huylu olarak listelenmiştir. GenomAD frekansı 0,0004289' dur. Bibliome veritabanına göre bu varyant daha önce 3 yayında bildirilmiştir. Bu yayınlardan bir tanesi bu varyantın hastalık ile ilişkisi konusunda bilgi sağlayan bir çalışma olmuştur. Genom çapında homozigotluk haritalaması yaparak ilerleyici kon distrofisini ve tam/eksik akromatopsiye neden olan genleri belirlemek amacı ile yapılan çalışmada, 75 akromatopsi, 97 otozomal resesif kon distrofisi ve 20 erken başlangıçlı OR kon distrofisi probandı araştırıldı. OR kon distrofili ilgisiz dört hastada dört farklı heterozigot amino asit değişikliği bulundu (c.413T-C, c.696G-A, c.2096A-G, ve c.2477T-C). Bu hastalarda, tam *PDE6C* dizilimine rağmen digenik hastalık modeli olabileceği şüphesi üzerine yapılan *PDE6H* gen dizi analizi de gerçekleştirilmiş ancak, bu genin kodlama bölgesindeki ikinci bir mutasyon bulunmamıştır. *PDE6C*'de karşılaşılan bu dört heterozigot varyant, 180 kontrol bireyinde tespit edilmedi. Çalışma sonucunda bu verilerin, heterozigot *PDE6C* yanlış anlamalı varyantlarının nadir iyi huylu dizi varyantlarını temsil ettiğini kuvvetle önermiştir.

Bu gen, iki alt biriminden oluşan bir homodimer ve 11, 13 ve 15 kDa'lık 3 proteinden oluşan kon fosfodiesterazın alt ünitesini kodlar. Bu gendeki homozigot veya bileşik

heterozigot mutasyonlar ‘Kon Distrofisi Tip 4’ (COD4, OMIM: #613093) ile ilişkilidir. COD4, otozomal resesif bozukluktur. COD, hastaların başlangıçta normal kon fonksiyonuna sahip olabileceği, ancak genellikle yaşamın ilk veya ikinci on yılında ilerleyici görme keskinliği kaybı, artan fotofobi, renkli görme bozuklukları ve ERG'de azalmış kon yanıtlarının geliştiği ilerleyici bir kon bozukluğudur. Rod tutulumu, *PDE6C* mutasyonlarının önemli bir sonucu değildir (Chang ve ark., 2009). Ancak literatürde *PDE6C* mutasyonunun neden olduğu düşünülen sadece birkaç kon-rod distrofisi raporu bulunmaktadır. *PDE6C* ile ilişkili kon-rod distrofisi, erken başlangıçlı nistagmus, azalmış en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, zayıf renk ayrımı, görme alanında ilerleyici daralma ve gece körlüğü ile karakterize ciddi bir fenotipten oluşur (Varela ve ark., 2020). Bu hastaların görme keskinliği genellikle dördüncü dekattan önce görme kaybına kadar ilerler (Thiadens ve ark., 2009). *PDE6C*'nin hastalığa neden olan mutasyonlarının spektrumunun genişletilmesi, bu durumun patofizyolojisi ve görsel prognozunun yanı sıra işlevi ve ifadesinin anlaşılmasını da geliştirir.

Fototransdüksiyon kaskadında kritik olan cGMP seviyelerinin değişmesi, ER stres tepkilerine neden olabilir (Newton ve Megaw, 2020). Yüksek cGMP, kanallar yoluyla artan Ca^{2+} akışına yol açabilir ve yüksek hücre içi Ca^{2+} , ER stres tepkilerini tetikleyebilir (Fox ve ark., 1999). Literatür incelememizde mutant fosfodiesteraz 6B (*PDE6B*) ilişkili RP'lı farelerin (Farber ve Lolley, 1974) ve *PDE6A*'da homozigot mutasyon taşıyan (IVS6+1G>A) ODRP'li bir ailede (Kjellström ve ark., 2016) cGMP'nin plazma düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Fototransdüksiyon sürecinde; *PDE6* fonksiyon kaybı ile cGMP artan yönde düzenlenir. cGMP'nin ifadesinin artışı cGMP'ye bağlı iyon kanallarının sürekli açık kalmasına neden olur. Bu durum, fotoreseptörün sürekli depolarize durumda kalmasına yol açar. Depolarize haldeki fotoreseptörlerde Ca^{2+} birikimi gözlenir bu da ER stresine neden olur ve hücre apoptoza yönlendirilir (Cote 2004).

Olgumuzda görülen BB semptomları ile ilişkili literatür taramasında, fosfodiesteraz'ın depresyon ile ilişkili olabileceğini düşündük. Siklik nükleotid fosfodiesterazlar, ikinci haberciler olan cAMP ve cGMP'yi parçalayan ve hücrel seviyelerini düzenleyen bir

enzim ailesini oluşturur. Fosfodiesteraz kodlayan genler ile majör depresif bozukluğa duyarlılık arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir çalışmaya katılan 284 depresif hasta ve 331 kontrolde bu enzim ailesinin 21 geninde SNP taraması gerçekleştirilmiştir. *PDE6C* (rs650058, rs701865) ve *PDE10A* (rs220818, rs676389, rs717602)' da birden fazla bağımsız sinyalin varlığı ($P \leq 0.05$), majör depresif bozukluk ile bir ilişki olasılığını daha da güçlendirmiştir (Wong ve ark., 2006). Ancak BB, şizofreni veya psikoz davranışları seyreden vakalar ile *PDE6C* geni arasındaki ilişkiyi destekleyebilecek nitelikli çalışmaların olmaması nedeni ile kesin kanıt sunamamaktayız.

Olgu 10 RP tanısı almış olmasına rağmen; heterozigot *CHM* gen varyantı nedeni ile koroideremi taşıyıcısıdır. Aynı zamanda olguda heterozigot *PDE6C* gen varyantı olması nedeniyle kon distrofisi açısından tekrar değerlendirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Bilinen kalıtsal gen varyantlarının, RP vakalarının yalnızca %60'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir (Zang, 2016), dolayısıyla hastalığa neden olan gen, etkilenen bireylerin önemli bir kısmında bilinmemektedir. Örneğin daha önce yapılan bir araştırmada iki farklı aileden RP tanısı almış iki hastaya uygulanan WES analizi sonucunda, *CHM* geninde biri daha önce bildirilmemiş iki mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonların patojenik etkileri moleküler çalışmalarla doğrulanmıştır (De Castro-Miró ve ark., 2018). Burada; WES analizinin, hedefe yönelik tarama yapmanın (gen panelleri) yanı sıra, hasta danışmanlığı ve prognoz konusunda tavsiyeye önemli ölçüde katkıda bulunduğuna dair gcl kanıtlar elde etmiş olduk.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda nadir ve hastalığa neden olan varyantların saptanması amacıyla tüm kodlayan bölgelerinin dizilenmesine olanak tanıyan WES yöntemi kullanılarak RP ve BB fenotipi açısından ailesel birikim gösteren on olguda tespit ettiğimiz varyantlar değerlendirildi. Çalışmamızda, RP ve BB arasındaki ilişki incelenirken bu hastalıkların multifaktöriyel doğası gereği her bir olguya ilişkin elde edilen laboratuvar çıktıları, fiziki muayene bulguları, görüntüleme sonuçları, anamnez bilgileri ve varyantlara ait biyoinformatik veriler her olgu için ayrı ayrı; ortaklaşan yada kuvvetli ilişki ifade edebilecek veriler bütüncül olarak değerlendirildi.

- Beşi novel olan 11 VUS, biri novel olan dört patojenik varyant tespit edildi.
- Daha önce RP için aday gen olarak bildirilmiş *RPIL1* geninde belirlediğimiz c.3979_3980delACinsGT varyantı daha önce rapor edilmemiş novel bir varyanttır. Bu varyantın RP tanısı almış ve %30 görme kaybı tanımlanmış olgumuzda tesbit edilmesi ile RP ile ilişkisine ilişkin kuvvetli bir kanıt ortaya koymuş olduk. Söz konusu olguda, RP ile ilişkilendirilen ve heterozigot olarak taşınan ikinci bir varyant olan RBP3:NM_002900.3:c.1141G>C'nin de tespit edilmesi nadir görülen digenik RP formunu örneklemektedir.
- *RHO* geni NM_000539.3:c.1033G>A patojenik varyantı Aile 1'de RP fenotipinden etkilenmiş tüm olgularda tespit edildi. Ailede yığılma gösteren BB, depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıklar, *RHO* geni mutasyonlarının ODRP'ye neden olmasının yanı sıra nöropsikiyatrik bozukluklara sebep olabileceğine dair düşüncelerimizi desteklediği kanısındayız.
- Aile 2'de BB'den etkilenmiş iki kardeşte BB için aday gen olarak bildirilen *CACNA1C* geninde c.5068_5070delGCT varyantı tespit edilerek *CACNA1C*'nin BB için aday gen olduğu görüşü desteklendi.
- Lenfödem fenotipinden etkilenmiş olgu sekizde tespit edilen NRP2:NM_003872.3:c.1282C>T varyantı ile verilen tanı doğrulandı.

- Bir olguda daha önce RP tanısı almış olmasına rağmen CHM:NM_000390.4:c.1864C>T ve PDE6C:NM_006204:c.2477T>C varyantlarının her ikisi de tespit edilerek tanıyı değiştirebilecek güçlü kanıtlar elde edildi. Bu hastanın bir uzman tarafından ayrıntılı değerlendirilmesi ile tanının kon distrofisi lehine değişebileceğini düşünmekteyiz. Bu açıdan doğru tanıya ulaşabilmek için WES yöntemi kullanımının genetik danışmanlığa yön verebilecek önemli bir analiz yöntemi olduğu vurgulandı.

Sonuç olarak bu çalışmada, soyağacında RP ve BB görülen olgularda, her iki duruma da neden olabileceği düşünülen varyantlar tanımlandı, varyasyon profillerinin neden olabileceği kesişen moleküler mekanizmalar hakkında bilgi sağlandı ve heterojen kalıtım gösteren her iki durum içinde WES yönteminin geçerliliğine vurgu yapıldı.

RP ve BB birlikteliğinin nadir görülmesi nedeniyle kohortumuzun küçük olması çalışmamızı sınırlandırmıştır. Daha büyük kohortlar ile yapılacak bütüncül çalışmalar kompleks hastalıkların moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sunacaktır. Bu verilerin literatürdeki hacmi arttıkça kişiselleştirilmiş genetik danışma, tanı ve tedavide yol gösterici olarak kullanılabilecektir.

7. KAYNAKLAR

- Aboshiha, J., Dubis, A. M., Carroll, J., Hardcastle, A. J. Michaelides, M. (2016) 'The cone dysfunction syndromes'. *British Journal of Ophthalmology*, 100(1), pp.115-121.
- Acar, G., Buldukoğlu, K. (2013) 'Bipolar Bozuklukta Psikoeğitimin Relapslara Etkisi: Sistematik Bir Derleme'. *Psikiyatriye Güncel Yaklaşımlar*, 6(4), pp.310-329.
- Adachi, A., Nogi, T., Ebihara, S. (1998) 'Phase-relationship and mutual effects between circadian rhythms of ocular melatonin and dopamine in the pigeon'. *Brain Research*, 792 (2), pp.361-369.
- Adhami-Moghadam, F., Iran-Pour, E. (2014) 'Psychological Disorders in Patients with Retinitis Pigmentosa in Iran'. *Iranian Journal of Public Health*, 43(4), pp.523-528.
- Adler, C. M., DelBello, M. P., Strakowski, S. M. (2006) 'Brain network dysfunction in bipolar disorder'. *Cns Spectrums*, 11(4), pp.312-320.
- Agathocleous, M., Harris, W. A. (2009) 'From progenitors to differentiated cells in the vertebrate retina'. *Annual Review of Cell and Developmental*, 25, pp.45-69.
- American Psychiatric Association DSM-5 Task Force. (2013). *Depressive disorders: DSM-5® selections*. American Psychiatric Pub.
- Anderson, D. H., Williams, D. S. (2010) 'Rod and Cone Photoreceptor Cells: Inner and Outer Segments'. *Neuroscience and Biobehavioral Psychology*, pp.139-142.
- Arno, G., Hull, S., Robson, A. G., Holder, G. E., Cheetham, M. E., Webster, A. R. et al. (2015) 'Lack of interphotoreceptor retinoid binding protein caused by homozygous mutation of RBP3 is associated with high myopia and retinal dystrophy'. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 56(4), pp.2358-2365.
- Astuto, L. M., Weston, M. D., Carney, C. A., Hoover, D. M., Cremers, C. W. R. J., Wagenaar, M. et al. (2000) 'Genetic Heterogeneity of Usher Syndrome: Analysis of 151 Families with Usher Type I'. *American Journal of Human Genetics*, 67(6), pp.1569-1574.
- Athanasiou D, Aguila M, Bellingham J, et al. (2018) 'The molecular and cellular basis of rhodopsin retinitis pigmentosa reveals potential strategies for therapy'. *Progress in Retinal and eye Research*. 62, pp. 1-23.
- Austin, J. C. (2020) 'Evidence-based genetic counseling for psychiatric disorders: A road map'. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 10, a036608.
- Austin, J. C., Smith, G. N., Honer, W. G. (2006) 'The genomic era and perceptions of psychotic disorders: Genetic risk estimation, associations with reproductive decisions and views about predictive testing'. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141(8), pp.926-928.
- Bader, I., Brandau, O., Achatz, H., Apfelstedt-Sylla, E., Hergersberg, M., Lorenz, B. et al. (2003) 'X-linked retinitis pigmentosa: RPGR mutations in most families with definite X linkage and clustering of mutations in a short sequence stretch of exon ORF15', *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 44(4), pp.1458-1463.

