

DERLEME REVIEW

Koroideremi

Choroideremia

N.Yeşim Erçalık* / **ORCID No:** 0000-0002-8730-2495

*Doçent doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 14.06.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.12.2020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: N.Yeşim Erçalık, SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sadık Eratik Göz Kliniği, Tıbbiye caddesi, No:23, Üsküdar/İstanbul **Tel./Phone:** +90 532 486 48 42, **E-posta/E-mail:** yercalik@yahoo.com

ÖZ

Koroideremi koroid, retina pigment epiteli (RPE) ve retinanın progresif dejenerasyonu ile karakterize olan, bir X-geçişli koryoretinal distrofidir. Hastalık retina ve RPE'deki membran transport proteiniyle ilişkili olan CHM genindeki mutasyon sonucu oluşur. Etkilenen erkek vakalarda niktalopi ve görme keskinliğinde progresif azalma olur. Etkilenen kadın olgular taşıyıcıdırlar. Son zamanlarda gen tedavisi, kök hücre tedavisi, küçük moleküller ve retinal protez gibi umut vadeden tedaviler ileri sürülmesine rağmen bu hastalığın tedavisinin olmadığı kabul edilir.

Anahtar Kelimeler: Koroideremi, CHM geni, koryoretinal distrofi

ABSTRACT

Choroideremia is an X-linked chorioretinal dystrophy characterized by progressive degeneration of the choroid, retinal pigment epithelium (RPE) and retina. The disease is caused by mutations in the CHM gene which is known to be related to membrane transportation protein in the retina and RPE. Male-affected cases have nyctalopia and progressive reduction in visual acuity. Female-affected cases are carriers. This disease is considered incurable, although new promising treatments have been recently introduced such as gene therapy, stem cells, small molecules, and retinal prosthesis.

Keywords: Choroideremia, CHM gene, chorioretinal dystrophy

GİRİŞ

Koroideremi, koroid, retina pigment epiteli (RPE) ve retina fotoreseptörlerinin ilerleyici, diffüz dejenerasyonudur.^[1,2] Hastalık ilk olarak 1872 yılında Avusturyalı oftalmolog Ludwig Mauthner tarafından tanımlanmıştır. Mauthner Greek kökenli kelimeler 'eremia' (çöl) ve 'choroid' (cilt-'chorion' ve form/tip 'eidos') kelimelerini birleştirerek, hastalığı 'koroid dokusu eksik alan' anlamına gelen 'choroideremia' olarak adlandırmıştır. Hastalığa verilen koroideremi adı hastalığın primer olarak koroidi tuttuğu izlenimini vermekle birlikte, durum böyle değildir. Olgu gözlemleri sonucu Goedbloed ve Waaardenburg de ilk çalışmalarını 1942'de yayınlamış, sorumlu gen ise ancak 1990'da tanımlanabilmiştir.^[3,4]

Koroideremi, X-geçişli bir koryoretinal distrofidir. Hastalık retina ve RPE deki membran transport proteiniyle ilişkili olan CHM genindeki mutasyon sonucu oluşur. Etkilenen erkek hastalarda niktalopi ve görme keskinliğinde progresif azalma olur. Etkilenen kadın hastalar taşıyıcıdırlar. Son dönemde koroideremi tedavisinde gen tedavisi, kök hücre tedavisi, küçük molekül ve retinal protez tedavileri denenmektedir.^[1,2,4]

Genetik ve Patofizyoloji

Bu hastalık retinal fonksiyon için oldukça önemli olan Ras-bağımlı GTPaz Rab escort protein (REP)-1'i kodlayan koroideremi genindeki mutasyon sebebiyle oluşmuştur. Kalıtım X'e bağlı resesif geçişlidir ve gen lokusu Xq21.2 üzerindedir (CHM geni, OMIM 303390). Bu gende yaklaşık 280 mutasyon tanımlanmakla beraber, anlamsız mutasyon ve çerçeve kayması mutasyonları olguların %70'inden sorumludur.^[1,5,6] Koroideremi geni ürünü olan Rab escort protein (REP)-1, organel ve moleküllerin hücre içi transportunda rol oynayan Rab GTP'az enziminin prenilasyonunu düzenler. REP-1'in yokluğu sonucu, proteinlerin Golgi cisimciğinden fotoreseptörlerin dış segmentlerine transportu ve hücrenin fagositoz işlemleri bozulur.^[7]

