

DERLEME REVIEW

Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Kök Hücre ve Gen Tedavisi

Stem Cell and Gene Therapy For Wet-Form (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration

Emrullah BEYAZYILDIZ *, Nurullah KOÇAK *

* Uzman Doktor, SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 03.05.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 30.05.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emrullah BEYAZYILDIZ / SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Barış Bulvarı Kadıköy Mahallesi No: 199, 55090 İlkadım / Samsun Tel./Phone: +90 362 311 1500 E-posta/E-mail: dremrullah@hotmail.com

ÖZET

Yaş tip (neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD) tedavisinde günümüzde intravitreal anti vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonları uygulanmaktadır. Fakat bu enjeksiyonlar sadece hastalığın süpresyonunu sağlamakta ve kesin tedavi oluşturmamaktadır. Ayrıca bu tedavilerin pahalı oluşu ve enjeksiyonların sık aralıklarla yapılması gerekliliği tedavide aksamalara neden olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı yaş tip YBMD tedavisinde kök hücre ve gen tedavilerini gündeme gelmiştir. Günümüzde devam eden ve bitmiş kök hücre ve gen tedavi çalışmaları umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: Gen terapisi, kök hücre, neovasküler, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, yaş tip.

ABSTRACT

Treatment of wet-form (neovascular) Age-Related Macular Degeneration is nowadays based on recurrent intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factors. But this treatment does not cure the patients or does not cause complete resolution of the disease. So there is a need of other treatment modalities such as stem cell or gene therapies. Nowadays there are ongoing or finished trials which give a hope for the treatment of this disease.

Keywords: Age-related macular degeneration, gene therapy, neovascular, stem cell, wet-form.

1. GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) sık görülen ve merkezi görme keskinliğinde ilerleyici görme kaybına neden olarak körlüğe neden olabilen bir retinal hastalıktır.^[1] Amerika'da yaklaşık 1.75 milyon, İngiltere'de ise yaklaşık yarım milyon ileri YBMD hastası olduğu tahmin edilmektedir.^[2] Bu hastalarda santral retinanın maküla bölgesi fonksiyonunu kaybetmiştir ve bu hastalarda okumada problemler, yüzleri seçmede zorluk gibi günlük aktiviteleri etkileyen problemler izlenebilmektedir. Bu hastalarda görme kaybı, kuru tip YBMD'de olduğu gibi atrofiye sekonder ya da yaş tip YBMD'de olduğu gibi anormal gelişen damarlanmaya sekonder gelişmektedir. Yaş tip YBMD tedavisinde günümüzde intravitreal anti vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonları uygulanmaktadır. Fakat bu enjeksiyonlar sadece hastalığın süpresyonunu sağlamakta ve kesin tedavi sağlamamaktadır.^[3] Ayrıca bu tedavilerin pahalı oluşu ve enjeksiyonların sık aralıklarla yapılması gerekliliği de tedavide aksamalara neden olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı yaş tip YBMD tedavisinde kök hücre ve gen tedavileri gündeme gelmiştir. Bu derlemede yaş tip YBMD'de uygulanan klinik kök hücre çalışmaları, gen tedavi çalışmaları, zorluklar ve gelecek tedavilerden bahsedilecektir.

2. KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Kök hücre (KH), farklı hücre tiplerine farklılaşma ve kendini yenileme yeteneklerine sahip olan ve ayrıca hasarlı dokunun yenilenmesini sağlayan ana hücre türleridir.^[4] Kök hücreler embriyonik ve embriyonik olmayan KH kaynaklarından elde edilirler. Farklılaşma yeteneklerine göre KH'ler Totipotent, Pluripotent ve Multipotent KH'ler diye üç gruba ayrılırlar. Totipotent KH'ler, embriyolojik dönemin ilk sekiz hücresini (zigot-blastomer) kapsar ve vücuttaki tüm hücrelere dönüşme ve sınırsız çoğalma kapasitesine sahip hücrelerdir. Embriyonik dönemde blastomerlerden sonra pluripotent hücreler gelişir ve bu hücrelerden ilerleyen dönemlerde multipotent KH'ler gelişir. Bu hücrelerin sınırlı farklılaşma kapasitesi vardır ve yer aldıkları dokunun hücrelerine dönüşürler. KH tedavilerinde sıklıkla kullanılan mezenkimal ve hematopoietik KHler multipotent KH'lerdir.^[5]