- Bai, Y. M., Su, T. P., Chen, M. H., Chen, T. J., Chang, W. H. (2013) 'Risk of developing diabetes mellitus and hyperlipidemia among patients with bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia: A 10-year nationwide population-based prospective cohort study', *Journal of Affective Disorders*, 150(1), pp.57-62.
- Baillat, D., Shiekhata, R. (2009) 'Functional Dissection of the Human TNRC6 (GW182-Related) Family of Proteins', *Molecular and Cellular Biology*, 29(15), pp.4144-4155.
- Balogh, Z., Benedek, G., Kéri, S. (2008) 'Retinal dysfunctions in schizophrenia'. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(1), pp.297-300.
- Bauer, M., Glenn, T., Alda, M., Aleksandrovich, M. A., Andreassen, O. A., Angelopoulos, E. et al. (2017) 'Solar insolation in springtime influences age of onset of bipolar I disorder'. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(6), pp.571-582.
- Bauer, M., Pfennig, A. (2005) 'Epidemiology of bipolar disorders'. *Epilepsia*, 46, pp.8-13.
- Baum, A. E., Akula, N., Cabanero, M., Cardona, I., Corona, W., Klemens, B. et al. (2008) 'A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder'. *Molecular psychiatry* 13(2), pp.197-207.
- Bekerman, I., Gottlieb, P., Vaiman, M. (2014) 'Variations in Eyeball Diameters of the Healthy Adults', *Journal of Ophthalmology*, 2014(1), 503645.
- Berrettini, W. (2003) 'Evidence for Shared Susceptibility in Bipolar Disorder and Schizophrenia'. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in medical genetics*, 123(1), pp.59-64.
- Berrettini, W. H. (2000) 'Susceptibility loci for bipolar disorder: Overlap with inherited vulnerability to schizophrenia'. *Biological Psychiatry*, 47(3), 245-251.
- Berridge, M. J. (2014) 'Calcium signalling and psychiatric disease: Bipolar disorder and schizophrenia'. *Cell Tissue Res*, 357, pp.477-492.
- Berson, E. L., Sandberg, M. A., Thaddeus, D. P. (1991) 'Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa with Rhodopsin, Valine-345-Methionine'. *Tr. Am. Ophth. Soc.*, 89, pp.117-130.
- Besharse, J. C., Dunis, D. A. (1983) 'Methoxyindoles and photoreceptor metabolism'. *Science*, 219(4590), pp.1341-1343.
- Best, S., Wou, K., Vora, N., Van der Veyver, I. B., Wapner, R., Chitty, L. S. (2018) 'Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing'. *Prenatal Diagnosis*, 38(1), pp.10-19.
- Bhardwaj, A., Yadav, A., Yadav, M., Tanwar, M. (2022) 'Genetic dissection of non-syndromic retinitis pigmentosa'. *Indian Journal of Ophthalmology*, 70(7), pp.2355-2385.
- Bhat, S., Dao, D. T., Terrillion, C. E., Arad, M., Smith, R. J., Soldatov, N. M. et al. (2012) 'CACNA1C (Ca v 1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease'. *Progress in Neurobiology*, 99(1), pp.1-14.

- Bhattacharyya, S., Luan, J., Challis, B., Keogh, J., Montague, C., Brennand, J. et al. (2006) 'Sequence variants in the melatonin-related receptor gene (GPR50) associate with circulating triglyceride and HDL levels'. *Journal of Lipid Research*, 47(4), pp.761-766.
- Bielenberg, D. R., Pettaway, C. A., Takashima, S., Klagsbrun, M. (2006) 'Neuropilins in neoplasms: Expression, regulation, and function'. *Experimental Cell Research*, 312(5), pp.584-593.
- Bilder, D. A., Kobori, J. A., Cohen-Pfeffer, J. L., Johnson, E. M., Jurecki, E. R., Grant, M. L. (2017) 'Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study'. *Molecular Genetics and Metabolism*, 121(1), pp.1-8.
- Birtel, J., Eisenberger, T., Gliem, M., Müller, P. L., Herrmann, P., Betz, C. et al. (2018) 'Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy'. *Scientific Reports*, 8(1), pp.1-11.
- Blanton, S. H., Heckenlively, J. R., Cottingham, A. W., Friedman, J., Sadler, L. A., Wagner, M. et al. (1991) 'Linkage mapping of autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP1) to the pericentric region of human chromosome 8'. *Genomics*, 11(4), pp.857-869.
- Boulton, M., Dayhaw Barker, P. (2001) 'The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes'. *Eye*, 15(3), pp.384-389.
- Bowne, S. J., Daiger, S. P., Malone, K. A., Heckenlively, J. R., Kennan, A., Humphries, P. et al. (2008) 'Characterization of RP1L1, a highly polymorphic paralog of the retinitis pigmentosa 1 (RP1) gene NIH Public Access'. *Mol Vis.*, 9, pp.129-137.
- Brzezinski, J. A., Reh, T. A. (2015) 'Photoreceptor cell fate specification in vertebrates'. *Development*, 142(19), pp.3263-3273.
- Bujakowska, K. M., Liu, Q., Pierce, E. A. (2017) 'Photoreceptor cilia and retinal ciliopathies'. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(10), a028274.
- Burdick, K. E., Gunawardane, N., Woodberry, K., Malhotra, A. K. (2009) 'The role of general intelligence as an intermediate phenotype for neuropsychiatric disorders'. *Cognitive Neuropsychiatry*, 14(4-5), pp.299-311.
- Burton, P. R., Clayton, D. G., Cardon, L. R., Craddock, N., Deloukas, P., Duncanson, A. et al. (2007) 'Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls'. *Nature*, 447(7145), pp.661-678.
- Butler, P. D., Javitt, D. C. (2005) 'Early-stage visual processing deficits in schizophrenia'. *Curr Opin Psychiatry*, 18(2), pp.151-157.
- Casebolt, T. L., Jope, R. S. (1989) 'Long-term lithium treatment selectively reduces receptor-coupled inositol phospholipid hydrolysis in rat brain'. *Biological Psychiatry*, 25(3), pp.329-340.
- De Castro-Miró, M., Tonda, R., Marfany, G., Casaroli-Marano, R. P., González-Duarte, R. (2018) 'Novel mutation in the choroideremia gene and multi-mendelian phenotypes in Spanish families'. *British Journal of Ophthalmology*, 102(10), pp. 1378-1386.

- Ceccarelli, D. F. J., Blasutig, I. M., Goudreault, M., Li, Z., Ruston, J., Pawson, T. et al. (2007) 'Non-canonical interaction of phosphoinositides with pleckstrin homology domains of Tiam1 and ArhGAP9'. *Journal of Biological Chemistry*, 282(18), pp.13864-13874.
- Chang, B., Grau, T., Dangel, S., Hurd, R., Jurklies, B., Cumhur Sener, E. et al. (2009) 'A homologous genetic basis of the murine cpfl1 mutant and human achromatopsia linked to mutations in the PDE6C gene'. *Proc Natl Acad Sci US A*, 106(46), pp.19581-19586.
- Charney, A. W., Ruderfer, D. M., Stahl, E. A., Moran, J. L., Chambert, K., Belliveau, R. A. et al. (2017) 'Evidence for genetic heterogeneity between clinical subtypes of bipolar disorder'. *Translational Psychiatry*, 7(1), pp. e993-e993.
- Chatterjee, D., Beaulieu, J. M. (2022) 'Inhibition of glycogen synthase kinase 3 by lithium, a mechanism in search of specificity'. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 1028963.
- Chen, D. T., Jiang, X., Akula, N., Shugart, Y. Y., Wendland, J. R., Steele, C. J. M. et al. (2013) 'Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder'. *Molecular Psychiatry*, 18(2), pp.195-205.
- Chen, J. J., Zhou, C. J., Liu, Z., Fu, Y. Y., Zheng, P., Yang, D. Y. et al. (2015) 'Divergent Urinary Metabolic Phenotypes between Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Identified by a Combined GC-MS and NMR Spectroscopic Metabonomic Approach'. *Journal of Proteome Research*, 14(8), pp.3382-3389.
- Chen, R., Yang, Z., Liu, J., Cai, X., Huo, Y., Zhang, Z. et al. (2022) 'Functional genomic analysis delineates regulatory mechanisms of GWAS-identified bipolar disorder risk variants'. *Genome Medicine*, 14(1), 53.
- Chivers, M., Li, N., Pan, F., Wieffer, H., Slowik, R., Leartsakulpanitch, J. (2021) 'The Burden of X-Linked Retinitis Pigmentosa on Patients and Society: A Narrative Literature Review'. *Clinicoecon Outcomes Res.*, 13, pp.565-572.
- Cho, K. R., Oliner, J. D., Simons, J. W., Hedrick, L., Fearon, E. R., Preinsinger, A. C. et al. (1994) 'The DCC gene: structural analysis and mutations in colorectal carcinomas'. *Genomics*, 19(3), pp.525-531.
- Choi, E. H., Daruwalla, A., Suh, S., Leinonen, H., Palczewski, K. (2021) 'Retinoids in the visual cycle: Role of the retinal G protein-coupled receptor'. *Journal of Lipid Research*, 62.
- Cichon, S., Mühleisen, T. W., Degenhardt, F. A., Mattheisen, M., Miró, X., Strohmaier, J. et al. (2011) 'Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder'. *American Journal of Human Genetics*, 88(3), pp.372-381.
- Cideciyan, A. V., Jacobson, S. G., Roman, A. J., Sumaroka, A., Wu, V., Charng, J. et al. (2020) 'Rod function deficit in retained photoreceptors of patients with class B Rhodopsin mutations'. *Scientific Reports*, 10(1), 12552.

- Cipriani, A., Pretty, H., Keith Hawton, M., John Geddes, D. R. (2005) 'Lithium in the Prevention of Suicidal Behavior and All-Cause Mortality in Patients With Mood Disorders: A Systematic Review of Randomized Trials'. *Am J Psychiatry*, 162(10), pp.1805-1819.
- Comai, S., Ochoa-Sanchez, R., Dominguez-Lopez, S., Bambico, F. R., Gobbi, G. (2015) 'Melancholic-like behaviors and circadian neurobiological abnormalities in melatonin MT1 receptor knockout mice'. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(3), pp.1-10.
- Concepcion, F., Chen, J. (2010) 'Q344ter mutation causes mislocalization of rhodopsin molecules that are catalytically active: A mouse model of Q344ter-induced retinal degeneration'. *PLoS ONE*, 5(6), e10904.
- Conio, B., Martino, M., Magioncalda, P., Escelsior, A., Inglese, M., Amore, M. et al. (2020) 'Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review and implications for psychiatric disorders'. *Molecular Psychiatry*, 25(1), pp.82-93.
- Conte, I., Lestingi, M., den Hollander, A., Alfano, G., Ziviello, C., Pugliese, M. et al. (2003) 'Identification and characterisation of the retinitis pigmentosa 1-like1 gene (RP1L1): A novel candidate for retinal degenerations'. *European Journal of Human Genetics*, 11(2), pp.155-162.
- Cote, R. H. (2004) 'Characteristics of Photoreceptor PDE (PDE6): Similarities and differences to PDE5'. *International Journal of Impotence Research*, 16(1), pp.S28-S33.
- Craddock, N., Jones, I. (1999) 'Genetics of bipolar disorder'. *J. Med. Genet*, 36(8), pp.585-594.
- Craddock, N., Jones, L., Jones, I. R., Kirov, G., Green, E. K., Grozeva, D. et al. (2010) 'Strong genetic evidence for a selective influence of GABA A receptors on a component of the bipolar disorder phenotype'. *Molecular Psychiatry*, 15(2), pp.146-153.
- Craddock, N., Sklar, P. (2013) 'Genetics of bipolar disorder'. *The Lancet*, 381(9878), pp.1654-1662.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2013) 'Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs'. *Nature Genetics*, 45(9), pp.984-994.
- Cruce, M., Cruce, R., Tanasescu, D. (1996) 'The molecular mechanism of visual transduction'. *Oftalmologia*, 40 (3), pp.201-209.
- Van Cruchten, S., Vrolyk, V., Perron Lepage, M. F., Baudon, M., Voute, H., Schoofs, S. et al. (2017) 'Pre- and Postnatal Development of the Eye: A Species Comparison'. *Birth Defects Research*, 109(19), pp.1540-1567.
- Dallaspezia, S., Benedetti, F., Scientifici Co Ospedale, I., Raffaele, S. (2009) 'Melatonin, Circadian Rhythms, and the Clock Genes in Bipolar Disorder'. *Current Psychiatry Reports*, 11(6), pp.488-493.

- Daly, S. B., Shah, H., O'Sullivan, J., Anderson, B., Bhaskar, S., Williams, S. et al. (2014) 'Exome sequencing identifies a dominant TNNT3 mutation in a large family with distal arthrogryposis'. *Molecular Syndromology*, 5(5), pp.218-228.
- Davey, C. G., Yücel, M., Allen, N. B. (2008) 'The emergence of depression in adolescence: Development of the prefrontal cortex and the representation of reward'. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(1), pp.1-19.
- Delmaghani, S., El-Amraoui, A. (2022) 'The genetic and phenotypic landscapes of Usher syndrome: from disease mechanisms to a new classification'. *Human Genetics*, 141 (3), pp.709-735.
- den Hollander, A. I., McGee, T. L., Ziviello, C., Banfi, S., Dryja, T. P., Gonzalez-Fernandez, F. et al. (2009) 'A homozygous missense mutation in the IRBP gene (RBP3) associated with autosomal recessive retinitis pigmentosa'. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 50(4), pp.1864-1872.
- Deretic, D., Schmerl, S., Hargrave, P. A., Arendt, A. Hugh McDowell, J. (1998) 'Regulation of sorting and post-Golgi trafficking of rhodopsin by its C-terminal sequence QVS(A)PA'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(18), pp.10620-10625.
- Deretic, D., Williams, A. H., Ransom, N., Morel, V., Hargrave, P. A., Arendt, A. (2005) 'Rhodopsin C terminus, the site of mutations causing retinal disease, regulates trafficking by binding to ADP-ribosylation factor 4 (ARF4)'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(9), pp.3301-3306.
- Dias, M. F., Joo, K., Kemp, J. A., Fialho, S. L., da Silva Cunha, A., Woo, S. J. et al. (2018) 'Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives'. *Progress in Retinal and Eye Research*, 63, pp.107-131.
- Dibbens, L. M., Feng, H. J., Richards, M. C., Harkin, L. A., Hodgson, B. L., Scott, D. et al. (2004) 'GABRD encoding a protein for extra- or peri- synaptic GABAA receptors is susceptibility locus for generalized epilepsies'. *Human Molecular Genetics*, 13(13), pp.1315-1319.
- Dibbens, L. M., Heron, S. E., Mulley, J. C. (2007) 'A polygenic heterogeneity model for common epilepsies with complex genetics'. *Genes, Brain and Behavior*, 6(7), pp.593-597.
- Dikshit, M., Agarwal, R. (2001) 'Mutation analysis of codons 345 and 347 of rhodopsin gene in Indian retinitis pigmentosa patients'. *Journal of Genetics*, 80, pp.111-116.
- Doorenweerd, N., Mahfouz, A., Van Putten, M., Kaliyaperumal, R., T'Hoen, P. A. C., Hendriksen, J. G. M. et al. (2017) 'Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy'. *Scientific Reports*, 7(1), pp.1-12.
- Dorph-Petersen, K. A., Caric, D., Saghafi, R., Zhang, W., Sampson, A. R. et al. (2009) 'Volume and neuron number of the lateral geniculate nucleus in schizophrenia and mood disorders'. *Acta neuropathologica*, 117(4), pp.369-384.