Hastalık birincil olarak erkekleri etkiler ve erkeklerde prevalansı 1/50000'dir.^[1,3] Etkilenen erkek patojenik varyantı erkek çocuklarına aktarmazken tüm kız çocuklarına aktarır. Taşıyıcı kadın çocuklarına %50 oranda hastalığı aktarır, aktarılan kız çocukları taşıyıcı olurken, erkek çocukları hasta olur.^[8] Hastalıkta genotip-fenotip korelasyonları belirsizdir ve hastalık şiddeti ile CHM geni mutasyonlarının ilişkisi saptanamamıştır. Aynı mutasyon saptanan aile içinde bile klinik özellikler varyasyon gösterebilmektedir.^[2,9]

Koroideremi genellikle izole bir retinal hastalık olmasına rağmen, Xq21 kromozomal bozukluğu bazı sendromik fenotiplerle alakalı olabilir. Mental retardasyon, yarık damak ve dudak ve iskelet anomalilerinin de koroideremiye eşlik edebileceği bildirilmiştir.^[10,11]

Tam mekanizma ve patogeneze bilinmemekle birlikte, bazı çalışmalar başlangıcın RPE'de olduğunu ve zamanla fotoreseptör ve koroid dejenerasyonunun tabloya eklendiğini bildirmektedir.^[7,12] İnflamasyonun da bu hastalığın patogenezinde rol oynadığına dair hipotezler mevcuttur. McDonald ve ark.^[5] koroideremili bir hasta gözünün postmortem incelemesinde koroidde lenfosit infiltrasyonu saptamışlardır.

Klinik

Koroideremili olgularda yaşamın ilk 1. ve 2. dekadında başlayan anatomik değişikliklere skotopik vizyon kaybı ve midperiferde görme alanı kaybı eşlik eder. Etkilenen erkekler çocuklarda tipik olarak 1. ve 2. dekadda ilk görülen belirti niktalopidir. Hastalar genellikle 20'li yaşlarında periferik görmelerinin azaldığını fark ederler.^[1,2,5]

Hastalık ilk olarak RPE'yi etkiler ve biyomikroskopik muayenede görülen ilk bulgu pigment kümelenmesidir. Retina pigment epiteli vizüel sıklısta retinal izomerizasyonda önemli rol oynadığı için, hastalığın erken döneminde kon fonksiyonundan ziyade rod fonksiyonunda bozulma olur.^[13] Hastalığın son evrelerine doğru dahi santral görmenin korunması, hastalığın konlardan ziyade rodları tutmasının bir göstergesi olabilir.^[14] Başlangıçta fundusta RPE'de güve yeniği tarzı depigmentasyon görülür, daha sonra midperiferden başlayıp foveaya doğru santripedal ve pars planaya doğru anterior olarak genişleyen büyük RPE ve koroid atrofi yamaları oluşur.^[1,10]

Hastalık bilateral ve simetrik olarak ilerler. Bu özelliği ile klinik genetik çalışmalarda diğer gözün kontrol olarak kullanılması olanak verir. Periferik görme alanı kaybında zamanla artış olur ve hastalar 5. ya da 6. dekadda santral görmelerini kaybederler.^[4,15] Son dönemde makula bölgesinde kısmen doğal görünen koroid ve RPE adası görülür, diğer bölgelerde çıplak beyaz sklera kalabilir. Koryokapillaris kaybı olur ancak büyük koroidal ve retinal damarlar etkilenmez.^[15] (Resim 1)



Resim 1: Renkli fundus fotoğrafında, arka kutupta kısmen doğal görünen koroid ve retina pigment epiteli adası, diğer bölgelerde koryoretinal atrofi alanları ve yer yer çıplak sklera gözlenmektedir. Büyük koroid ve retina damarlarının etkilenmemiş olduğu görülmektedir. (Dr. Mehmet Çitırık'ın arşivinden)

Prognoz çok kötüdür; hastaların çoğu 6.dekada kadar işe yararı orandaki görmelerini korusalar da daha sonra çok şiddetli görme kaybı gelişir. Roberts ve ark.'nın^[16] 115 hastayı kapsayan çalışmasında 60 yaşın altındaki olguların %84'ünde 20/40 ve üzeri görme keskinliği saptanırken, 60 yaşın üzerindeki olguların %33'ünde 20/200 ya da daha düşük görme keskinliği bulunmuştur.