Gözde şu ana kadar tanımlanan KHler; retinal KHler, limbal ve konjonktival hücrelerdir. Retinanın kök hücrelerinin ora serrata ile pigment siliyer cisim arasında olduğu düşünülmektedir.^[6] Bu bölgede yer alan kök hücrelerin kendini yenileme özelliği bulunmaktadır. Göz hastalıklarında KH temelli tedavi uygulanmasının bazı avantajları bulunmaktadır. En önemli

avantajlardan biri retinal kök hücre uygulamalarında, modern vitreoretinal cerrahi yöntemleriyle retinaya kolay ulaşılabilmesi ve retina altına kolaylıkla KH implante edilebilmesi ve bunların invaziv olmayan görüntüleme yöntemleriyle (optik koherens tomografi, biyomikroskopi vb.) rahatlıkla takip edilebilmesidir. Diğer avantajlar; tedavi sonrası retinanın yapısını ve fonksiyonlarını ölçebilecek çok fazla yöntemin olması (optik koherens tomografi, fundus floresein anjiyografi, mikropertimetri vb...), transplante edilen KH'lerin göz dışı dokulara geçişinin kolay olmaması, gözün immün ayrıcalık özelliği verilen KH'lerin rejeksiyon riskini azaltması ve başarılı sonuçlar için verilmesi gereken KH sayısının çok fazla olmamasıdır.^[7,8]

2.1 Yaş Tip YBMD'de Kök Hücre Tedavisi

1981 yılında Evans ve Kaufmann tarafından embriyonik kök hücre (EKH) kültürleri oluşturulduktan sonra bu hücrelerin pluripotent, kendiliğinden yenilenme ve birçok hücreye transforme olma yetenekleri nedeniyle birçok hastalıkta (Myokardial enfarktüs, Alzheimer, Parkinson hastalığı vb.) kullanılabileceği gösterildi.^[9,10] YBMD'de ise prelinik çalışmalarda subretinal implante edilen EKH'den differansiye retina pigment epiteli (RPE) nin fotoreseptörleri kurtardığı ve görme kaybını önlediği gösterilmiştir.^[11,12] Bu çalışma YBMD'nin KH ile tedavisi için klinik çalışmalara ışık tutmuştur.

YBMD hastalarında RPE KH transplantasyonu umut verici bir tedavi seçeneği olmuştur.^[12] Bu hücrelerin transplantasyonunda iki önemli seçenek bulunmaktadır, birincisi bu hücre süspansiyonlarının direkt subretinal enjeksiyonu ikincisi ise tek sıralı RPE hücre tabakasının bir membran üstünde subretinal boşluğa implantasyonudur. Lu ve ark.'nın yapmış oldukları bir deneysel çalışmada EKH kaynaklı RPE hücre süspansiyonlarını klasik retina dejenerasyonu hayvan modelinde intravitreal olarak uygulanmış ve bu hücreler yeni doğal bir RPE hattı oluşturmuş ve görme fonksiyonlarını artırmıştır.^[13] Ayrıca yine uzun süreli takiplerde bu hücrelerin herhangi bir tümör yapısı oluşturmadığı gösterilmiştir.^[13] Direkt subretinal enjeksiyon diğer yöntemlere göre daha az girişimsel bir işlem olmasına karşın, bu yöntemde implante edilen hücreler kümeler oluşturma eğilimine girmekte ve fotoreseptör dış segment fagositoz kapasiteleri daha düşük olmaktadır.^[14] Enjeksiyon ve implantasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada tek tabaka implantasyonunda hücrelerin çok daha uzun süre yaşayabildiği gösterilmiştir.^[15] RPE hücre enjeksiyonu ile yapılmış ilk insan çalışması 2012 yılında Schwartz ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada primer amaç RPE hücre enjeksiyonunun güvenilirlik ve yan etki açısından değerlendirilmesiydi ve bu çalışma sonuçlarına göre RPE enjeksiyonu sonrası ciddi bir yan etki gözlenmemiş ve herhangi bir tümör formasyonu izlenmemiştir. Bu hastalarda görme keskinliğinde bir artış gözleniyor olmuş olmasına rağmen bu çalışma primer olarak güvenilirlik ve yan etki çalışmasıdır.^[16,17] Bu çalışmaların dört yıllık sonuçları 2016 yılında yayınlanmıştır ve on sekiz hastaya (Stargardt ve YBMD hastaları) transplante edilen EKH kaynaklı RPE hücre süspansiyonlarının iyi tolere edildiği, birkaç hastada cerrahiye ve immünsüpresif tedaviye bağlı yan etkiler olduğu gözlenmiş olmasına rağmen transplante edilen hücrelere bağlı herhangi bir intraoküler ve sistemik yan etki olmadığı gözlemlenmiştir.^[18] Altıncı ayda bakılan görme keskinliklerinde dokuz YBMD hastasının dördünde en az 15 harf kazanımı, ikisinde 11-14 harf kazanımı gözlenmiştir ve üç hastada ise herhangi bir harf kazanımı göz-