- Dryja, T. P., Hahn, L. B., Cowley, G. S., McGee, T. L., Berson, E. L. (1991) 'Mutation spectrum of the rhodopsin gene among patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(20), pp.9370-9374.
- Dryja, T. P., McGee, T. L., Hahn, L. B., Cowley, G. S., Olsson, J. E., Reichel, Elias. et al. (1990) 'Mutations within the Rhodopsin Gene in Patients with Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa'. *The New England Journal of Medicine*, 323(19), pp.1302-1307.
- Dryja, T. P., McGee, T. L., Reichel, E., Hahn, L. B., Cowley, G. S., Yandell, D. W. et al. (1990) 'A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa'. *Nature*, 343(6256), pp.364-366.
- Duncan, J. L., Pierce, E. A., Laster, A. M., Daiger, S. P., Birch, D. G., Ash, J. D. et al. (2018) 'Inherited retinal degenerations: Current landscape and knowledge gaps'. *Translational Vision Science and Technology*, 7(4), pp.6-16.
- Eckart, N., Song, Q., Yang, R., Wang, R., Zhu, H., McCallion, A. S. (2016) 'Functional characterization of schizophrenia-associated variation in CACNA1C'. *PLoS one*, 11(6), pp.1-18.
- Edvardsen, J., Torgersen, S., Røysamb, E., Lygren, S., Skre, I., Onstad, S. et al. (2008) 'Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity?'. *Journal of Affective Disorders*, 106(3), pp.229-240.
- Eising, E., Carrion-Castillo, A., VINO, A., Strand, E. A., Jakielski, K. J., Scerri, T. S. et al. (2019) 'A set of regulatory genes co-expressed in embryonic human brain is implicated in disrupted speech development'. *Molecular Psychiatry*, 24(7), pp.1065-1078.
- Emamghoreishi, M., Li, P. P., Schlichter, L., Parikh, S. V., Cooke, R. Warsh, J. J. (2000) 'Associated disturbances in calcium homeostasis and G protein-mediated cAMP signaling in bipolar I disorder'. *Biological psychiatry*, 48(7), 665-673.
- Ergun, M. A., Citirik, M., Bilgili, G., Ergun, S. G., Polat, G. (2018) 'A novel RP1 mutation demonstrated in a Turkish family with autosomal recessive retinitis pigmentosa'. *Gene Reports*, 11, pp.1-5.
- Etain, B., Dumaine, A., Bellivier, F., Pagan, C., Francelle, L., Goubran-botros, H. et al. (2012) 'Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder'. *Human molecular genetics*, 21(18), 4030-4037.
- Fain, G. L., Lisman, J. E. (1993) 'Photoreceptor degeneration in vitamin A deprivation and retinitis pigmentosa: The equivalent light hypothesis'. *Experimental Eye Research*, 57(3), pp.335-340.
- Farber, D. B., Lolley, R. N. (1974) 'Cyclic Guanosine Monophosphate: Elevation in Degenerating Photoreceptor Cells of the C3H Mouse Retina'. *Science*, 186(4162), pp.449-451.
- Ferrari, S., Di Iorio, E., Barbaro, V., Ponzin, D., Sorrentino, F. S., Parmeggiani, F. (2011) 'Retinitis Pigmentosa: Genes and Disease Mechanisms'. *Current Genomics*, 12(4), pp.238-249.

- Ferreira, M. A., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L. et al. (2008) 'Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder'. *Nature Genetics*, 40(9), pp.1056-1058.
- Fiedorowicz, J. G., Endicott, J., Leon, A. C., Solomon, D. A., Keller, M. B., Coryell, W. H. (2011) 'Subthreshold Hypomanic Symptoms in Progression From Unipolar Major Depression to Bipolar Disorder'. *The American Journal of Psychiatry*, pp.168(1), 40-48.
- Firth, S. I., Morgan, I. G., Boelen, M. K., Morgans, C. W. (2001) 'Localization of voltage-sensitive L-type calcium channels in the chicken retina'. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 29(3), pp.183-187.
- Fisk, A. S., Tam, S. K. E., Brown, L. A., Vyazovskiy, V. V., Bannerman, D. M., Peirson, S. N. (2018) 'Light and cognition: Roles for circadian rhythms, sleep, and arousal'. *Frontiers in Neurology*, 9(56).
- Flores, C. (2011) 'Role of netrin-1 in the organization and function of the mesocorticolimbic dopamine system'. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 36(5), 296-310.
- Fox, D. A., Poblentz, A. T., He, L. (1999) 'Calcium Overload Triggers Rod Photoreceptor Apoptotic Cell Death in Chemical-Induced and Inherited Retinal Degenerations'. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 893(1), pp.282-285.
- Franco, R. (2009) 'G-protein-coupled receptor heteromers or how neurons can display differently flavoured patterns in response to the same neurotransmitter'. *British Journal of Pharmacology*, 158(1), pp.23-31.
- Gagné, A. M., Moreau, I., St-Amour, I., Marquet, P., Maziade, M. (2020) 'Retinal function anomalies in young offspring at genetic risk of schizophrenia and mood disorder: The meaning for the illness pathophysiology'. *Schizophrenia Research*, 219, pp.19-24.
- Gal, A., Artlich, A., Ludwig, M., Niemeyer, G., Olek, K., Schwinger, E. et al. (1991) 'Pro-347-Arg mutation of the rhodopsin gene in autosomal dominant retinitis pigmentosa'. *Genomics*, 11(2), pp.468-470.
- Gao, J., Cheon, K., Nusinowitz, S., Liu, Q., Bei, D., Atkins, K. et al. (2002) 'Progressive photoreceptor degeneration, outer segment dysplasia, and rhodopsin mislocalization in mice with targeted disruption of the retinitis pigmentosa-1 (Rp1) gene'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(8), 5698-5703.
- Garcia-Ayuso, D., Di Pierdomenico, J., Agudo-Barriuso, M., Vidal-Sanz, M., Villegas-Pérez, M. (2018) 'Retinal remodeling following photoreceptor degeneration causes retinal ganglion cell death'. *Neural Regeneration Research*, 13(11)3 pp.1885-1886.
- Gehring, W., Seimiya, M. (2010) 'Eye evolution and the origin of Darwin's eye prototype'. *Italian Journal of Zoology*, 77(2), pp.124-136.
- Georgiou, M., Fujinami, K., Michaelides, M. (2021) 'Inherited retinal diseases: Therapeutics, clinical trials and end points-A review'. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 49(3), pp.270-288.

- Geretti, E., Shimizu, A., Klagsbrun, M. (2008) 'Neuropilin structure governs VEGF and semaphorin binding and regulates angiogenesis'. *Angiogenesis*, 11, pp.31-39.
- Goes, F. S., Pirooznia, M., Parla, J. S., Kramer, M., Ghiban, E., Mavruk, S. et al. (2016) 'Exome sequencing of familial bipolar disorder'. *JAMA Psychiatry*, 73(6), pp.590-597.
- Goldberg, N. R., Greenberg, J. P., Laud, K., Tsang, S., Freund, K. B. (2013) 'Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders'. *Retina*, 33(9), pp.1871-1876.
- Gombosh, M., Yogev, Y., Hadar, N., Proskorovski-Ohayon, R., Aharoni, S., Gradstein, L. et al. (2023) "De-novo 'germline second hit' loss-of-heterozygosity RBP3 deletion mutation causing recessive high myopia", *Clinical Genetics*, 104(5), pp.571-576.
- Gong, L., Liu, M., Jen, J., Yeh, E. T. H. (2000) 'GNB1L, a gene deleted in the critical region for DiGeorge syndrome on 22q11, encodes a G-protein L-subunit-like polypeptide'. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1494(1-2), pp.185-188.
- Gonzalez-Fernandez, F. (2003) 'Interphotoreceptor retinoid-binding protein- An old gene for new eyes'. *Vision Research*, 43(28), pp. 3021-3036.
- Gordovez, F. J. A., McMahon, F. J. (2020) 'The genetics of bipolar disorder', *Molecular Psychiatry*, 25(3), pp.544-559.
- Granadillo, J. L., Stegmann, A. P. A., Guo, H., Xia, K., Angle, B., Bontempo, K., et al. (2020) 'Pathogenic variants in TNRC6B cause a genetic disorder characterised by developmental delay/intellectual disability and a spectrum of neurobehavioural phenotypes including autism and ADHD'. *Journal of Medical Genetics*, 57(10), pp.717-724.
- Grant, A., Fathalli, F., Rouleau, G., Joobar, R., Flores, C. (2012) 'Association between schizophrenia and genetic variation in DCC: A case-control study'. *Schizophrenia Research*, 137(1-3), pp.26-31.
- Green, E. K., Elvidge, G. P., Owen, M. J., Craddock, N. (2003) 'Mutational analysis of two positional candidate susceptibility genes for bipolar disorder on chromosome 12q23-q24'. *Psychiatric Genetics*, 13(2), pp.97-101.
- Green, E. K., Grozeva, D., Moskvina, V., Hamshere, M. L., Jones, I. R., Jones, L. et al. (2010) 'Variation at the GABAA receptor gene, rho 1 (GABRR1) associated with susceptibility to bipolar schizoaffective disorder'. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(7), pp.1347-1349.
- Grøndahl, J., Riise, R., Heiberg, A., Leren, T., Christoffersen, T., Bragadottir, R. (2007) 'Autosomal dominant retinitis pigmentosa in Norway: A 20-year clinical follow-up study with molecular genetic analysis. Two novel rhodopsin mutations: 1003delG and I179F'. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 85(3), pp.287-297.
- Guan, W., Steffen, B. T., Lemaitre, R. N., Wu, J. H. Y., Tanaka, T., Manichaikul, A. et al. (2014) 'Genome-Wide association study of plasma N6 polyunsaturated fatty acids within the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology consortium'. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 7(3), pp.321-331.

- Guillonnet, X., Piriev, N. I., Danciger, M., Kozak, C. A., Cideciyan, A. V., Jacobson, S. G. et al. (1999) 'A Nonsense Mutation in a Novel Gene Is Associated With Retinitis Pigmentosa in a Family Linked to the RP1 Locus'. *Human Molecular Genetics*, 8(8), pp.1541-1546.
- Gurdasani, D., Barroso, I., Zeggini, E., Sandhu, M. S. (2019) 'Genomics of disease risk in globally diverse populations'. *Nature Reviews Genetics*, 20(9), pp.520-535.
- Hamel, C. (2006) 'Retinitis pigmentosa'. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1, pp.1-12.
- Harman, J. L., Sayers, J., Chapman, C., Pellet-Many, C. (2020) 'Emerging roles for neuropilin-2 in cardiovascular disease'. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), pp.1-18.
- Harrison, P. J., Hall, N., Mould, A., Al-Juffali, N. Tunbridge, E. M. (2021) 'Cellular calcium in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis'. *Molecular Psychiatry*, 26(8), pp.4106-4116.
- Harrison, P. J., Husain, S. M., Lee, H., Los Angeles, A., De Colbourne, L. et al. (2022) 'CACNA1C (CaV1.2) and other L-type calcium channels in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: Advances from functional genomics and pharmacoepidemiology'. *Neuropharmacology*, 220, pp.1-7.
- Hartong, D. T., Berson, E. L., Dryja, T. P. (2006) 'Retinitis pigmentosa'. *Lancet*, 368(9549), pp.1795-1809.
- Harvey, A. G. (2009) 'The Adverse Consequences of Sleep Disturbance in Pediatric Bipolar Disorder: Implications for Intervention'. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18(2), pp.321-338.
- Hashimoto, K., Sawa, A., Iyo, M. (2007) 'Increased Levels of Glutamate in Brains from Patients with Mood Disorders'. *Biological Psychiatry*, 62(11), pp.1310-1316.
- Hassanpoor, N., Ebrahimiadib, N., Hajizade, F. (2023) 'Hereditary Disease'. In *Atlas of Ocular Optical Coherence Tomograph*, 2rd edn. Springer International Publishing, pp. 365-415.
- Hattar, S., Liao, H. W., Takao, M., Berson, D. M., Yau, K. W. (2002) 'Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity'. *Science*, 295(5557), pp.1065-1070.
- Haybaeck, J., Postruznik, M., Miller, C. L., Dulay, J. R., Llenos, I. C., Weis, S. (2015) 'Increased expression of retinoic acid-induced gene 1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression'. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, pp. 279–289.
- Hébert, M., Gagné, A. M., Paradis, M. E., Jomphe, V., Roy, M. A., Mérette, C. et al. (2010) 'Retinal Response to Light in Young Nonaffected Offspring at High Genetic Risk of Neuropsychiatric Brain Disorders'. *Biological Psychiatry*, 67(3), pp.270-274.

- Hedgepeth, C. M., Conrad, L. J., Zhang, J., Huang, H.-C., Lee, V. M. Y., Klein, P. S. (1997) 'Activation of the Wnt Signaling Pathway: A Molecular Mechanism for Lithium Action'. *Developmental biology*, 185(1), pp.82-91.
- Henriksen, T. E., Skrede, S., Fasmer, O. B., Schoeyen, H., Leskauskaite, I., Bjørke-Bertheussen, J. et al. (2016) 'Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: A randomized placebo-controlled trial'. *Bipolar Disorders*, 18(3), pp.221-232.
- Héon, E., Westall, C., Carmi, R., Elbedour, K., Panton, C., MacKeen, L. et al. (2005) 'Ocular phenotypes of three genetic variants of Bardet-Biedl syndrome'. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 132(3), pp.283-287.
- Herken, H., Ceylan, E. (2005) 'Genetik'. Çetin, M., Ceylan, M. E. (Editörler) *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 1. Cilt : Şizofreni*. 4 rd edn. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş., pp.319-353.
- Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C. R. K. et al. (2018) 'Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group'. *Molecular Psychiatry*, 23(4), pp. 932-942.
- Hintzsche, J. D., Robinson, W. A., Tan, A. C. (2016) 'A survey of computational tools to analyze and interpret whole exome sequencing data'. *International Journal of Genomics*, 2016(1), pp.1-16.
- Hood, D. C., Lazow, M. A., Locke, K. G., Greenstein, V. C., Birch, D. G. (2011) 'The Transition Zone between Healthy and Diseased Retina in Patients with Retinitis Pigmentosa'. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(1), pp.101-108.
- Hosseinpour, M., Mashayekhi, F., Bidabadi, E., Salehi, Z. (2017) 'Neuropilin-2 rs849563 gene variations and susceptibility to autism in Iranian population: A case-control study'. *Metabolic Brain Disease*, 32(5), pp.1471-1474.
- Hou, L., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N. et al. (2016) 'Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: A genome-wide association study'. *The Lancet*, 387(10023), pp.1085-1093.
- Hsu, T. W., Bai, Y. M., Tsai, S. J., Chen, T. J., Liang, C. S., Chen, M. H. (2022) 'Risk of retinal disease in patients with bipolar disorder: A nationwide cohort study'. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 76(4), pp.106-113.
- Hsu, T.W., Bai, Y.M., Tsai, S.J., Chen, T.J., Liang, C.S., Chen, H. (2022) 'Risk of retinal disease in patients with bipolar disorder: A nationwide cohort study'. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 76(4), 106-113.
- Huckfeldt, R. M., Bennett, J. (2014) 'Promising first steps in gene therapy for choroideremia'. *Human Gene Therapy*, 25(2), pp.96-97.
- Husson, T., Duboc, J. B., Quenez, O., Charbonnier, C., Rotharmel, M., Cuenca, M. et al. (2018) 'Identification of potential genetic risk factors for bipolar disorder by whole-exome sequencing'. *Translational Psychiatry*, 8(1):268, pp.1-7.