Kadın taşıyıcılarda hafif, yama tarzında periferik RPE atrofisi ve beneklenme görülür. Bu taşıyıcılarda niktalopi şikayeti olabilmesine rağmen görme keskinliği, periferik görme alanı ve elektrofizyolojik testler genellikle normaldir.^[1,4] Nadiren çarpık X-kromozom inaktivasyonu olan kadın taşıyıcılarda da erkek hastalara benzer klinik bulgular görülebilir.^[1,4,8]

Koroideremide, santral görmenin korunduğu diğer retina hastalıkları gibi, tritan diskriminasyonunun daha çok etkilendiği görülmüştür. Bunun sebebi, parafoveal bölgede S-konlarının daha fazla bulunması ve santral alanda kısmen korunmuş M-ve L-konlarının kalması olabilir.^[17]

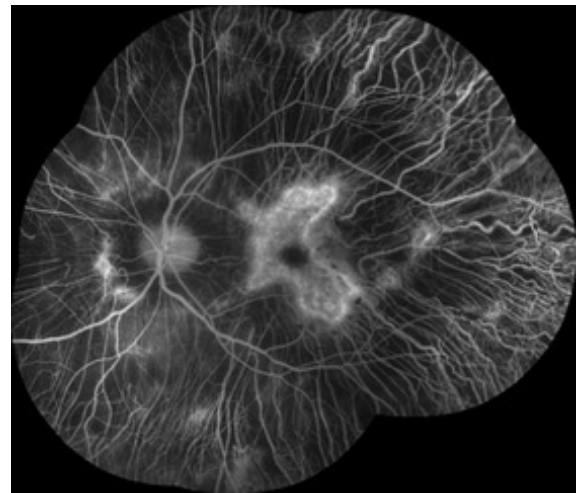
Koroideremide arka subkapsüler katarakt, makula ödemi ve koroidal neovaskülarizasyon gibi ek oftalmolojik bulgular görülebilir.^[8,18,19] Koroidal neovasküler (KNV) membranın eşlik ettiği koroideremili olgularda subretinal hemoraji ile birlikte ya da hemoraji olmadan, genellikle kendini sınırlayan ve subretinal fibröz skara yol açan bir KNV bildirilmiştir.^[19,20]

Koroidereminin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar; gyrate atrofi, retinitis pigmentosa, Kearn-Sayre sendromu, Bietti'nin kristalin distrofisi ve tioridazin hidroklorid toksisitesidir.^[6,21,22]

Laboratuvar

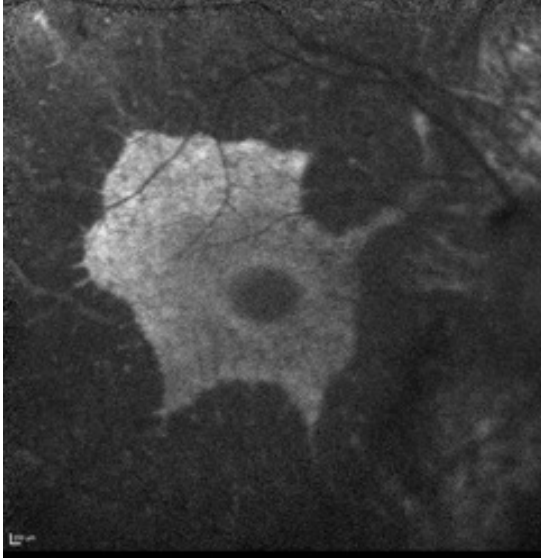
Elektrofizyolojik testlerden ERG'de ilk olarak rod hasarına bağlı olarak skotopik yanıtta bozulma görülür. Hastalık ilerleyince kon bozukluğunun gelişmesi ile birlikte buna, fotopik yanıtlardaki bozulma da eklenir. Kadın taşıyıcılarda ERG genellikle normaldir, nadiren skotopik yanıtta azalma olabilir.^[1,2]

Floresein anjiyografi daha çok eşlik eden KNV ayırıcı tanısı için kullanılır, bunun dışında koroideremide kullanımı nadirdir.^[20] Retina pigment epiteli kaybı koryokapillaris hasarı ile olan atrofik alanlarda hipofloresans, koryokapillarisin sağlam olduğu alanlarda ise hiperfloresans ile kendini gösterir.^[23] (Resim 2)