lenmemiştir.^[18]

Erişkin göz retinasında multipotent kapasiteye sahip RPE kök hücreleri de saptanmıştır.^[19] Bu hücre kültürlerinde kronik oksidatif stres sonrasında, hücre yüzeylerinde druzen benzeri proteinleri eksprese ettikleri gösterilmiştir.^[20] Yine YBMD tavşan modelinde yapılan bir çalışmada bu hücreler tek tabakalı polarize yapıda biyouyumlu membranla birlikte implante edildikten bir ay sonra, erişkin RPE karakteristiği gösterdiği gözlenmiştir.^[21] Bu nedenle bu hücreler de YBMD hücresel tedavisinde bir kaynak olarak kullanılabilir.

Yaş tip YBMD de günümüze kadar pek fazla klinik çalışma yapılmamıştır fakat 2014 yılında Japon araştırmacılar, bir pilot çalışmada yetmiş yaşında yaş tip YBMD hastasına deri kaynaklı kök hücre implantasyonu gerçekleştirmişlerdir. Yaş tip YBMD hastalarında ilk klinik embriyonik KH çalışması 2015 yılında Londra'da Moorfields Göz Hastanesinde başlamıştır. Bu klinik çalışmanın yaklaşık 18 ay süreceği ve 10 hasta üzerinde gerçekleştireceği bildirilmiştir. İlk cerrahi uygulama Ağustos 2015 de gerçekleştirilmiş olmasına rağmen şimdiye kadar bu çalışmanın sonuçları açıklanmamıştır. Fakat 2016 ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) toplantısında Yakuo Kurimoto ve arkadaşları yaş tip YBMD hastasında kök hücre transplantasyonu sonrası kök hücreler ait herhangi bir yan etki izlenmemiş ve immün rejeksiyon gözlenmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu olguda görme keskinliğinin anti VEGF uygulanmasına ihtiyaç duyulmaksızın korunduğunu bildirmişlerdir.^[22] Aslında RPE hücre implantasyon tedavileri yaş tip YBMD hastalarında potansiyeli olan ve önemli derecede tedavi umudu olabilecek bir tedavi modalitesidir. Fakat bu hücrelerin değerlendirilmesinde deneysel hastalık modellemesinde yaşanan zorluklar, transplantasyonunun zor olması ve hasta takiplerinin uzun sürmesi ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmesi nedeniyle yeterli sayıda çalışma yapılamamıştır.