Güldeste Yılmaz, İ. V. (2022). *Şizofreni Hastalarında Retina Değişikliklerinin İncelenmesi ve Bilişsel Belirtiler ile İlişkisinin Araştırılması*. Tıpta uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.

Ikeda, Masashi, Saito, T., Kondo, K., Iwata, N. (2018) ‘Genome-wide association studies of bipolar disorder: A systematic review of recent findings and their clinical implications’. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(2), pp.52-63.

Ikeda, M., Takahashi, A., Kamatani, Y., Okahisa, Y., Kunugi, H., Mori, N. et al. (2017) “A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder”, *Molecular psychiatry*, 23(3), pp. 639-647.

Imani, S., Ijaz, I., Shasaltaneh, M. D., Fu, S., Cheng, J., Fu, J. (2018) ‘Molecular genetics characterization and homology modeling of the CHM gene mutation: A study on its association with choroideremia’. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 775, pp.39-50.

Ingram, N. T., Sampath, A. P., Fain, G. L. (2016) ‘Why are rods more sensitive than cones?’. *Journal of Physiology*, 594(19), pp.5415-5426.

Ishikawa, M., Sawada, Y., Yoshitomi, T. (2015) ‘Structure and function of the interphotoreceptor matrix surrounding retinal photoreceptor cells’. *Experimental Eye Research*, 133, pp.3-18.

Jahshan, C., Wolf, M., Karbi, Y., Shamir, E., Rassovsky, Y. (2017) ‘Probing the magnocellular and parvocellular visual pathways in facial emotion perception in schizophrenia’. *Psychiatry Research*, 253, pp.38-42.

Jamain, S., Cichon, S., Etain, B., Mühleisen, T. W., Georgi, A., Zidane, N. et al. (2014) ‘Common and rare variant analysis in early-onset bipolar disorder vulnerability’. *PLoS one*, 9(8).

Jiang, T., Chang, Q., Cai, J., Fan, J., Zhang, X., Xu, G. (2016) ‘Protective Effects of Melatonin on Retinal Inflammation and Oxidative Stress in Experimental Diabetic Retinopathy’. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016(1), pp.1-13.

Jiang, Y., Zhang, H. (2011) ‘Propensity score-based nonparametric test revealing genetic variants underlying bipolar disorder’. *Genetic Epidemiology*, 35(2), pp.125-132.

Jockers, R., Maurice, P., Boutin, J. A., Delagrange, P. (2008) ‘Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: What’s new?’. *British Journal of Pharmacology*, 154(6), pp.1182-1195.

Joe, P., Ahmad, M., Riley, G., Weissman, J., Smith, R. T., Malaspina, D. (2018) ‘A pilot study assessing retinal pathology in psychosis using optical coherence tomography: Choroidal and macular thickness’. *Psychiatry Research*, 263, pp.158-161.

Jordens, I., Fernandez-Borja, M., Marsman, M., Dusseljee, S., Janssen, L., Calafat, J., et al. (2001) “The Rab7 effector protein RILP controls lysosomal transport by inducing the recruitment of dynein-dynactin motors”, *Current Biology*, 11(21), pp.1680-1685.

- Juan-Mateu, J., Rodríguez, M. J., Nascimento, A., Jiménez-Mallebrera, C., González-Quereda, L., Rivas, E. et al. (2012) 'Prognostic value of X-chromosome inactivation in symptomatic female carriers of dystrophinopathy'. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7, pp.1-13.
- Juusola, M., French, A. S., Jusitalo, R. O., Weckström, M. (1996) 'Information processing by graded-potential transmission through tonically active synapses'. *Trends in neurosciences*, 19(7), pp.292-297.
- Kalenderoglu, A., Sevgi-Karadag, A., Celik, M., Egilmez, O. B., Han-Almis, B., Ozen, M. E. (2016) 'Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder?'. *Comprehensive Psychiatry*, 67, pp.66-72.
- Karczewski, K. J., Francioli, L. C., Tiao, G., Cummings, B. B., Alföldi, J., Wang, Q., Collins, R. L., Laricchia, K. M. et al. (2020) 'The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans'. *Nature*, 581(7809), pp.434-443.
- Kastner, S., Thiemann, I. J., Dekomien, G., Petrasch-Parwez, E., Schreiber, S., Akkad, D. A., et al. (2015) 'Exome sequencing reveals AGBL5 as novel candidate gene and additional variants for retinitis pigmentosa in five Turkish families', *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 56(13), pp.8045-8053.
- Kasyanov, E. D., Merkulova, T. V., Kibitov, A. O., Mazo, G. E. (2020) 'Genetics of Bipolar Spectrum Disorders: Focus on Family Studies Using Whole Exome Sequencing'. *Russian Journal of Genetics*, 56(7), pp.786-801.
- Kato, T. (2015) "Whole genome/exome sequencing in mood and psychotic disorders", *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 69(2), pp.65-76.
- Kaushik, V., Gessa, L., Kumar, N., Fernandes, H. (2023) 'Towards a New Biomarker for Diabetic Retinopathy: Exploring RBP3 Structure and Retinoids Binding for Functional Imaging of Eyes In Vivo', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), pp.1-18.
- Kawamura, S., Tachibanaki, S. (2022) 'Molecular bases of rod and cone differences'. *Progress in Retinal and Eye Research*, 90, pp.1-24.
- Keats, B. J. B., Corey, D. P. (1999) 'The Usher Syndromes'. *American journal of medical genetics*, 89(3), pp.158-166.
- Kellner, U., Kellner, S., Weber, B. H. F., Fiebig, B., Weinitz, S., Ruether, K. (2009) 'Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence visualize different retinal pigment epithelial alterations in patients with retinitis pigmentosa'. *Eye*, 23(6), pp.1349-1359.
- Khalil, M. A., Saleh, A. A., Gohar, S. M., Khalil, D. H., Said, M. (2017) 'Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder'. *Journal of Affective Disorders*, 218, pp.115-122.
- Khaliq, S., Abid, A., Ismail, M., Hameed, A., Mohyuddin, A., Lall, P. et al. (2005) 'Novel association of RP1 gene mutations with autosomal recessive retinitis pigmentosa'. *J Med Genet*, 42(5), pp.436-438.

- Khan, K. N., Islam, F., Moore, A. T., et al. (2016) 'Clinical and Genetic Features of Choroideremia in Childhood'. *Ophthalmology*, 123(10), pp.2158-2165.
- Khan, M. Z., He, L. (2017) 'Neuro-psychopharmacological perspective of Orphan receptors of Rhodopsin (class A) family of G protein-coupled receptors'. *Psychopharmacology*, 234, pp.1181-1207.
- Khan, M. Zahid He, L., Zhuang, X. (2016) 'The emerging role of GPR50 receptor in brain'. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 78, pp.121-128.
- Khurana, A. K. (2019) *Disease of Eye and Ocular Adnexa, Comprehensive Ophthalmology*. 7th ed. New Delhi, London: Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Kiely, C., Douglas, K. A., Douglas, V. P., Miller, J. B., Lizano, P. (2024) 'Overlap between ophthalmology and psychiatry – A narrative review focused on congenital and inherited conditions'. *Psychiatry Research*, 331, pp.1-15.
- Kieseppä, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., Lönngqvist, J. (2004) 'High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins'. *American Journal of Psychiatry*, 161(10), pp.1814-1821.
- Kiser, P. D., Golczak, M., Palczewski, K. (2014) 'Chemistry of the retinoid (visual) cycle'. *Chemical Reviews*, 114(1), pp.194-232.
- Kjellström, U., Veiga-Crespo, P., Andréasson, S., Ekström, P. (2016) 'Increased plasma cGMP in a family with autosomal recessive retinitis pigmentosa due to homozygous mutations in the PDE6A gene'. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 57(14), pp.6048-6057.
- Klaas, J. E., Siedlecki, J., Steel, D. H., Laidlaw, D. A. H., Priglinger, S. (2022) 'How should we report the foveal status in eyes with 'macula-off' retinal detachment?'. *Eye*, 37(2), pp.228-234.
- Klein, P. S., Meltont, D. A. (1996) 'A molecular mechanism for the effect of lithium on development'. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93(16), pp.8455-8459.
- Knight, J. L., Barker, M. S., Edwards, T. J., Barnby, J. M., Richards, L. J., Robinson, G. A. (2023) 'Mirror movements and callosal dysgenesis in a family with a DCC mutation: Neuropsychological and neuroimaging outcomes'. *Cortex*, 161, pp.38-50.
- Ko, G. Y. P. (2020) 'Circadian regulation in the retina: From molecules to network'. *European Journal of Neuroscience*, 51(1), pp.194-216.
- Kocaaga, A., Aköz, İ. Ö., Demir, N. U., Paksoy, B. (2023) 'Identification of novel variants in retinitis pigmentosa genes by whole-exome sequencing'. *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 69(5):e20221073, pp.1-5.
- Kolomiets, B., Dubus, E., Simonutti, M., Rosolen, S., Sahel, J. A., Picaud, S. (2010) 'Late histological and functional changes in the P23H rat retina after photoreceptor loss'. *Neurobiology of Disease*, 38(1), pp.47-58.
- Kooragayala, K., Gotoh, N., Cogliati, T., Nellissery, J., Kaden, T. R., French, S. et al. (2015) 'Quantification of oxygen consumption in retina ex vivo demonstrates limited

reserve capacity of photoreceptor mitochondria'. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 56(13), pp.8428-8436.

Kosower, E. M. (1988) 'Assignment of groups responsible for the 'opsin shift' and light absorptions of rhodopsin and red, green, and blue iodopsins (cone pigments)'. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85(4), pp.1076-1080.

Krauss, E., Macher, J., Capasso, J., Bernhardt, B., Ali-KhanCatts, Z. et al. (2022) 'Experiences of genetic testing among individuals with retinitis pigmentosa'. *Ophthalmic Genetics*, 43(5), pp.633-640.

Ksantini, M., Sénéchal, A., Bocquet, B., Meunier, I., Brabet, P., Hamel, C. P. (2010) 'Screening genes of the visual cycle RGR, RBP1 and RBP3 identifies rare sequence variations'. *Ophthalmic Genetics*, 31(4), pp.200-204.

Kurata, K., Hosono, K., Hayashi, T., Mizobuchi, K., Katagiri, S., Miyamichi, D., et al. (2019) "X-linked retinitis pigmentosa in Japan: Clinical and genetic findings in male patients and female carriers", *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1518, pp.1-16.

Kuznetsova, L. I. (1972) 'Frequency and phenotypic manifestations of schizophrenia in the parents of patients with phenylketonuria'. *Soviet genetics*, 8(4), pp.554-555.

Lapierre-Landry, M., Carroll, J., Skala, M. C. (2018) "Imaging retinal melanin: A review of current technologies", *Journal of Biological Engineering*, 12(1),29, pp.1-13.

Lauf, P. K., Chimote, A. A., Adragna, N. C. (2008) 'Lithium fluxes indicate presence of Na-Cl cotransport (NCC) in human lens epithelial cells'. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 21(5-6), pp.335-346.

Lax, P., Otalora, B. B., Esquivá, G., Rol, M. D. L. Á., Madrid, J. A. et al. (2011) 'Circadian dysfunction in P23H rhodopsin transgenic rats: Effects of exogenous melatonin'. *Journal of Pineal Research*, 50(2), pp.183-191.

Leach, E., Morris, E., White, H. J., Inglis, A., Lehman, A., Austin, J. (2016) 'How do Physicians Decide to Refer Their Patients for Psychiatric Genetic Counseling? A Qualitative Study of Physicians' Practice'. *Journal of Genetic Counseling*, 25(6), pp.1235-1242.

Le-Niculescu, H., Patel, S. D., Bhat, M., Kuczenski, R., Faraone, S. V., Tsuang, M. T. et al. (2009) 'Convergent functional genomics of genome-wide association data for bipolar disorder: Comprehensive identification of candidate genes, pathways and mechanisms'. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150(2), pp.155-181.

Lenzen, K. P., Heils, A., Lorenz, S., Hempelmann, A., Sander, T. (2005) 'Association analysis of the Arg220His variation of the human gene encoding the GABA δ subunit with idiopathic generalized epilepsy'. *Epilepsy Research*, 65(1-2), pp.53-57.

Leussis, M. P., Berry-Scott, E. M., Saito, M., Jhuang, H., De Haan, G., Alkan, O. et al. (2013) 'The ANK3 Bipolar Disorder Gene Regulates Psychiatric-Related Behaviors That Are Modulated by Lithium and Stress', *Biol. Psychiatry*, 73(7), pp.683-690.

- Levoye, A., Dam, J., Ayoub, M. A., Guillaume, J. L., Couturier, C., Delagrangé, P. et al. (2006) 'The orphan GPR50 receptor specifically inhibits MT1 melatonin receptor function through heterodimerization'. *The EMBO Journal*, 25(13), pp.3012-3023.
- Li, H. J., Qu, N., Hui, L., Cai, X., Zhang, C. Y., Zhong, B. L. et al. (2020) "Further confirmation of netrin 1 receptor (DCC) as a depression risk gene via integrations of multi-omics data", *Translational Psychiatry*, 10(1), 98, pp.1-15.
- Li, Q. S., Morrison, R. L., Turecki, G., Drevets, W. C. (2022) "Meta-analysis of epigenome-wide association studies of major depressive disorder", *Scientific Reports*, 12(1), 18361, pp.1-11.
- Li, S., Yang, Z., Hu, J., Gordon, W. C., Bazan, N. G., Haas, A. L. et al. (2013) "Secretory defect and cytotoxicity: the potential disease mechanisms for the retinitis pigmentosa (RP)-associated interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP)", *Journal of Biological Chemistry*, 288(16), pp.11395-11406.
- Li, T., Snyder, W. K., Olsson, J. E., Dryja, T. P. (1996) 'Transgenic mice carrying the dominant rhodopsin mutation P347S: Evidence for defective vectorial transport of rhodopsin to the outer segments'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), pp.14176-14181.
- Li, Y., Lapina, N., Weinzierl, N., Bonde, L., Boedtker, E., Schubert, R. et al. (2018) 'A novel method to isolate retinal and brain microvessels from individual rats: Microscopic and molecular biological characterization and application in hyperglycemic animals'. *Vascular Pharmacology*, 110, pp.24-30.
- Li, Y., Zhao, Q., Wang, T., Liu, J., Li, J., Li, T. et al. (2011) "Association study between GNB1L and three major mental disorders in Chinese Han populations", *Psychiatry Research*, 187(3), pp.457-459.
- Liao, P., Wah Soong, T. (2010) 'Ca V 1.2 channelopathies: from arrhythmias to autism, bipolar disorder, and immunodeficiency'. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 460, pp.353-359.
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F. et al. (2009) 'Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study'. *The Lancet*, 373(9659), pp.234-239.
- Liou, G. I., Fei, Y., Peachey, N. S., Matragoon, S., Wei, S., Blanner, W. S. et al. (1998) 'Early Onset Photoreceptor Abnormalities Induced by Targeted Disruption of the Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein Gene'. *The Journal of Neuroscience*, 18(12), pp.4511-4520.
- Liou, G. I., Ma, D.P., Yangg, Y. W., Gengs, L., Zhus, C., et al. (1989) 'Human Interstitial Retinoid-binding Protein: Gene structure and primary structure'. *Journal of biological chemistry*, 264(14), pp.8200-8206.
- Lisman, J., Fain, G. (1995) 'Support for the equivalent light hypothesis for RP'. *Nature Medicine*, 126(58), pp.1254-1255.