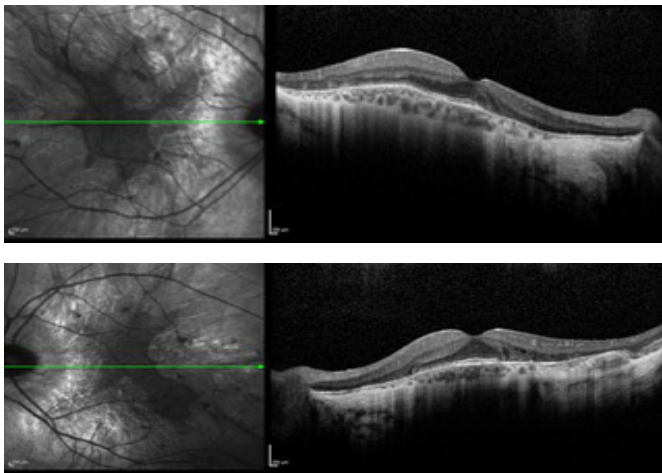
Resim 2: Fundus florosein anjiyografide retina pigment epiteli atrofisi, koryokapillarisin sağlam olduğu santral korunmuş bölgede hiperfloresansla, koryokapillaris kaybı olan diğer bölgelerde ise hipofloresansla kendini göstermektedir. (Dr. Mehmet Çitırık'ın arşivinden)

Fundus otofloresans (FAF) incelemede hastalığın erken evrelerinde midperiferde ve periferde RPE kaybına bağlı olarak hipooftofloresans görülür. Koroideremili hastalarda en sık görülen patern, koryoretinal atrofiye bağlı hipooftofloresansa eşlik eden keskin sınırlı nisbeten korunmuş santral otofloresans adacıktır. (Resim 3) Fundus otofloresansının azalması özellikle optik diskin çevresindeki nazal retinada belirgindir.^[1,14,15] Fundus otofloresans koroidereminin progresyonunu takipte faydalı bir biyobelirteçtir. Jolly ve ark.^[14] koroideremili olgularda yıllık FAF kaybını %7.7 olarak bildirmişlerdir ve bir koroideremi indeksi tanımlamışlardır. Kadın taşıyıcılarda FAF görüntülemeye mozaik andıran yamalı otofloresans gözlenir.^[24]



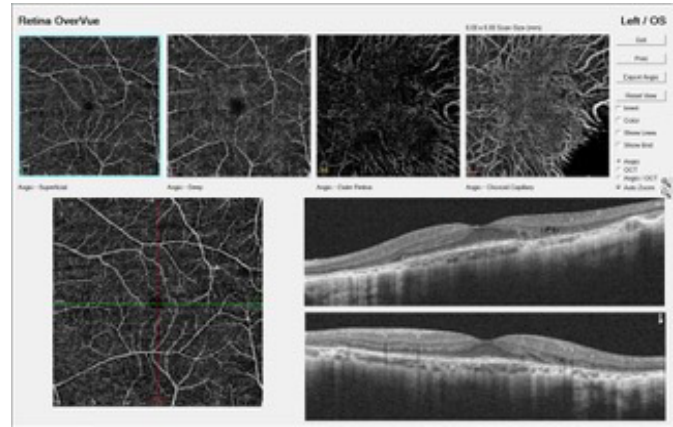
Resim 3: Fundus otofloresans incelemede koryoretinal atrofiye bağlı hipooftofloresansa eşlik eden keskin sınırlı nisbeten korunmuş santral otofloresans adacıktır. (Dr. Mehmet Çıtırık'ın arşivinden)

Optik koherens tomografide (OKT) santral retina kalınlığı 4. dekada kadar normal kalır, daha sonra yaşla azalır.^[25] Optik koherens tomografide azalmış RPE reflektansı, dış limitan membran ve elipsoid zonda alterasyonlar görülür. Ayrıca koryoretinal atrofiyle birlikte dış retinal tubulasyonlar ve iç retina tabakalarında mikrokistler görülebilir.^[7] (Resim 4)



Resim 4 a ve b: Aynı hastadan alınan iki farklı optik koherens tomografi kesitinde, nisbeten korunmuş santral bölge dışında kalan alanlarda dış limitan membran ve elipsoid zonda bozulma, ayrıca koryoretinal atrofiyle birlikte dış retinal tubulasyonlar ve mikrokistler görülmektedir. (Dr. Mehmet Çıtırık'ın arşivinden)