İndüklenmiş pluripotent kök hücre (iPS) pluripotent olmayan bir hücreden dışarıdan faktörler verilerek bazı genlerin üretimi sağlanarak farklılaşmanın tersine çevrilmesi ile elde edilen hücrelerdir ve bu hücrelerle yapılmış olan ilk çalışmalarda hasarlı dokunun yeniden programlanmış bu hücrelerin transplantasyon sonrası istenilen hücre tipini dönüşümü ile taminin gerçekleşeceği fikri vardır.^[23] Mandai ve arkadaşları iPS hücrelerini RPE hücrelerine farklılaştırarak bir tabaka halinde neovasküler tip YBMD hastasına cerrahi olarak transplante etmişlerdir ve transplantasyondan bir yıl sonra tabakanın intact olduğu, görme keskinliğinde herhangi bir değişiklik olmadığı ve maküler ödemini sebat ettiğini gözlemlemişlerdir. iPS teknolojisi, geliştirilen gen transfer yöntemleri ve sınırlı faktör kullanımı ile çok ilerlemiş durumdadır, fakat yine de yeniden programlamanın moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekte ve kullanılan faktörlerinin rolleri çözülmemiştir.^[24]

3. GEN TEDAVİSİ

Gen tedavisi, bazı virüslerin aracılığıyla nükleik asit aktarımının yapıldığı ve böylelikle gen ekspresyonu değiştirilerek hastalıkların tedavi edildiği modern tedavi yöntemidir. Gen terapisinde en çok kullanılan vektörler adenovirüs, lentivirüs ve adeno-associated virüs' lerdir. Son yıllarda viral olmayan vektörler, short interfering RNA ve naked/plazmid DNA'da kullanılmaktadır.^[25]

3.1 Gen Tedavisinde Kullanılan Moleküller

3.1.1 VEGF İnhibitörleri

Yaş tip YBMD hastalarında VEGF artışı nedeniyle ortaya çıkan koroidal yeni damarların makülada neden olduğu patolojik değişiklikler bu hastalarda görme kaybının en sık sebebidir. [1] Ferrara ve ark. tarafından VEGF molekülünün dört önemli etkisi olduğu saptanmıştır. Bunlar vasküler permeabilite de artış, vasküler endotel hücrelerinde büyüme ve proliferasyon, endotel hücre migrasyonu ve endotel hücre apoptozisini azaltarak bu hücrelerde yaşam süresini artırmaktır. [26] Anti VEGF intravitreal enjeksiyon (Ranibizumab, Bevacizumab ve Aflibercept) bu hastalarda görme keskinliği seviyesinde anlamlı derecede artışa neden olmaktadır ve bu nedenle kliniklerde sıklıkla uygulanmaktadır. [27] Fakat bu enjeksiyonların aylarca ve bazen yıllarca uygulanması klinikte takip ve tedavi açısından zorluk yaşanmasına sebep olmaktadır.

Bu hastalarda tekrarlayan enjeksiyon sayısını azaltmak için uzun salınımlı VEGF inhibisyonu yapabilecek, intraoküler VEGF antagonisti gen transferi alternatif bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. VEGF antagonisti gen transferi ile ilgili güncel uygulamalarında çözünebilir VEGF receptör Flt-1 varyasyonları üzerinde durulmaktadır. [28] Bu konuda en erken çalışma Honda ve ark. tarafından 2000 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada VEGF flt 1 (domain1-7) ile IgG-Fc (flt-ExR) füzyonu eksprese eden Ad vektörü sıçanların femoral kasına enjekte edilmiş ve bu gen transferi ile subretinal neovaskülarizasyonun anlamlı olarak gerilediği gösterilmiştir. [29] Yine başka bir çalışmada subretinal AAV-sFlt-promotörünün CMV ile transferi, lazer ile indüklenmiş koroidal neovaskülarizasyonun gerilemesine neden olmuştur. [26] Yine başka bir çalışmada subretinal AAV2-sFlt enjeksiyonu, lazer ile indüklenmiş koroidal neovaskülarizasyonu gelişimini engellemiş ve bu hayvanlarda enjeksiyona sekonder herhangi bir hasar izlenmemiştir. Bu hayvanların takiplerinde retinal morfolojileri ve elektroretinografi bulguları normal izlenmiş ve ön kamarada flare oluşumu izlenmemiştir. [30] VEGF gen transferi ile ilgili bir Faz 1-2 klinik çalışması şu an Avusturalya'da devam etmektedir (kayıt nu: NCT01494805). Bu çalışmada hastalara tek doz subretinal AAV2-sFlt enjeksiyonu yapılmış ve hastalar düşük doz vektör (1*1010 genom) transfer edilenler ve yüksek doz vektör (1*1011 genom) transfer edilenler diye iki gruba ayrılmış, sonrasında hastalar, tedavinin güvenilirliği ve etkinliği açısından değerlendirilecektir.