- Liu, C., Fukuhara, C., Wessel, J. H., Iuvone, P. M., Tosini, G. (2004) 'Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection'. *Cell and Tissue Research*, 315(2), pp.197-201.
- Liu, W., Guo, R., Hao, H., Ji, J. (2021) 'Identification of a novel RHO heterozygous nonsense mutation in a Chinese family with autosomal dominant retinitis pigmentosa'. *BMC Ophthalmol*, 21:360, pp.1-6.
- Liu, Y., Blackwood, D. H., Caesar, S., De Geus, E. J. C., Farmer, A., Ferreira, M. A. R. et al. (2011) 'Meta-analysis of genome-wide association data of bipolar disorder and major depressive disorder'. *Molecular Psychiatry*, 16(1), pp.2-4.
- London, A., Benhar, I., Schwartz, M. (2013) 'The retina as a window to the brain - From eye research to CNS disorders'. *Nature Reviews Neurology*, 9(1), pp.44-53.
- Lou, H. (1994) 'Dopamine precursors and brain function in phenylalanine hydroxylase deficiency'. *Acta Paediatrica*, 83, pp.86-88.
- Lucas, R. J., Lall, G. S., Allen, A. E., Brown, T. M. (2012) 'How rod, cone, and melanopsin photoreceptors come together to enlighten the mammalian circadian clock'. *Progress in Brain Research*, 199, pp.1-18.
- Luo, H., Xiao, X., Li, S., Sun, W., Yi, Z., Wang, P. et al. (2021) 'Spectrum-frequency and genotype-phenotype analysis of rhodopsin variants'. *Experimental Eye Research*, 203, 108405.
- Ma, D. J., Lee, H. S., Kim, K., Choi, S., Jang, I., Cho, S. H. et al. (2021) 'Whole-exome sequencing in 168 Korean patients with inherited retinal degeneration'. *BMC Medical Genomics*, 14(1), pp.1-12.
- Macgregor, S., Visscher, P. M., Knott, S. A., Thomson, P., Porteous, D. J., Millar, J. K. et al. (2004) 'A genome scan and follow-up study identify a bipolar disorder susceptibility locus on chromosome 1q42'. *Molecular Psychiatry*, 9(12), pp. 1083-1090.
- MacLaren, R. E., Groppe, M., Barnard, A. R., Cottriall, C. L., Tolmachova, T., Seymour, L. et al. (2014) 'Retinal gene therapy in patients with choroideremia: Initial findings from a phase 1/2 clinical trial'. *The Lancet*, 383(9923), pp.1129-1137.
- Maden, C. H., Gomes, J., Schwarz, Q., Davidson, K., Tinker, A., Ruhrberg, C. (2012) 'NRP1 and NRP2 cooperate to regulate gangliogenesis, axon guidance and target innervation in the sympathetic nervous system'. *Developmental Biology*, 369(2), pp.277-285.
- Madison, R. D., Zomorodi, A., Robinson, G. A. (2000) 'Netrin-1 and peripheral nerve regeneration in the adult rat'. *Experimental Neurology*, 161(2), pp.563-570.
- Magioncalda, P., Martino, M. (2022) 'A unified model of the pathophysiology of bipolar disorder'. *Molecular Psychiatry*, 27(1), pp.202-211.
- Magioncalda, P., Martino, M., Tardito, S., Sterlini, B., Conio, B., Marozzi, V. et al. (2018) 'White matter microstructure alterations correlate with terminally differentiated CD8+ effector T cell depletion in the peripheral blood in mania: Combined DTI and

immunological investigation in the different phases of bipolar disorder'. *Brain, Behavior, and Immunity*, 73, pp.192-204.

Kates MM, Beal CJ. (2021) 'Nystagmus'. *JAMA*, 325(8), 798.

Malkoç, İ. (2006) 'Göz Küresinin Tabakaları: Anatomik ve Histolojik Bir Derleme'. *The Eurasian Journal of Medicine*, 38, pp.124-129.

Mandal, A. (2023). 'What is Retinitis pigmentosa? News-Medical'. <https://www.news-medical.net/health/What-is-Retinitis-Pigmentosa.aspx> (12.02.2024)

Markand, S., Baskin, N. L., Chakraborty, R., Landis, E., Wetzstein, S. A., Donaldson, K. J. et al. (2016) 'IRBP deficiency permits precocious ocular development and myopia'. *Molecular Vision*, 12, 1291.

Martino, M., Magioncalda, P., Conio, B., Capobianco, L., Russo, D., Adavastro, G. et al. (2020) 'Abnormal Functional Relationship of Sensorimotor Network with Neurotransmitter-Related Nuclei via Subcortical-Cortical Loops in Manic and Depressive Phases of Bipolar Disorder'. *Schizophrenia Bulletin*, 46(1), pp.163-174.

Martino, M., Magioncalda, P., Huang, Z., Conio, B., Piaggio, N., Duncan, N. W. et al. (2016) 'Contrasting variability patterns in the default mode and sensorimotor networks balance in bipolar depression and mania'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(17), pp.4824-4829.

Martino, M., Magioncalda, P., El Mendili, M. M., Droby, A., Paduri, S., Schiavi, S. et al. (2021) 'Depression is associated with disconnection of neurotransmitter-related nuclei in multiple sclerosis'. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(7), pp.1102-1111.

Maruani, J., Geoffroy, P. A. (2022) 'Multi-Level Processes and Retina–Brain Pathways of Photic Regulation of Mood'. *Journal of Clinical Medicine*, 11(2), 448.

Matsuo, M., Awano, H., Matsumoto, M., Nagai, M., Kawaguchi, T., Zhang, Z. et al. (2017) 'Dystrophin dp116: A yet to be investigated product of the duchenne muscular dystrophy gene' *Genes*, 8(10), 251, pp.2-11.

McCullumsmith, R. E., Kristiansen, L. V., Beneyto, M., Scarr, E., Dean, B., Meador-Woodruff, J. H. (2007) 'Decreased NR1, NR2A, and SAP102 transcript expression in the hippocampus in bipolar disorder'. *Brain Research*, 1127(1), pp.108-118.

McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., et al. (2020) 'Bipolar disorders'. *The Lancet*, 396(10265), pp.1841-1856.

Mechawar, N., Savitz, J. (2016) 'Neuropathology of mood disorders: do we see the stigmata of inflammation?'. *Translational Psychiatry*. 6(11), pp.e946-e946.

Mehraban, A., Samimi, S. M., Entezari, M., Seifi, M. H., Nazari, M., Yaseri, M. (2016) 'Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder'. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 254(2), pp.365-371.

Mehta, A., Prabhakar, M., Kumar, P., Deshmukh, R., Sharma, P. L. (2013) 'Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders'. *European Journal of Pharmacology*, 698 (1-23), pp.6-18.

- Meister, G., Landthaler, M., Peters, L., Chen, P. Y., Urlaub, H., Lührmann, R. et al. (2005) 'Identification of novel argonaute-associated proteins'. *Current Biology*, 15(23), pp.2149-2155.
- Ménard, C., Pupier, S., Mornet, D., Kitzmann, M., Nargeot, J., Lory, P. (1999) 'Modulation of L-type calcium channel expression during retinoic acid- induced differentiation of H9C2 cardiac cells'. *Journal of Biological Chemistry*, 274(41), pp.29063-29070.
- Mendes, H. F., Van Der Spuy, J., Chapple, J. P., Cheetham, M. E. (2005) "Mechanisms of cell death in rhodopsin retinitis pigmentosa: Implications for therapy", *Trends in Molecular Medicine*, 11(4), pp.177-185.
- Merikangas, K. R., Cui, L., Heaton, L., Nakamura, E., Roca, C., Ding, J. et al. (2014) 'Independence of familial transmission of mania and depression: Results of the NIMH family study of affective spectrum disorders'. *Molecular Psychiatry*, 19(2), pp.214-219.
- Michaelides, M., Hardcastle, A. J., Hunt, D. M., Moore, A. T. (2006) 'Progressive Cone and Cone-Rod Dystrophies: Phenotypes and Underlying Molecular Genetic Basis'. *Survey of Ophthalmology*, 51(3), pp.232-258.
- Michelini, S., Amato, B., Ricci, M., Kenanoglu, S., Veselenyiova, D., Kurti, D. et al. (2020) 'Segregation analysis of rare nrp1 and nrp2 variants in families with lymphedema'. *Genes*, 11(11), pp.1-17.
- Miklowitz, D. J., Johnson, S. L. (2006) 'The psychopathology and treatment of bipolar disorder'. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2, pp.199-235.
- Milam, A. H., Li, Z. Y., Fariss, R. N. (1998) 'Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa', *Progress in Retinal and Eye Research*, 17(22), pp.175-205.
- Millan, J. M., Aller, E., Jaijo, T., Blanco Kelly, F., Gimenez Pardo, A. et al. (2011) 'An Update on the Genetics of Usher Syndrome'. *Journal of ophthalmology*, 2011(1), pp.1-8.
- Mio, C., Passon, N., Baldan, F., Bregant, E., Monaco, E., Mancini, L. et al. (2020) "CACNA1C haploinsufficiency accounts for the common features of interstitial 12p13.33 deletion carriers", *European Journal of Medical Genetics*, 63(4), 103843.
- Mio, M., Grigorian, A., Zou, Y., Dimick, M. K., Selkirk, B., Kertes, P. et al. (2023) 'Neurovascular correlates of retinal microvascular caliber in adolescent bipolar disorder'. *Journal of Affective Disorders*, 320, pp.81-90.
- Mirow, A. L., Kristbjarnarson, H., Janice A., E., Shilling, P., Helgason, T., Christian Gillin, J. et al. (1994) 'A linkage study of distal chromosome 5q and bipolar disorder'. *Biological Psychiatry*, 36(4), pp.223-229.
- Mochel, F., Rastetter, A., Ceulemans, B., Platzer, K., Yang, S., Shinde, D. N. et al. (2020) Variants in the SK2 channel gene (KCNN2) lead to dominant neurodevelopmental movement disorders'. *Brain*, 143(12), pp.3564-3573.
- Moebus, L., Quirin, M., Ehrlenspiel, F. (2023) 'Cerebral asymmetry in bipolar disorders: A scoping review", *Biological Psychology*, 179, pp1-2.

- Monies, D., Maddirevula, S., Kurdi, W., Alanazy, M. H., Alkhalidi, H., Al-Owain, M. et al. (2017) 'Autozygosity reveals recessive mutations and novel mechanisms in dominant genes: Implications in variant interpretation'. *Genetics in Medicine*, 19(10), pp.1144-1150.
- Morimura, H., Fishman, G. A., Grover, S. A., Fulton, A. B., Berson, E. L., Dryja, T. P. (1998) 'Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis'. *Medical Sciences*, 95(6), pp.3088-3093.
- Morris, J. A., Barrett, J. C. (2012) 'Olorin: Combining gene flow with exome sequencing in large family studies of complex disease'. *Bioinformatics*, 28(24), pp.3320-3321.
- Muntoni, F., Torelli, S., Ferlini, A. (2003) 'Dystrophin and mutations'. *The Lancet*, 2, pp.731-740.
- Murphy, K. C., Jones, L. A., Owen, M. J. (1999) 'High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome'. *Archives of General Psychiatry*, 56(10), pp. 940-945.
- Mühleisen, T. W., Leber, M., Schulze, T. G., Strohmaier, J., Degenhardt, F., Treutlein, J. et al. (2014) 'Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder'. *Nature Communications*, 5(1), pp.1-8.
- Nash, B. M., Wright, D. C., Grigg, J. R., Bennetts, B., Jamieson, R. V (2015) 'Retinal dystrophies, genomic applications in diagnosis and prospects for therapy'. *Translational pediatrics*, 4(2), pp.139-163.
- Nathans, J., Hogness, D. S. (1984) 'Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding human rhodopsin'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81(15), 4851-4855.
- Nebbioso, M., Franzone, F., Lambiase, A., Bonfiglio, V., Limoli, P. G., Artico, M. et al. (2022) 'Oxidative Stress Implication in Retinal Diseases-A Review'. *Antioxidants*, 11(9), pp.1-18.
- Newton, F., Megaw, R. (2020) 'Mechanisms of photoreceptor death in retinitis pigmentosa'. *Genes*, 11(10), pp.1-29.
- Ng, S. B., Turner, E. H., Robertson, P. D., Flygare, S. D., Bigham, A. W., Lee, C. et al. (2009) 'Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes'. *Nature*, 461(7261), pp.272-276.
- Ni, J. D., Baik, L. S., Holmes, T. C., Montell, C. (2017) 'A rhodopsin in the brain functions in circadian photoentrainment in *Drosophila*'. *Nature*, 545(7654), pp.340-344.
- Nisar, S., Haris, M., Fakhro, K. A. (2022) 'Genes and Specific (Related) Proteins in Neurodevelopmental Disorders'. In *Proteins Associated with Neurodevelopmental Disorders* Singapore: Springer Singapore. pp. 49-89.
- Noel, N. C. L., MacDonald, I. M. (2020) 'RP1L1 and inherited photoreceptor disease: A review'. *Survey of Ophthalmology*, 65(6), pp.725-739.
- Noyan, A. (1998) *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*. Ankara:Meteksan.