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile koroideremili hastalarda konvansiyonel anjiyografi ve OKT görüntülemeleri ile saptanamayan koryokapillarisin anatomik değişiklikleri saptanabilmektedir. Jain ve ark.^[26] OKTA ile 14 koroideremili, 4 taşıyıcı ve 6 sağlıklı gözü incelemişlerdir. Ortalama makula koryokapillaris dansitesi koroideremi grubunda taşıyıcı ve kontrollerine göre düşük bulunmuştur. Patel ve ark.^[27] çalışmasında da anormal fotoreseptörlerin olduğu bölgede daha fazla olmak üzere azalmış koryokapillaris dansitesi saptamıştır. Battaglia ve ark.^[28] koroideremili hastalarda yüzeysel kapiller pleksusun etkilenmediğini, santral korunmuş alan dahil bütün bölgelerde derin kapiller pleksusun etkilendiğini ve korunmuş santral alanda koryokapillarisin etkilenmediğini gözlemlemişlerdir. (Resim 5)



Resim 5: Optik koherens tomografi anjiyografi görüntülemeye yüzeysel kapiller pleksusun korunmuş olduğu, derin kapiller pleksusta yer yer değişikliklerin başladığı, koryokapillaris tabakasında ise korunmuş makula adacığının etrafında koryokapillaris atrofi olduğu görülmektedir. (Dr. Mehmet Çıtırık'ın arşivinden)

Tedavi

Gen tedavisi koroideremi hastalığında gelecek vadede bir tedavi seçeneğidir. Sistemik penetrasyon ve immun reaksiyon risklerinin düşük olması nedeniyle göz gen tedavisi için ideal bir hedeftir. Gen tedavisinde kullanılmak üzere virüs DNA'sının replikasyonda görev alan bölümü çıkarılarak vektör haline getirilir. Bu vektör patojen değildir ve enflamatuvar cevap oluşturmaz. Koroideremi tedavisinde adeno -bağlantılı virüs (AAV) vektörü bazı gen tedavileri kullanılır. AAV'nin 9 serotipi mevcuttur, bunlar içinde en güvenilir olan ve RPE hücrelerine en iyi uyum sağlayan vektör AAV2'dir.^[29-31] Bu tedavi ile kusurlu CHM geni taşıyan fibroblastlar ve lenfositlerde REP-1 aktivitesinin iyileştirilmesi amaçlanmıştır. 2017 yılında yapılan multisentrik nonrandomize bir çalışmada (NCT01461213), AAV2.REP-1 vektörü kullanılmıştır. Bu vektör, değişik evrelerde koroideremi hastalığı olan 14 olguya pars plana vitrektomi sırasında subretinal enjeksiyon olarak uygulanmıştır.^[32] Postoperatif 2.yılda komplikasyon gelişen 2 hasta dışındaki diğer tüm hastalarda tedavi uygulanmayan diğer göze oranla tedavi edilen gözlerde görme keskinliğinde anlamlı artış saptanmıştır. Ortalama görme keskinliği tedavi edilen gözlerde 4.5 harf artarken tedavi edilmeyen gözlerde 1.5 harf azalmıştır.^[33]

Koroideremide kök hücre tedavisi de kullanılmaktadır, ancak öncelikle rejenere olacak dokunun (RPE hücreleri ya da fotoreseptörler) tanımlanması gerekmektedir. Duong ve ark.^[34] primatlarda pluripotent kök hücrelerini kullanmış ve koroideremi hücrelerin-

de normal prenilasyon, fagositoz ve protein değiş tokuşunu sağlamışlardır.

Küçük moleküller ile koroideremi tedavisinde RPE ekspresyonunda artış sağlanarak tedavi yapılması amaçlanmıştır. Zebra balığında aminoglikozid tedavisi ile mutant oküler fenotip engelenmiştir.^[35]

Retinal protezler ile yapılan bir çalışmada Argus 2 sistemi, aralarında 1 koroideremi olgusunun da olduğu hastalara uygulanmış ve koroideremili hastada da görme keskinliğinde artış sağlanmıştır.^[36]

Sonuç

Son zamanlarda koroideremi tedavisinde gen tedavisi, kök hücre tedavisi, küçük moleküller ve retinal protez gibi umut vadeden tedaviler ileri sürülmesine rağmen bu hastalığın tedavisinin olmadığı kabul edilir.