Yeni kimerik VEGF-bağlama molekülü sFlt01 (flt-1'in ikinci alanı ile insan IgG1 Fc füzyonu içerir) de yine yakın zamanda üzerinde çalışılan gen terapilerinden biridir. sFlt01'nin AAV-2 ile intravitreal olarak transfer edildiği bir çalışmada oksijen ile indüklenmiş retinopati de anjiyogenezisi etkili olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. [28] Lukason ve ark. lazer ile indüklenmiş koroidal neovaskülarizasyon hayvan modelinde, sFlt01 molekülünün intravitreal yüksek doz (2*1010 genom) da enjeksiyonu sonrası sızıntının anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir. [29] Başka çalışmalarda da sFlt01'in intravitreal enjeksiyonunun hayvan modellerinde iyi tolere edildiği, gözde lokalize kaldığı ve uzun süreli ekprese oldukları gösterilmiştir. [33]

Bu umut verici preklinik çalışmalar, klinik çalışmalara da ışık tutmaktadır. Hali hazırda Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmakta olan Faz 1 klinik çalışma bulunmaktadır. (NCT01024998; <http://clinicaltrials.gov>). Bu çalışmada

AAV2-sFlt01 vektörü intravitreal olarak dört farklı dozda verilmekte güvenilirlik ve etkinlik açısından orbital koherens tomografi ile değerlendirilmektedir. Fakat uzun süreli VEGF inhibisyonunun farelerde fotoreseptörler ve koroid üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. [34] Fakat başka çalışmalarda subretinal enjekte edilen AAVsFlt-1'in 8 ay boyunca patolojik neovaskülarizasyonu inhibe ettiğini ve olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. [35,36]

3.1.2 PEDF

Pigment epitel derive büyüme faktörü (PEDF) serin proteinaz ailesinden bir glikoproteindir ve nörotrofik ve antianjiyogenetik özellikler taşır. [37] PEDF gen transferi ile ilgili hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Mori ve ark. oksijen ile indüklenmiş hayvan retinopati modelinde intravitreal enjekte edilen Ad-PEDF vektörünün neovaskülarizasyonu anlamlı bir şekilde inhibe ettiğini göstermişlerdir. [38] İntravitreal Ad-PEDF gen transferinin güvenilirlik açısından değerlendirildiği bir çalışmada doza bağımlı bir şekilde toksisite geliştiği gösterilmiştir. Özellikle 1x108 partikül transferinde toksisite gözlenmezken, 1x109 ve üzeri transferlerde ERG yanıtlarında azalma ve toksisite olduğu gösterilmiştir. [36] Yirmi sekiz ileri neovasküler YBMD hastası üzerinde yapılmış Faz 1 çalışmasında, tek doz AdPEDF intravitreal enjekte edilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre 6 hasta medikal tedavi ile kontrol edilebilen göz içi basınç artışı, 7 hastada hafif geçici intraoküler inflamasyon gözlenmiştir. Hiçbir hastada ciddi bir yan etki gözlenmemiştir ve PEDF'ye bağlı antianjiyogenik etki birkaç yıl sürmüştür. [39]

3.1.3 Endostatin Ve Anjiyostatin

Endostatin tip 13 kollajen ürünü olan ve retinal vasküler gelişimin regülasyonundan ve hyaloidal damarlanmanın fizyolojik regresyonunda rol oynayan bir anjiyogenez inhibitörüdür. Deneysel hayvan koroidal neovasküler membran modelinde endojen endostatinin rolü gösterilmiştir. [40] Anjiyostatin ise in vivo ortamda tümör büyümesini in vitro ortamda ise endotel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş plazminojen fragmanı olan anjiyogenez inhibitörüdür.