- Nurnberger, J. I., Adkins, S., Lahiri, D. K., Mayeda, A., Hu, K., Lewy, A. et al. (2000) 'Melatonin Suppression by Light in Euthymic Bipolar and Unipolar Patients'. *Arch Gen Psychiatry*, 57(6), pp.572-579.
- O'dushlaine, C., Rossin, L., Lee, P. H., Duncan, L., Parikshak, N. N., Newhouse, S. et al. (2015) 'Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways'. *Nature Neuroscience*, 18(2), pp.199-209.
- Ohsawa, R., Kageyama, R. (2008) 'Regulation of retinal cell fate specification by multiple transcription factors'. *Brain Research*, 1192, pp.90-98.
- Oishi, A., Ogino, K., Nakagawa, S., Makiyama, Y., Kurimoto, M., Otani, A. et al. (2013) 'Longitudinal analysis of the peripapillary retinal nerve fiber layer thinning in patients with retinitis pigmentosa'. *Eye*, 27(5), pp.597-604.
- Okada, A., Charron, F., Morin, S., Shin, D. S., Wong, K., Fabre, P. J. et al. (2006) 'Boc is a receptor for sonic hedgehog in the guidance of commissural axons'. *Nature*, 444(7117), pp.369-373.
- Olney, J. W. (1982) 'The toxic effects of glutamate and related compounds in the retina and the brain'. *Retina*, 2(4), pp.341-359.
- Ooi, X. Y., Khan, R., Choudhury, A., Xavier Elisarraras, F., Grigsby, J., Obregon, B. et al. (2020) 'Recent advances on visual cycle protein research and progress on clinical translation'. *Archives of Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2(3), 73.
- Oraki Kohshour, M., Papiol, S., Ching, C. R. K., Schulze, T. G. (2022) 'Genomic and neuroimaging approaches to bipolar disorder'. *BJPsych Open*, 8(2), e36.
- Osprey, L. L., Prusky, G., Hattar, S. (2017) 'Mood, the Circadian System, and Melanopsin Retinal Ganglion Cells'. *Annual Review of Neuroscience*, 40, pp.539-556.
- Ostrin, L. A. (2019) 'Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure'. *Clinical and Experimental Optometry*, 102(2), pp.99-108.
- Oya, K., Sakuma, K., Esumi, S., Hashimoto, Y., Hatano, M., Matsuda, Y., et al. (2019) 'Efficacy and safety of lithium and lamotrigine for the maintenance treatment of clinically stable patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials with an enrichment design'. *Neuropsychopharmacology Reports*, 39(3), pp.241-246.
- Pakes, G. E. (1980) 'Eye Irritation and Lithium Carbonate'. *Archives of Ophthalmology*, 98(5), pp.930.
- Palczewski, K. (2014) 'Chemistry and biology of the initial steps in vision: the Friedenwald lecture'. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(10), pp.6651-6672.
- Pang, S. F., Yew, D. T. (1968) 'Pigment aggregation by melatonin in the retinal pigment epithelium and choroid of guinea-pigs, *Cavia porcellus*'. *Experientia*, 35(2), pp.231-233.
- Pastor-Idoate, S., Mateos-Olivares, M., Sobas, E. M., Marcos, M., Toribio, A., Pastor, J. C. et al. (2023) 'Short-Wavelength Light-Blocking Filters and Oral Melatonin

Administration in Patients With Retinitis Pigmentosa: Protocol for a Randomized Controlled Trial'. *JMIR Research Protocols*, 12(1), e49196.

Paylor, R., Glaser, B., Mupo, A., Ataliotis, P., Spencer, C., Sobotka, A. et al. (2006) Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: Implications for 22q11 deletion syndrome'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(20), pp.7729-7734.

Pearlson, G. D., Barta, P. E., Powers, R. E., Menon, R. R., Richards, S. S., Aylward, E. H. et al. (1997) 'Medial and Superior Temporal Gyrus Volumes and Cerebral Asymmetry in Schizophrenia versus Bipolar Disorder'. *Biological Psychiatry*, 41(1), pp.1-14.

Peng, J., Kim, M. J., Cheng, D., Duong, D. M., Gygi, S. P., Sheng, M. (2004) 'Semiquantitative proteomic analysis of rat forebrain postsynaptic density fractions by mass spectrometry'. *Journal of Biological Chemistry*, 279(20), pp.21003-21011.

Persico, A. M., Napolioni, V. (2013) 'Autism genetics'. *Behavioural Brain Research*. 251, pp.95-112.

Peters, L., Meister, G. (2007) 'Argonaute Proteins: Mediators of RNA Silencing'. *Molecular Cell*, 26(5), pp.611-623.

Phiel, C. J., Klein, P. S. (2001) 'Molecular Targets Of Lithium Action'. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 41(1), 789-813.

Picarazzi, F., Manetti, F., Marigo, V., Mori, M. (2022) 'Conformational insights into the C-terminal mutations of human rhodopsin in retinitis pigmentosa'. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 110, 108076.

Pierceall, W. E., Reale, M. A., Candia, A. F., Wright, C. V. E., Cho, K. R., Fearon, E. R. (1994) 'Expression of a homologue of the deleted in colorectal cancer (DCC) gene in the nervous system of developing *Xenopus* embryos'. *Developmental Biology*, 166, pp.654-665.

Pierrottet, C. O., Zuntini, M., Digiuni, M., Bazzanella, I., Ferri, P., Paderni, R. et al. (2014) 'Syndromic and non-syndromic forms of retinitis pigmentosa: A comprehensive italian clinical and molecular study reveals new mutations'. *Genetics and Molecular Research*, 13(4), pp.8815-8833.

Pinilla, I., Lund, R. D., Sauvé, Y. (2005) 'Enhanced cone dysfunction in rats homozygous for the P23H rhodopsin mutation'. *Neuroscience Letters*, 382(1-2), pp.16-21.

Pinto, D., Martins, R., Macedo, A., Castelo Branco, M., Valente Duarte, J., Madeira, N. (2023) 'Brain Hemispheric Asymmetry in Schizophrenia and Bipolar Disorder'. *Journal of Clinical Medicine*, 12(10), 3421.

Piri, N., Grodsky, J. D., Kaplan, H. J. (2021) 'Gene therapy for retinitis pigmentosa'. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 11(4), pp.348-351.

Pokinko, M., Moquin, L., Torres-Berrio, A., Gratton, A., Flores, C. (2015) 'Resilience to amphetamine in mouse models of netrin-1 haploinsufficiency: Role of mesocortical dopamine'. *Psychopharmacology*, 232(20), pp.3719-3729.

- Polo, V., Satue, M., Gavin, A., Vilades, E., Orduna, E., Cipres, M. et al. (2019) 'Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder'. *Eye*, 33(4), pp.549-556.
- Prasannakumar, A., Kumar, V., Mailankody, P., Appaji, A., Battu, R., Berendschot, T. T., et al. (2023) "A systematic review and meta-analysis of Optical coherence tomography studies in Schizophrenia, Bipolar disorder and Major depressive disorder.", *The world journal of biological psychiatry*, 24(8), pp.707-720.
- Provencio, I., Rollag, M. D., Castrucci, A. M. (2002) 'Photoreceptive net in the mammalian retina'. *Nature*, 415 (6871), pp.493-494.
- Ptito, M., Bleau, M., Bouskila, J. (2021) 'The retina: A window into the brain'. *Cells*, 10(12), 3269.
- Qi, X. R., Zhao, J., Liu, J., Fang, H., Swaab, D. F., Zhou, J. N. (2015) 'Abnormal retinoid and TrkB signaling in the prefrontal cortex in mood disorders'. *Cerebral Cortex*, 25(1), pp.75-83.
- Quaid, K. A., Aschen, S. R., Smiley, C. L., Nurnberger, J. I. (2001) 'Perceived Genetic Risks for Bipolar Disorder in a Patient Population: An Exploratory Study'. *Journal of Genetic Counseling*, 10(1), pp.41-51.
- Rabbani, B., Mahdih, N., Hosomichi, K., Nakaoka, H., Inoue, I. (2012) 'Next-generation sequencing: Impact of exome sequencing in characterizing Mendelian disorders'. *Journal of Human Genetics*, 57(10), 621-632.
- Ramachandran, V. S. (2002). *Encyclopedia of the human brain*. Elsevier.
- Rao, N. P., DaNivas, V., Venkatasubramanian, G., Behere, R. V., Gangadhar, B. N. (2010) 'Comorbid bipolar disorder and Usher syndrome'. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. 12(2), 26137.
- Recep, Ö. F. (2016) *Göz Anatomisi*. Ankara: Dünya Tıp Kitapevi.
- Reese, B. E. (2011) 'Development of the retina and optic pathway'. *Vision Research*, 51(7), pp.613-632.
- Renner, A. B., Fiebig, B. S., Cropp, E., Weber, B. H. F., Kellner, U. (2009) 'Progression of retinal pigment epithelial alterations during long-term follow-up in female carriers of choroideremia and report of a novel CHM mutation' *Archives of Ophthalmology*, 127(7), pp.907-912.
- Retterer, K., Juusola, J., Cho, M. T., Vitazka, P., Millan, F., Gibellini, F., et al. (2016) 'Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications'. *Genetics in Medicine*, 18(7), pp.696-704.
- Reynolds, L. M., Pokinko, M., Torres-Berrio, A., Cuesta, S., Lambert, L. C., Cid, et al. (2018) 'Archival Report DCC Receptors Drive Prefrontal Cortex Maturation by Determining Dopamine Axon Targeting in Adolescence'. *Biological Psychiatry*, 15, pp.181-192.

- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., et al. (2015) 'Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology'. *Genetics in Medicine*, 17(5), pp.405-424.
- Ripps, H., Peachey, N. S., Xu, X., Nozell, S. E., Smith, S. B., Liou, G. I. (2000) 'The rhodopsin cycle is preserved in IRBP 'knockout' mice despite abnormalities in retinal structure and function'. *Visual Neuroscience*, 17(1), pp.97-105.
- Rodan, L. H., Spillmann, R. C., Kurata, H. T., Lamothe, S. M., Maghera, J., Jamra, R. A., et al. (2021) 'Phenotypic expansion of CACNA1C-associated disorders to include isolated neurological manifestations'. *Genetics in Medicine*, 23(10), pp.1922-1932.
- Rossignol, M., Gagnon, M. L., Klagsbrun, M. (2000) 'Genomic organization of human neuropilin-1 and neuropilin-2 genes: Identification and distribution of splice variants and soluble isoforms'. *Genomics*, 70(2), pp.211-222.
- Růžicková, Š., David, S. (2017) 'Mutations in spliceosomal proteins and retina degeneration'. *RNA Biology*, 14(5), pp.544-552.
- Ryan, J., Virani, A., Austin, J. C. (2015) 'Ethical issues associated with genetic counseling in the context of adolescent psychiatry', 5, pp.23-29.
- Saha, S., Greferath, U., Vessey, K. A., Grayden, D. B., Burkitt, A. N., Fletcher, E. L. (2016) 'Changes in ganglion cells during retinal degeneration'. *Neuroscience*, 329, pp.1-11.
- Sakai, D., Takagi, S., Totani, K., Yamamoto, M., Matsuzaki, M., Yamanari, M., et al. (2022) 'Retinal pigment epithelium melanin imaging using polarization-sensitive optical coherence tomography for patients with retinitis pigmentosa'. *Scientific Reports*, 12(1), pp.7115.
- Samad, T. A., Krezel, W., Chambon, P., Borrelli, E. (1997) 'Regulation of dopaminergic pathways by retinoids: activation of the D2 receptor promoter by members of the retinoic acid receptor-retinoid X receptor family'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(26), pp.14349-14354.
- Schellenburg, S., Schulz, A., Poitz, D. M., Muders, M. H. (2017) 'Role of neuropilin-2 in the immune system'. *Molecular Immunology*, 90, pp.239-244.
- Schwartz, M., London, A., Schwartz, M. (2013) 'The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders'. *Nature Reviews Neurology*, 9, pp.44-53.
- Scotti-Muzzi, E., Chile, T., Vallada, H., Otaduy, M. C. G., Soeiro-de-Souza, M. G. (2022) 'Association between CACNA1C gene rs100737 polymorphism and glutamatergic neurometabolites in bipolar disorder'. *European Neuropsychopharmacology*, 59, pp.26-35.
- Seabra, M. C., Brown, M. S., Goldstein, J. L. (1993) 'Retinal Degeneration in Choroideremia', *SCIENCE*, 259, pp.377-381.

- Sekimitsu, S., Shweikh, Y., Shareef, S., Zhao, Y., Elze, T., Segrè, A., et al. (2023) 'Association of retinal optical coherence tomography metrics and polygenic risk scores with cognitive function and future cognitive decline', *British Journal of Ophthalmology*, 108(4), 599-606.
- Senthilan, P. R., Helfrich-Förster, C. (2016) 'Rhodopsin 7-The unusual Rhodopsin in *Drosophila*'. *PeerJ*, 4(e2427), pp.1-16.
- Severinsen, J. E., Als, T. D., Binderup, H., Kruse, T. A., Wang, A. G., Vang, M., Muir, W. J., et al. (2006) 'Association analyses suggest GPR24 as a shared susceptibility gene for bipolar affective disorder and schizophrenia'. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141(5), pp.524-533.
- Shaldubina, A., Johanson, R. A., Timothy O'brien, W., Buccafusca, R., Agam, G., Belmaker, R. H. et al. (2006) 'SMIT1 haploinsufficiency causes brain inositol deficiency without affecting lithium-sensitive behavior', *Molecular Genetics and Metabolism*, 88, pp.384-388.
- Shi, M., Zheng, M. H., Liu, Z. R., Hu, Z. L., Huang, Y., Chen, J. Y., et al. (2010) 'DCC is specifically required for the survival of retinal ganglion and displaced amacrine cells in the developing mouse retina'. *Developmental Biology*, 348(1), pp.87-96.
- Shink, E., Morissette, J., Villeneuve, A., Bordeleau, L., Rochette, D., Gagné, B., et al. (2002) 'Support for the presence of bipolar disorder susceptibility loci on chromosome 5: Heterogeneity in a homogeneous population in Quebec'. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26(7-8), pp.1273-1277.
- Shy, B. R., Wu, C. I., Khramtsova, G. F., Zhang, J. Y., Olopade, O. I., Goss, K. H., et al. (2013) 'Regulation of Tcf7l1 DNA Binding and Protein Stability as Principal Mechanisms of Wnt/ β -Catenin Signaling'. *Cell Reports*, 4(1), pp.1-9.
- Sit, D., Wisner, K. L., Hanusa, B. H., Stull, S. ve Terman, M. (2007) 'Light therapy for bipolar disorder: A case series in women'. *Bipolar Disorders*, 9(8), pp.918-927.
- Sklar, P., Gabriel, S. B., McInnis, M. G., Bennett, P., Lim, Y. M., Tsan, G., et al. (2002) 'Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus'. *Molecular Psychiatry*, 7(6), pp.579-593.
- Sklar, P., Ripke, S., Scott, L. J., Andreassen, O. A., Cichon, S., Craddock, N., et al. (2011) 'Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4'. *Nature Genetics*, 43(10), pp.977-985.
- Sklar, P., Smoller, J. W., Fan, J., Ferreira, M. A. R., Perlis, R. H., Chambert, K., et al. (2008) 'Whole-genome association study of bipolar disorder'. *Molecular Psychiatry*, 13(6), 558-569.
- Small, J. G., Desmarais, G. M. (1966) 'The familial occurrence of retinitis pigmentosa, mental disorders and EEG abnormalities'. *The American journal of psychiatry*, 122(11), pp.1286-1289.
- Smith, K. R., Penzes, P. (2018) 'Ankyrins: Roles in synaptic biology and pathology'. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 91(2018), pp.131-139.