Teşekkür

Arşivini paylaşıp görüntülerini yayınlamama izin veren Doç. Dr. Mehmet Çıtırık'a çok teşekkür ederim.

Kaynaklar

- Moosajee M, Ramsden SC, Black GC, Seabra MC, Webster AR. Clinical utility gene card for: choroideremia. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22(4). doi: 10.1038/ejhg.2013.183. Epub 2013 Aug 21.
- Pennesi ME, Birch DG, Duncan JL, Bennett J, Girach A. Choroideremia: Retinal Degeneration With an Unmet Need. *Retina.* 2019; 39(11): 2059–69.
- Barnard AR, Groppe M, MacLaren RE. Gene therapy for choroideremia using an adeno-associated viral (AAV) vector. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 5(3): a017293.
- Mitsios A, Dubis AM, Moosajee M. Choroideremia: from genetic and clinical phenotyping to gene therapy and future treatments. *Ther Adv Ophthalmol.* 2018; 10: 2515841418817490.
- MacDonald IM, Russell L, Chan CC. Choroideremia: new findings from ocular pathology and review of recent literature. *Surv Ophthalmol.* 2009; 54(3): 401–7.
- Coussa RG, Traboulsi EI. Choroideremia: a review of general findings and pathogenesis. *Ophthalmic Genet.* 2012; 33(2): 57–65.
- Xue K, Oldani M, Jolly JK, Edwards TL, Groppe M, Downes SM, et al. Correlation of Optical Coherence Tomography and Autofluorescence in the Outer Retina and Choroid of Patients With Choroideremia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(8): 3674–84.
- MacDonald IM, Hume S, Chan S, Seabra MC. Choroideremia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al., editors. (eds) *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington; 2003–2015.
- Simunovic MP, Jolly JK, Xue K, Edwards TL, Groppe M, Downes SM, et al. The Spectrum of CHM Gene Mutations in Choroideremia and Their Relationship to Clinical Phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(14): 6033–9.
- Coussa RG, Kim J, Traboulsi EI. Choroideremia: effect of age on visual acuity in patients and female carriers. *Ophthalmic Genet.* 2012; 33(2): 66–73.
- Rosenberg T, Schwartz M, Niebuhr E, Yang HM, Sardemann H, Andersen O et al. Choroideremia in interstitial deletion of the X chromosome. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1986; 7(3): 205–10.
- Patricio MI, Barnard AR, Xue K, MacLaren RE. Choroideremia: molecular mechanisms and development of AAV gene therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 18(7): 807–20.
- Hariri AH, Velaga SB, Girach A, Ip MS, Le PV, Lam BL, et al. Measurement and Reproducibility of Preserved Ellipsoid Zone Area and Preserved Retinal Pigment Epithelium Area in Eyes With Choroideremia. *Am J Ophthalmol.* 2017; 179: 110–7.
- Jolly JK, Edwards TL, Moules J, Groppe M, Downes SM, MacLaren RE. A Qualitative and Quantitative Assessment of Fundus Autofluorescence Patterns in Patients With Choroideremia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(10): 4498–503.
- Khan KN, Islam F, Moore AT, Michaelides M. Clinical and Genetic Features of Choroideremia in Childhood. *Ophthalmology.* 2016; 123(10): 2158–65.
- Roberts MF, Fishman GA, Roberts DK, Heckenlively JR, Weleber RG, Anderson RJ, et al. Retrospective, longitudinal, and cross sectional study of visual acuity impairment in choroideraemia. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(6): 658–62.
- Seitz IP, Jolly JK, Dominik Fischer M, Simunovic MP. Colour discrimination ellipses in choroideremia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 256(4): 665–73.
- Genead MA, Fishman GA. Cystic macular oedema on spectral-domain optical coherence tomography in choroideremia patients without cystic changes on fundus examination. *Eye (Lond).* 2011; 25(1): 84–90.
- Campos-Pavón J, Torres-Peña JL. Choroidal neovascularization secondary to choroideremia. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015; 90(6): 289–91.
- Endo K, Yuzawa M, Ohba N. Choroideremia associated with subretinal neovascular membrane. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(4): 483–6.
- Genead MA, Fishman GA, Grover S. Hereditary choroidal diseases. In: *Retina*. 5th ed. Amsterdam: Elsevier, 2012, pp. 891–898, 10.1016/B978-1-4557-0737-9.00043-6.
- Bowne SJ, Humphries MM, Sullivan LS, Kenna PF, Tam LCS, Kiang AS, et al. A dominant mutation in RPE65 identified by whole-exome sequencing causes retinitis pigmentosa with choroidal involvement. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19(10): 1074–81.
- Forsius H, Hyvärinen L, Nieminen H, Flower R. Fluorescein and indocyanine green fluorescence angiography in study of affected males and in female carriers with choroideremia. A preliminary report. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1977; 55(3): 459–70.
- Preisung MN, Wegscheider E, Friedburg C, Poloschek CM, Wabbel BK, Lorenz B. Fundus autofluorescence in carriers of choroideremia and correlation with electrophysiologic and psychophysical data. *Ophthalmology.* 2009; 116(6): 1201–9.e92.
- Heon E, Alabduljalil T, McGuigan III DB, Cideciyan AV, Li S, Chen S, et al. Visual Function and Central Retinal Structure in Choroideremia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(9): OCT377–OCT387.
- Jain N, Jia Y, Gao SS, Zhang X, Weleber RG, Huang D, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Choroideremia: Correlating Choroidocapillaris Loss With Overlying Degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134(6): 697–702.
- Patel RC, Gao SS, Zhang M, Alabduljalil T, Al-Qahtani A, Weleber RG, et al. Optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in four inherited retinal dystrophies. *Retina.* 2016; 36(12): 2339–47.
- Battaglia Parodi M, Arrigo A, MacLaren RE, Aragona E, Toto L, Mastropasqua R, et al. Vascular alterations revealed with optical coherence tomography angiography in patients with choroideremia. *Retina.* 2019; 39(6): 1200–5.
- Hirsch ML, Agbandje-McKenna M, Samulski RJ. Little vector, big gene transduction: fragmented genome reassembly of adeno-associated virus. *Mol Ther.* 2010; 18(1): 6–8.
- Ehrhardt A, Xu H, Kay MA. Episomal persistence of recombinant adeno-viral vector genomes during the cell cycle in vivo. *J Virol.* 2003; 77(13): 7689–95.
- Patricio MI, Barnard AR, Xue K, MacLaren RE. Choroideremia: molecular mechanisms and development of AAV gene therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 18(7): 807–20.
- MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, Cottrill CL, Tolmachova T, Seymour L, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet.* 2014; 383(9923): 1129–37.
- MacLaren RE, Xue K, Barnard A, Patricio MI, Edwards TL, Downes S, et al. Retinal gene therapy for choroideremia in a multicenter dose escalati-