Lai ve arkadaşları lazer ile indüklenmiş koroidal neovasküler membranın subretinal AAV-anjiyostatin enjeksiyonu sonrası anlamlı oranda gerilediğini göstermişlerdir. [41] Binley ve ark. ileri neovasküler YBMD hastalarında Endostatin/anjiyostatin (Retinostat®) lentiviral vektör teknolojisi ile subretinal gen transferinin güvenilirlik ve biyoaktivitesini değerlendirdikleri faz 1 çalışma sonuçları Mayıs 2015 de açıklanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre hastalar klinik fayda görmüş, görme keskinliklerinde stabilizasyon yaşanmış ve vasküler sızıntıda azalma izlenmiştir.

Bu çalışma primer olarak Retinostat'ın güvenilirlik çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya dahil anti-VEGF terapisi-ne yanıt vermeyen yüksek oranda fibrotik komponenti olan YBMD hastalar dahil edilmiş ve tek doz subretinal enjeksiyon sonrası terapötik gen ekspresyonları 2.5 yıl ve hatta 4 yıl kadar devam eden hastalar olmuştur. [42,43]

3.1.4 Si RNA (small interfering RNA)

siRNA hücre içerisinde RNA kompleksi içine girip helikaz aktivitesini artırarak spesifik ve selektif olarak mRNA parçalanmasına neden olan RNA komponentidir. [41] siRNA 027 (AGN211745) endotel hücreleri üzerindeki VEGFR-1'e bağlanarak anjiyogenezini inhibe eden siRNA tipidir. [45,46] Oksijen ile uyarılmış retinopati hayvan modelinde intravitreal olarak

transplante edilen siRNA 027'nin koroidal neovasküler membran gelişimini süprese ettiği gösterilmiştir.^[47] Yine 26 hasta üzerinde uygulanan doz eskalasyon çalışmasında intravitreal transplantasyonu sonrası diğer tedavilere cevap vermeyen YBMD hastalarında görme keskinliğinde artış ve stabilizasyon gözlenmiştir.^[48]