- Smoller, J. W., Kendler, K. K., Craddock, N., Lee, P. H., Neale, B. M., Nurnberger, J. N., et al. (2013) 'Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: A genome-wide analysis'. *The Lancet*, 381(9875), pp.1371-1379.
- Sorte, H. S., Gjevik, E., Sponheim, E., Eiklid, K. L., Rødningen, O. K. (2013) 'Copy number variation findings among 50 children and adolescents with autism spectrum disorder'. *Psychiatric Genetics*, 23(2), pp.61-69.
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V., et al. (2019) 'Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder'. *Nature Genetics*, 51, pp.793-803.
- Stahl, S. M. (2009) *Stahl's Essential Psychopharmacology*, Cambridge University Press. Cambridge.
- Starnawska, A., Demontis, D., Pen, A., Hedemand, A., Nielsen, A. L., Staunstrup, N. H., et al. (2016) 'CACNA1C hypermethylation is associated with bipolar disorder'. *Translational Psychiatry*, 6(6), pp.831.
- Stoy, H., Gurevich, V. V. (2015) 'How genetic errors in GPCRs affect their function: Possible therapeutic strategies'. *Genes and Diseases*, 2(2), pp.108-132.
- Strom, T. M., Nyakatura, G., Apfelstedt-Sylla, E., Hellebrand, H., Lorenz, B., Weber, B. H. F., et al. (1998) 'An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness'. *Nature Genetics*, 19(3), pp.260-263.
- Sullivan, L. S., Heckenlively, J. R., Bowne, S. J., Zuo, J., Hide, W. A., Gal, A., et al. (1999) 'Mutations in a novel retina-specific gene cause autosomal dominant retinitis pigmentosa'. *Nature Genetics*, 22(3), pp.255-259.
- Sun, Y., Tao, Y., Wang, J., Saffen, D. (2015) 'The schizophrenia/bipolar disorder candidate gene GNB1L is regulated in human temporal cortex by a cis-acting element located within the 3'-region'. *Neuroscience Bulletin*, 31, pp.43-52.
- Sungsm, C.H., Davenportsb, C. M., Nathanssbn, J. (1993) 'Rhodopsin Mutations Responsible For Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa Clustering Of Functional Classes Along The Polypeptide Cham'. *The Journal of Biological Chemistry*, 15, pp. 26646-26649
- Süren, E., Batioğlu, F., Özmert, E. (2008) 'Retina Distrofilerinde Fundus Otoflöresans Özellikleri'. *MN Oftalmoloji*, 15(4), pp.243-250.
- Swaroop, A., Kim, D., Forrest, D. (2010) 'Transcriptional regulation of photoreceptor development and homeostasis in the mammalian retina'. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(8), pp.563-576.
- Şentürk, F., Doğramacı, M., Aras, C. (2021) 'Retinitis Pigmentosa; Epidemiyoloji, Patofizyoloji ve Sınıflandırma'. *Güncel Retina*, 5(2), pp.95-106.
- Şentürk F., Doğramacı M., Aras C. (2021) 'Retinitis Pigmentosa; Epidemiyoloji, Patofizyoloji ve Sınıflandırma'. *Güncel Retina Dergisi*, 5(2), pp.95-106.

- Tanackovic, G., Ransijn, A., Thibault, P., Abou Elela, S., Klinck, R., Berson, E. L., et al. (2011) 'PRPF mutations are associated with generalized defects in spliceosome formation and pre-mRNA splicing in patients with retinitis pigmentosa'. *Human Molecular Genetics*, 20(11), pp.2116-2130.
- Targum, S. D., Gershon, E. S., Shen, R. S., Abell, C. W. (1979) 'Screening for PKU heterozygosity in bipolar affectively ill patients'. *Biological Psychiatry*, 14(4), pp. 651-655.
- Temizkan, G., Arda, N. (2021) *TEMEL ve İLERİ MOLEKÜLER BİYOLOJİ YÖNTEMLERİ*. Editör G. Temizkan ve N. Arda. İstanbul.
- Teraishi, T., Kajiwara, M., Hori, H., Sasayama, D., Hidese, S., Matsuo, J., et al. (2018) '13 C-phenylalanine breath test and serum biopterin in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder'. *Journal of Psychiatric Research*, 99, pp.142-150.
- Terrillion, C. E., Dao, D. T., Cachope, R., Lobo, M. K., Puche, A. C., Cheer, J. F. et al. (2017) 'Reduced levels of Cacna1c attenuate mesolimbic dopamine system function'. *Genes, Brain and Behavior*, 16(5), pp.495-505.
- Thangarajh, M., Hendriksen, J., McDermott, M. P., Martens, W., Hart, K. A., Griggs, R. C. (2019) 'Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy'. *Neurology*, 93(17), pp.E1597-E1604.
- Thiadens, A. A. H. J., den Hollander, A. I., Roosing, S., Nabuurs, S. B., Zekveld-Vroon, R. C., Collin, R. W. J., et al. (2009) 'Homozygosity Mapping Reveals PDE6C Mutations in Patients with Early-Onset Cone Photoreceptor Disorders'. *American Journal of Human Genetics*, 85(2), pp.240-247.
- Thoreson, W. B. (2007) 'Kinetics of synaptic transmission at ribbon synapses of rods and cones'. *Molecular Neurobiology*, 36, pp.205-223.
- Topaloğlu, T., Funda Şener, E., Canatan, H. (2016) 'Nöropsikiyatrik Hastalıklarda Yeni Nesil Sekans Teknolojisinin Kullanımı ve Güncel Yaklaşımlar'. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 25(2), pp.92-99.
- Tosini, G. (2000) 'Melatonin circadian rhythm in the retina of mammals'. *Chronobiology International*, 17(5), pp.599-612.
- Tosini, G., Baba, K., Hwang, C. K. ve Iuvone, P. M. (2012) 'Melatonin: An underappreciated player in retinal physiology and pathophysiology'. *Experimental Eye Research*, 103, pp.82-89.
- Travis, G. H., Golczak, M., Moise, A. R., Palczewski, K. (2007) 'Diseases caused by defects in the visual cycle: Retinoids as potential therapeutic agents'. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, pp.469-512.
- Tsang, S. H., Tsui, I., Chou, C. L., Zernant, J., Haamer, E., Iranmanesh, R., Tosi, J., Allikmets, R. (2008) 'A Novel Mutation and Phenotypes in Phosphodiesterase 6 Deficiency'. *American Journal of Ophthalmology*, 146(5), pp. 780-788.

- Tsang, Stephen. H., Sharma, Tarun. (2018) *Atlas of Inherited Retinal Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Editör S. H. Tsang ve T. Sharma. Switzerland.
- Turecki, G., Smith, M. A. C., Mari, J. J. (1995) 'Type I bipolar disorder associated with a fragile site on chromosome 1'. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 60(3), pp. 179-182.
- Umar Ali, M., Saif Ur Rahman, M., Cao, J., Xi Yuan, P. (2017) 'Genetic characterization and disease mechanism of retinitis pigmentosa; current scenario'. *Biotech*, 7, pp.251.
- Vámos, R. (2019) *Clinical and genetic examinations of progressive photoreceptor dystrophies*. PhD Thesis, Semmelweis University, Medicine and Health Sciences, Budapest.
- Varela, M. D., Ullah, E., Yousaf, S., Brooks, B. P., Hufnagel, R. B., Huryn, L. A. (2020) "PDE6C: Novel mutations, atypical phenotype, and differences among children and adults". *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 61(12), pp.1-1.
- Veeramah, K. R., O'Brien, J. E., Meisler, M. H., Cheng, X., Dib-Hajj, S. D., Waxman, S. G., et al. (2012) 'De novo pathogenic SCN8A mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP'. *American Journal of Human Genetics*, 90(3), pp.502-510.
- Verbakel, S. K., van Huet, R. A. C., Boon, C. J. F., den Hollander, A. I., Collin, R. W. J., Klaver, C. C. W., et al. (2018) 'Non-syndromic retinitis pigmentosa'. *Progress in Retinal and Eye Research*, 66(March), pp.157-186.
- Videnovic, A., Lazar, A. S., Barker, R. A., Overeem, S. (2014) 'The clocks that time us'- Circadian rhythms in neurodegenerative disorders'. *Nature Reviews Neurology*, 10(12), pp.683-693.
- Vigouroux, R. J., César, Q., Chédotal, A., Nguyen-Ba-Charvet, K. T. (2020) 'Revisiting the role of DCC in visual system development with a novel eye clearing method'. *eLife*, 9, pp.1-30.
- Vosberg, D. E., Beaulé, V., Torres-Berrío, A., Cooke, D., Chalupa, A., Jaworska, N., et al. (2019) 'Neural function in DCC mutation carriers with and without mirror movements'. *Annals of Neurology*, 85(3), pp.433-442.
- Vosberg, D. E., Leyton, M., Flores, C. (2020) 'The Netrin-1/DCC guidance system: dopamine pathway maturation and psychiatric disorders emerging in adolescence'. *Molecular Psychiatry*, 25(2), pp.297-307.
- Wang, L., Shi, P., Xu, Z., Li, J., Xie, Y., Mitton, K., et al. (2014) 'Up-regulation of VEGF by retinoic acid during hyperoxia prevents retinal neovascularization and retinopathy'. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 55(7), pp.4276-4286.
- Wang, Y., Xu, Z., Zhang, Y., Li, H. (2023) 'Identification of candidate genes associated with bipolar disorder by whole-exome sequencing of a Chinese multi-affected pedigree'. *Heliyon*, SSRN 4441355, pp.27.

- Wang, Y. Y., Hsu, S. H., Tsai, H. Y., Cheng, M. C. (2021) 'Sequencing of the coding regions of GNB1L on chromosome 22q11.2 as a risk gene of schizophrenia'. *Psychiatry Research*, 300, pp.113943.
- Wei, B., Jin, J. P. (2016) 'TNNT1, TNNT2, and TNNT3: Isoform genes, regulation, and structure-function relationships'. *Gene*, 582(1), pp.1-13.
- Wickremasinghe, S. S., Xie, J., Guymer, R. H., Wong, T. Y., Kawasaki, R., Qureshi, S. (2012) 'Retinal vascular changes following intravitreal ranibizumab injections for neovascular AMD over a 1-year period'. *Eye (Basingstoke)*, 26(7), pp.958-966.
- Wiggert, B., Van Veen, T., Kutty, G., Lee, L., Nickerson, J., Si, J.S., Erik, S. et al. (1994) 'An early decrease in interphotoreceptor retinoid-binding protein gene expression in Abyssinian cats homozygous for hereditary rod-cone degeneration'. *Cell Tissue Res*, 278, pp.291-298.
- Williams, N. M., Glaser, B., Norton, N., Williams, H., Pierce, T., Moskvina, V. et al. (2008) 'Strong evidence that GNB1L is associated with schizophrenia'. *Human Molecular Genetics*, 17(4), pp.555-566.
- Willis, T. A., Potrata, B., Ahmed, M., Hewison, J., Gale, R., Downey, L. et al. (2013) 'Understanding of and attitudes to genetic testing for inherited retinal disease: a patient perspective'. *British journal of ophthalmology*, 97, pp.1148-1154.
- Willoughby, C. E., Ponzin, D., Ferrari, S., Lobo, A., Landau, K., Omid, Y. (2010) 'Anatomy and physiology of the human eye: Effects of mucopolysaccharidoses disease on structure and function - a review'. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 38, pp.2-11.
- Wirgenes, K. V., Tesli, M., Inderhaug, E., Athanasiu, L., Agartz, I., Melle, I. et al. (2014) 'ANK3 gene expression in bipolar disorder and schizophrenia'. *The British Journal of Psychiatry*, 205, pp.244-245.
- Wisard, J., Faulkner, A., Chrenek, M. A., Waxweiler, T., Waxweiler, W., Donmoyer, C. et al. (2011) 'Exaggerated eye growth in IRBP-deficient mice in early development'. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(8), pp.5804-5811.
- Wong, M. L., Whelan, F., Deloukas, P., Whittaker, P., Delgado, M., Cantor, R. M., et al. (2006) 'Phosphodiesterase genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant treatment response'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(41), pp.15124-15129.
- Woodgett, J. R. (1990) 'Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/Factor A'. *EMBO Journal*, 9(8), pp.2431-2438.
- Wu, S., Yue, W., Jia, M., Ruan, Y., Lu, T., Gong, X., et al. (2007) 'Association of the neuropilin-2 (NRP2) gene polymorphisms with autism in Chinese Han population'. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144(4), pp.492-495.

- Wu, Y., Cao, H., Baranova, A., Huang, H., Li, S., Cai, L., et al. (2020) 'Multi-trait analysis for genome-wide association study of five psychiatric disorders'. *Translational Psychiatry*, 10(1), pp.209.
- Yamashita, T., Liu, J., Gao, J., LeNoue, S., Wang, C., Kaminoh, J., et al. (2009) 'Essential and synergistic roles of RP1 and RP1L1 in rod photoreceptor axoneme and retinitis pigmentosa'. *Journal of Neuroscience*, 29(31), pp.9748-9760.
- Yang, C., Georgiou, M., Atkinson, R., Collin, J., Al-Aama, J., Nagaraja Grellscheid, S. et al. (2021) "Pre-mRNA Processing Factors and Retinitis Pigmentosa: RNA Splicing and Beyond". *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9(700276), pp.1-22.
- Yang, D., Zhou, Q., Labroska, V., Qin, S., Darbalaei, S., Wu, Y., et al. (2021) 'G protein-coupled receptors: structure- and function-based drug discovery'. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), pp.7.
- Yang, L., Chen, D. F. (2008) 'Lithium prevents photoreceptor cell apoptosis in retinal degeneration mice'. *Chinese Journal of Ophthalmology*, pp.44(3), 248-252.
- Yeung, K. Y., Baum, L., Chan, W. M., Lam, D. S. C., Kwok, A. K. H., Pang, C. P. (2001) 'Molecular diagnostics for retinitis pigmentosa'. *Clinica Chimica Acta*, 313(1-2), pp.209-215.
- Yu, C. J., Gao, Y., Li, P., Li, L. (2007) 'Synchronizing multiphasic circadian rhythms of rhodopsin promoter expression in rod photoreceptor cells'. *Journal of Experimental Biology*, 210(4), pp.676-684.
- Yu, D. Y., Cringle, S., Valter, K., Walsh, N., Lee, D., Stone, J. (2004) 'Photoreceptor death, trophic factor expression, retinal oxygen status, and photoreceptor function in the P23H rat'. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 45(6), pp.2013-2019.
- Zahid, S., Branham, K., Schlegel, D., Pennesi, M. E., Michaelides, M., Heckenlively, J. et al. (2018) *Retinal Dystrophy Gene Atlas*, pp. 47-49.
- Zawilska, J. B., Nowak, J. Z. (1992) 'Regulatory mechanisms in melatonin biosynthesis in retina'. *Neurochemistry International*, 20(1), pp.23-36.
- Zeng, L., Fujita, M., Gao, Z., White, C. C., Green, G. S., Habib, N. et al. (2023) 'A single-nucleus transcriptome-wide association study implicates novel genes in depression pathogenesis'. *Biological Psychiatry*, 96(1), pp.34-43.
- Zeng, S., Zhang, T., Madigan, M. C., Fernando, N., Aggio-Bruce, R., Zhou, F. et al. (2020) 'Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein (IRBP) in Retinal Health and Disease'. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, pp.577935.
- Zhang, Q. (2016) 'Retinitis Pigmentosa: Progress and Perspective'. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 5(4), pp.265-271.
- Zhang, T., Zeng, S., Madigan, M. C., Fernando, N., Aggio-Bruce, R., Zhou, F. et al. (2020) 'Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein (IRBP) in Retinal Health and Disease'. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, pp.577935.