- on phase I/II clinical trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018; 59: 1195.
34. Duong TT, Vasireddy V, Ramachandran P, Herrera PS, Leo L, Merkel C, et al. Use of induced pluripotent stem cell models to probe the pathogenesis of Choroideremia and to develop a potential treatment. Stem Cell Res. 2018; 27: 140–50.
35. Moosajee M, Gregory-Evans K, Ellis CD, Seabra MC, Gregory-Evans CY. Translational bypass of nonsense mutations in zebrafish *rep1*, *pax2.1* and *lamb1* highlights a viable therapeutic option for untreatable genetic eye disease. Hum Mol Genet. 2008; 17(24): 3987–4000.
36. Parmeggiani F, De Nadai K, Piovan A, Binotto A, Zamengo S, Chizzolini M. Optical coherence tomography imaging in the management of the Argus II retinal prosthesis system. Eur J Ophthalmol. 2017; 27(1): 16–21.



Doç. Dr. N.Yeşim Erçalık

Sankt Georg Avusturya Kız Lisesi'nden 1993 yılında mezun olan Doç.Dr.N.Yeşim Erçalık, tıp eğitimini 1993-1999 yılları arasında İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde almış, göz hastalıkları ihtisasını 2001-2005 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapmıştır. 2004 yılında Justus Liebig Üniversitesi Göz Kliniği'nde (Almanya) gözlemci doktor olarak çalışmıştır. 2010 yılında başasistan, 2019 yılında doçent ünvanını almıştır. Halen SBÜ Haydarpaşa Numune Hastanesi Göz Kliniği'nde görev yapmaktadır.