4. SONUÇ

Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar bize gen terapisi sonrası antianjiyogenetik proteinlerin ekspresyonlarının neovasküler YBMD hastalarında potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini ve tekrarlayan enjeksiyon ihtiyacını da azaltacağını da göstermektedir. Hali hazırda devam eden ve bitmek üzere olan 4 farklı faz 1-2 çalışması devam etmek etmektedir. Bu çalışmaların sonuçları merakla beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akkoyun İ Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Sınıflandırma ve Patogenez Turk J Ophthalmol 2014; 44:476-80
2. Owen C, Jarrar Z, Wormald R, Cook D, Fletcher A, Rudnicka A. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. Br J Ophthalmol. 2012;96:752-756.
3. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVENUP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). Ophthalmology. 2013;120:2292-2299.
4. Loeffler M, Roeder I. Tissue stem cells: definition, plasticity, heterogeneity, self-organization and models--a conceptual approach. Cells Tissues Organs 2002;171(1):8-26
5. Alpaslan Pınarlı F. Sıcan kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin insan amnion membranı ile kornea yanık tedavisinde kullanımı (Doktora Tezi). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun, 2009
6. Tropepe V., Coles B.L., Chiasson B.J., Horsford D.J., Elia A.J., McInnes R.R., van der Kooy D. Retinal stem cells in the adult mammalian eye. Science, 2000 287, 2032-36.
7. Acar U. Kuru Tip (Non-Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Kök Hücre Tedavisi, Gen Tedavisi ve Retinal İmplant. Güncel Retina 2017;1(2):149-154
8. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature 1981; 292: 154-56.
9. Lanza R, Gearhart J, Hogan B, et al, eds. Essentials of stem cell biology, 2nd edn. San Diego: Academic Press/Elsevier, 2009.
10. Kaplan HJ, Tezel TH, Berger AS, Del Priore LV. Retinal transplantation. In: Streilein JW, ed. Immune response and the eye. Chem Immunol. Basel: Karger, 1999: 207-19.
11. Lund RD, Wang S, Klimanskaya I, et al. Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic rats. Cloning Stem Cells 2006; 8: 189-99.
12. Carr A.-J, F. Smart M. J. K, Ramsden C. M, Powner M. B, da Cruz L. and Coffey P. J. Development of human embryonic stem cell therapies for age-related macular degeneration. Trends Neurosci. 2013; 36, 385-395 10.1016/j.tins.2013.03.006
13. Lu B, Malcuit C, Wang S, et al. (2009). Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. Stem Cells 2009; 27, 2126-35
14. Carr A.-J, Vugler A. A, Hikita S. T et al. Protective effects of human iPS-derived retinal pigment epithelium cell transplantation in the retinal dystrophic rat. PLoS ONE 2009; 4, e8152 10.1371/journal.pone.0008152
15. Diniz B, Thomas P, Thomas B, et al. Subretinal implantation of retinal pigment epithelial cells derived from human embryonic stem cells: improved survival when implanted as a monolayer. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54, 5087-5096 10.1167/iovs.12-11239
16. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. Lancet 2012; 379, 713-720
17. Schwartz SD, Regillo C. D, Lam B. L, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. Lancet 2015; 385, 509-516
18. Schwarz SD, Tan G, Hosseini H et al. Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium for the Treatment of Macular Degeneration: An Assessment at 4 Years Invest Ophthalmol Vis Sci 2016; 57, 1-9
19. Salero E, Blenkinsop T. A, Corneo B, et al Adult human RPE can be activated into a multipotent stem cell that produces mesenchymal derivatives. Cell Stem Cell 2012; 10, 88-95
20. Rabin D, Rabin R, Blenkinsop T, Temple S. and Stern J. Chronic oxidative stress upregulates Drusen-related protein expression in adult human RPE stem cell-derived RPE cells: a novel culture model for dry AMD. Aging 2013; 5(1):51-66.
21. Stanzel B. V, Liu Z, Somboonthanakij S, et al. Human RPE stem cells grown into polarized RPE monolayers on a polyester matrix are maintained after grafting into rabbit subretinal space. Stem Cell Rep. 2014; 2, 64-77
22. <http://ois.net/stem-cell-therapies-for-amd-making-strides/>
23. İskender B, Canatan H İndüklenmiş pluripotent kök hücreler ve hücre tedavisi Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013; 4: 550-61
24. Mandai M, Watanabe A, Kurimo Y et al. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration N Eng J Med 2017; 16; 1036-46
25. Askou AL. Development of gene therapy for treatment of age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol. 2014;92 Thesis3:1-38.
26. Ferrara N, Gerber HP. 2001. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. Acta Haematol 106: 148-156.
27. Pechan p, Wadsworth S, Scaria A Gene Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Cold Spring Harb Perspect Med 2014; doi: 10.1101/cshperspect.a017335
28. Honda M, Sakamoto T, Ishibashi T, Inomata H, Ueno H. Experimental subretinal neovascularization is inhibited by adenovirus-mediated soluble VEGF/flt-1 receptor gene transfection: A role of VEGF and possible treatment for SRN in age-related macular degeneration. Gene Ther 2000; 7: 978-985.
29. Lai YK, Shen WY, Brankov M, Lai CM, Constable IJ, Rakoczy PE. Potential long-term inhibition of ocular neovascularization by recombinant adeno-associated virus-mediated secretion gene therapy. Gene Ther 2002; 9: 804-813.
30. Lai CM, Estcourt MJ, Himbeck RP, et al. Preclinical safety evaluation of subretinal AAV2.sFlt-1 in non-human primates. Gene Ther 2012; 19: 999-1009.
31. Pechan P, Rubin H, Lukason M et al. Novel anti-VEGF chimeric molecules delivered by AAV vectors for inhibition of retinal neovascularization. Gene Ther 2009; 16: 10-16.
32. Lukason M, DuFresne E, Rubin H et al. Inhibition of choroidal neovascularization in a nonhuman primate model by intravitreal administration of an AAV2 vector expressing a novel anti-VEGF molecule. Mol Ther 2011; 19: 260-265.
33. MacLachlan TK, Lukason M, Collins M et al. Preclinical safety evaluation of AAV2-sFLT01—A gene therapy for age-related macular degeneration. Mol Ther 2011; 19: 326-334.
34. Saint-Geniez M, Maharaj ASR, Walshe TE et al Endogenous VEGF is required for visual function: Evidence for a survival role on muller cells and photoreceptors. PLoS ONE 2008; 3: e3554.
35. Lai CM, Shen WY, Brankov M, et al. Longterm evaluation of AAV-mediated sFlt-1 gene therapy for ocular neovascularization in mice and monkeys. Mol Ther 2005; 12: 659-668.
36. Lai CM, Estcourt MJ, Wikstrom M et al. rAAV.sFlt-1 gene therapy achieves lasting reversal of retinal neovascularization in the absence of a strong immune response to the viral vector. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 4279-4287.
37. Mori K, Duh E, Gehlbach P, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits retinal and choroidal neovascularization. J Cell Physiol 2001;188: 253-263
38. Rasmussen HS, Smith AC, Durham RJ et al. Safety of intravitreal adenoviral gene therapy containing human pigment epithelium-derived factor transgene in monkeys. Preclinica 2003;1: 77-85.
39. Campochiaro PA, Nguyen QD, Shah SM, et al. Adenoviral vector-delivered