Zhao, L., Chang, H., Zhou, D. S., Cai, J., Fan, W., Tang, W. et al. (2018) ‘Replicated associations of FADS1, MAD1L1, and a rare variant at 10q26.13 with bipolar disorder in Chinese population’. *Translational Psychiatry*, 8(1), pp.270.

Zhen, F., Zou, T., Wang, T., Zhou, Y., Dong, S., Zhang, H. (2023) ‘Rhodopsin-associated retinal dystrophy: Disease mechanisms and therapeutic strategies’. *Frontiers in Neuroscience*, 17, pp.1132179.

Zinkernagel, M. S., MacLaren, R. E. (2015) ‘Recent advances and future prospects in choroideremia’. *Clinical Ophthalmology*, pp.2195-2200.

Zobor, D., Zobor, G., Hipp, S., Baumann, B., Weisschuh, N., Biskup, S. et al. (2018) ‘Phenotype variations caused by mutations in the RP1L1 gene in a large mainly German cohort’. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 59(7), pp.3041-3052.

İnternet Kaynakları:

<https://www.cfme.chiba-u.jp/%7Ehaneishi/>, Erişim tarihi: 13 Şubat 2024

<http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, Erişim tarihi: 15 Mayıs 2024

<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024

<https://gnomad.broadinstitute.org/>, Erişim tarihi: 18 Mayıs 2024

<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151067-CACNA1C/tissue>, Erişim tarihi: 21 Mayıs 2024

<https://www.ensembl.org/index.html>, Erişim tarihi: 9 Mayıs 2024

<https://bibliome.ai/>

<https://scholar.google.com.hk/>

EKLER

EK-1: Etik Kurul İzin Belgesi

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	02.07.2021	Toplantı Numarası	2021/8	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu	2011-KAEK-2
397- Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ' ın “Retinitis Pigmentoza ve Bipolar Bozukluk Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” konulu <u>Girişimsel Olmayan</u> Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verildi.							

EK-2: Genetik materyal üzerinde yapılacak çalışmalar için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Araştırma Projesinin Adı: “Retinitis Pigmentoza ve Bipolar Bozukluk arasındaki ilişkinin incelenmesi”

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Handan YILDIZ

Diğer Araştırmacıların Adı : Öğr. Gör. Ayşen PEHLİVAN, Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Muhsin ELMAS

“Retinitis Pigmentoza ve Bipolar Bozukluk arasındaki ilişkinin incelenmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amacıyla yapılmaktadır. Çalışmaya katılmaya konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

1. Genetik çalışmanın amacı ve dayanağı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu bölümde aşağıdaki sorular cevaplanmalıdır.

A. Neden özellikle bu kişi/ hasta seçilmiştir?

Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizin veya ailenizdeki bireylerde Retinitis Pigmentoza ve Bipolar tanısını almış olgular olmasıdır. Katılımınız ile bu iki hastalığın nedeni, ilişkisi ve tedavisinde yeni biyobelirteçlerin ortaya çıkartılmasına ışık tutacak bir araştırma gerçekleştirilecektir.

B. Çalışmaya toplam kaç kişi katılması planlanmaktadır.

Çalışmaya 10 kişinin katılması planlanmaktadır.

2. Bu genetik çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Böyle bir karar vermeniz durumunda tıbbi bakımınız bu durumdan etkilenmeyecektir.

3. Genetik araştırma nasıl yapılacaktır?

A. Hangi örnekler alınacak ve nasıl alınacaktır?

Çalışma kapsamında, gönüllülerden EDTA' lı tüpe 2 cc periferik venöz kan alınacaktır. Bu örnekler çalışmanın yapılacağı analizler için gerekli DNA izolasyonları içindir.

B. Örnekte neler araştırılacaktır.

Retinitis Pigmentoza ve Bipolar bozukluk ilişkisi olduğu düşünülen sorumlu genler ve ifadenme düzeyleri kan örneğiniz çalışılarak araştırılacaktır.

C. Örnekler nerede çalışılacaktır.

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Genetik AD. Laboratuvarlarında DNA izolasyonunu takiben hizmet alımı yapılacak firmanın laboratuvarında exom çalışmaları yapılacaktır. Veriler hizmet alımı yapılacak firmanın laboratuvarında ve Tıbbi Genetik AD.'da analiz edilecektir.

D. Genetik örneğin gelecekte nasıl imha edilmesi planlanıyor?

Çalışma tamamlandıktan sonra, hastanın izni olmadığı takdirde, mevcut merkezde, yasal olarak belirtildiği şekilde, usulüne uygun olarak imha edilecektir.

E. Tarafımdan alınan örnekler gelecekte de kullanılabilecek mi?

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ilerde yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (kimlik bilgileriniz) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

- ☐ Tarafımdan alınan *kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ilerde yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanımını onaylıyorum.

***Kodlanmış örnek:** Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

4. Çalışmanın riskleri nelerdir?

Yapılacak testler ile sizin veya ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceği ortaya çıkabilir. Bu bilginin kötüye kullanılması sizi

ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de olumsuz etkileyebilir.

5. Çalışmanın yararları nelerdir?

İlerleyen yıllarda bu tür çalışmalara rehber olması ve Retinitis Pigmentoza ile beraber görülebilen nadir Bipolar bozukluk olguları başta olmak üzere benzer şekilde tedavisi kısıtlı olan ve ciddi klinik bulgular veren hastalıklara karşı yeni tedavilerin geliştirilmesine yol açmayı sağlamak.

6. Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmanın sonunda, size ait tüm sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız olduğu gibi böyle bir bilgiyi öğrenmeyi reddetme hakkınızda vardır. Lütfen aşağıdaki kuyucuklardan size uygun olanı işaretleyiniz:

- ☐ Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istiyorum.
- ☐ Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istemiyorum.

Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatür de yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik kurul, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kaydınıza doğrudan erişebilir. Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yalnızca adı geçen kişi ve kurumlara erişim izni vermiş olacaksınız. Ancak; kimlik bilgileriniz gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

7. Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir para ödeme yapılmayacaktır.

8. Çalışmanın ticari bir yönü var mıdır?

Gönüllülerden elde edilen bilgilerden, tıbbi testler ya da tedaviler geliştirilebilmesi gibi ticari bir fayda sağlanabilir. Böyle bir durum olursa, gönüllüler herhangi bir şekilde ticari gelir temin etmeyeceklerdir.

9. Göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacaktır?

Araştırmadan dolayı katılımcının görebileceği olası bir zarar durumu bulunmamaktadır.

10. Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksinim duyduğunuzda Sorumlu araştırmacı Prof. Dr. S. Handan YILDIZ'a numaralı telefonda veya yardımcı araştırmacı Öğr. Gör. Ayşen PEHLİVAN'a numaralı telefonlardan ulaşabilirsiniz.

Gönüllünün:

Onamı İmzalatan Araştırmacının

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

İmza:

İmza:

Tel:

Gönüllünün Vasisi:

Adı Soyadı:

İmza:

Tel:

EK-3: Hasta Anamnez Formu

Hastanın adı:

Cinsiyet:

Yaşı:

Doğum yeri:

Geçmişte geçirilmiş ameliyat var mı?

Göz muayenesi bulguları:

Psikiyatrik bulguları (Şizofreni, BB, Anksiyete vs.):

Daha önce psikolojik bir rahatsızlık geçirdi mi?

RP veya BB tanısı var mı?

Tanı aldı ise hastalıkların başlama yaşı nedir?

Herhangi bir tedavi uygulandı mı?

Halen kullanılan veya geçmişte kullanılmış ilaç var mı?

Sigara-Alkol kullanımı var mı?

Askerlik durumu (Erkek hastalar için)

Eğitim durumu:

Anne-Baba yaşı:

Ebeveynler arasında akrabalık var mı?

Spontan abortus'u var mı? (Kadın olgu veya annesi için)

Kardeş sayısı ve cinsiyetleri nedir?

RP/BB tanılı kardeş/çocuk öyküsü var mı?

Ebeveynlerde kronik/sistemik hastalıklar var mı?

Ailede kronik/sistemik hastalıklar var mı?

Soyağacında benzer birey var mı?



EK-3: İntihal Yazılım Programı Raporu



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı :Ayşen PEHLİVAN

Uyruğu :

Doğum Tarihi ve Yeri :

Medeni Durumu :

E-posta :

Yazışma Adresi :

EĞİTİM

Lisans :Afyon Kocatepe Üniversitesi/Fen Edebiyat Fakültesi (2011)

Yüksek Lisans :Afyon Kocatepe Üniversitesi/ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı (2015)

Doktora :Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi/ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı (2024)

YABANCI DİL

İngilizce :

İŞ DENEYİMLERİ

Giriş Yılı :

Kurum :

Görev :

YAYINLAR

Uluslararası Hakemli Dergilerde (SCI) Yayımlanmış Makaleler:

Kayacık Günday, Ö. Özdemir Erdoğan, M. **Pehlivan, A.** Yılmaz, M. The effect of metformin treatment on leukocyte telomere length in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective case–control study. Reproductive Physiology and Disease, 39, 2153-2161, 2022.

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanmış Makaleler:

Yıldız S.H., **Yıldırım A.**, Özügüz P., Özdemir Erdoğan M., Doğruk Kaçar S., Arıkan Terzi E. S., Kuşku E., Söylemez Z., Solak M., “-119C/G in MYG1 Gene and 49A/G in CTLA4 Gene Polymorphisms in Turkish Patients with Vitiligo. Journal of Advances in Internal Medicine, 05(01):1-5,2016.

Ulusal Sempozyum/Kongrelerde Sunulan Bildiriler:

M.Özdemir Erdogan, T.Ş. Çankaya, A.M. Ulaşlı, S.H. Yıldız, E.S. Arıkan Terzi, T. Çavdar, K. Avcı, **A. Yıldırım**, M. Solak, “Ankilozan Spondilitli Hastalarda İnterlökkin-23 Reseptör Geni rs11209032 Polimorfizminin İncelenmesi”, 11.Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, Bildiri Kitabı, s.164, 24-27 Eylül 2014, İstanbul.

Elmas M., Yıldız S.H., Erdoğan M.Ö., Topak A., Tahta E. G., Şen T. A., **Yıldırım A.**, Avcı K., Solak M., “Distal Artrogripozis Tip 1A Sendromlu Bir Olgu Sunumu”, Erişkin Yaşta Görülen Genetik Hastalıklar Sempozyumu, Bildiri ve Özet Kitabı, S.35, İstanbul, 6-9 Aralık, 2013.

K. Hekimler Öztürk, Z. Söylemez, F. Mutlu İçduygu, K. Avcı, **A. Yıldırım**, S. Kurtgöz, M. Elmas, S.H. Yıldız, “Tekrarlayan Gebelik Kaybı veya İnfertilite Endikasyonu İle Başvuran Olgularda Kromozomal Heteromorfizmlerin Değerlendirilmesi”, 11.Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, Bildiri Kitabı, s.111, 24-27 Eylül 2014, İstanbul

A. Yıldırım, S. H. Yıldız, P. Özügüz, M. Özdemir Erdoğan, S. Doğruk Kaçar, E.S. Arıkan Terzi, E. Kuşku, Z.Söylemez, M. Solak, "Vitiligo Tanılı Olgularda CTLA4 ve MYG1 Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi", 14.Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi Bildiri Kitabı, 27-30 Ekim 2015, Ölüdeniz/Fethiye

N. Akçalı, M. Elmas, C. Karaosmanoğlu, **A. Yıldırım**, N. Çoban, ‘Trizomi X sendromlu bir olgu’, 15. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi Bildiri Kitabı, 26-29 Ekim 2017, Ölüdeniz/Fethiye

A. Yıldırım, M. Elmas, S.H. Yıldız, Z.Söylemez, M. Solak, ‘Down sendromlu bir olguda ağır fallot tetralojisi’, 15. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi Bildiri Kitabı, 26-29 Ekim 2017, Ölüdeniz/Fethiye

Projelerde Yaptığı Görevler:

‘Viteligo tanılı olgularda CTLA4 ve MYG1 gen polimorfizmlerinin incelenmesi’ Afyon Kocatepe Üniversitesi Projesi, 13.SAĞ.BİL.17, **Yardımcı Araştırmacı**, 2013-2015

‘Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkili başlıca gen polimorfizmlerinin toplumumuzda incelenmesi’ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tübitak Projesi, 112S269, **Yardımcı Araştırmacı** (Bursiyer), 2012-2015

‘The effect of metformin treatment on leukocyte telomere length in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective case-control study’ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Destekli Proje, 20.011, **Yardımcı Araştırmacı**, 2020-2022

Ulusal kongre, panel, konferans katılımları:

Biyoloji Günü, 17 Aralık 2010, Isparta

Erişkin Yaşta Görülen Genetik Hastalıklar Sempozyumu ,06-07 Aralık 2013, İstanbul

11.Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, 24-27 Eylül 2014, İstanbul

AKÜ Kanser Günleri, 9-10 Nisan 2015, Afyon

14.Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 27-30 Ekim 2015, Fethiye

Gevher Nesibe Tıp Günleri Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları Kongresi, 11-13 Şubat 2016, Kayseri

Nadir Hastalıklar Konferansı, 2016, Afyon

Ege Tıp Günleri Çalıştayı ‘Sitogenetik Uygulamalar’, 4-5 Mayıs 2017, İzmir

Erciyes Tıp Genetik Günleri, 11-13 Mayıs 2017, Kayseri

15. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 26-29 Ekim 2017, Fethiye

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Okuryazarlık Eğitim Toplantıları ‘Genetik Hastalıklara Yaklaşım’, 13 Ekim 2021, İstanbul

Eğiticilerin Eğitimi Sertifika Programı, 29 Aralık 2021, Selçuk Üniversitesi, Konya

Biyoenformatik ve Disiplinlerarası Yaklaşımlar Konferansı, 20-22 Mart 2021, Bioinfoconference

Tecrübeler

Postnatal Sitogenetik (Periferik kandan hücre kültürü, image analiz sistemi, raporlama vb.)

Prenatal Sitogenetik (Amniyosentez, tahliye materyali, cilt biyopsisi, kordosentez hücre kültürü kromozom analizi ve raporlama)

Kemik İliği Sitogenetiği (Hücre kültürü, analiz ve raporlama)

Moleküler analizler (DNA izolasyonu, RNA izolasyonu, PCR ve Real-Time PCR, Pyro-sekanslama vb.)