red pigment epithelium-

derived factor for neovascular age-related macular degeneration: Results of a phase I clinical trial. *Hum Gene Ther* 2006; 17: 167–176.

40. Marneros AG, She H, Zambarakji H et al. Endogenous endostatin inhibits choroidal neovascularization. *FASEB J* 2007; 21: 3809–3818.

41. Lai CC, Wu WC, Chen SL, et al. Suppression of choroidal neovascularization by adeno-associated virus vector expressing angiostatin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2401–2407.

42. <http://www.oxfordbiomedica.co.uk/oxb-201-retinostat-r>

43. Binley K, Widdowson PS, Kelleher M et al. Safety and Biodistribution of an Equine Infectious Anemia Virus-Based Gene Therapy, RetinoStat®, for Age-Related Macular Degeneration Human Gene Therapy 2012; 23, 980-991

44. Hanout M, Ferraz D, Ansari M et al. Therapies for neovascular age-re-

lated macular degeneration: current approaches and pharmacologic agents in development. *Biomed Res Int*. 2013;2013:830837.

45. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998; 19;391(6669):806-11.

46. Castanotto D and Rossi JJ The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics *Nature* 2009; 457 (7228), 426–433

47. Kaiser PK, Symons RC, Shah SM et al. RNAi-based treatment for neovascular age-related macular degeneration by Sirna-027 *American Journal of Ophthalmology*, 2010; 150, 33–39

48. Nguyen QD, Schachar RA, Nduaka CL et al. Evaluation of the siRNA PF-04523655 versus ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (MONET Study) *Ophthalmology* 2012; 1867–1873



Uzm. Dr. Emrullah BEYAZYILDIZ

Uzm Dr. Emrullah BEYAZYILDIZ, tıp eğitimini 1999-2006 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde almış ve Göz Hastalıkları ihtisasını 2007-2011 yılları arasında Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tamamlamıştır. 2011-2013 yılları arasında Ankara Gazi Devlet Hastanesinde göz hastalıkları uzmanı olarak çalıştı. 2013 yılından itibaren Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesinde medikal ve cerrahi retina alanında çalışmaktadır. Prematüre Retinopatisi, Makula Dejeneresansı, Retina Dekolmanı ve Diyabetik Retinopati başta olmak üzere medikal ve cerrahi retina alanlarında çalışmalarına devam etmektedir. 2016 yılında FEBO (Fellow of European Board of Ophthalmology) ünvanını almaya hak kazanmıştır. Evli ve bir çocuk sahibidir.