

Akromatopside Oküler Genetik Çalışmalar

Ocular Genetic Studies in Achromatopsia

¹Selçuk AKDEMİR / ORCID No: 0009-0008-0339-0602

¹Ayşe Merve EKİNCİKLİ / ORCID No: 0000-0002-4768-3625

²Ayşe Güzin TAŞLIPINAR UZEL / ORCID No: 0000-0002-0079-5179

¹Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Sadık Eratik Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Sadık Eratik Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 02/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0530

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Tıbbiye caddesi no:23 Selimiye, 34668 Üsküdar/İstanbul/Türkiye

Tel./Phone: +905058247599 **E-posta/E-mail:** agtaslipinar@gmail.com

ÖZ

Akromatopsi, koni fotoreseptör disfonksiyonu ile karakterize edilen, nadir görülen ve otozomal resesif geçişli bir retina distrofisidir. Genellikle doğumdan itibaren fotofobi, konjenital nistagmus, düşük görme keskinliği ve tam renk körlüğü ile kendini gösterir. Akromatopsi, CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C, PDE6H ve ATF6 olmak üzere altı genle ilişkilendirilmiştir. Vakaların büyük çoğunluğundan CNGA3 ve CNGB3 mutasyonları sorumludur. Bu mutasyonlar, koni fototransdüksiyon kaskadını etkileyerek klinik bulgulara yol açar. Preklinik çalışmalarda, bu mutasyonlara sahip hayvan modellerinde adeno-ilişkili virüs (AAV) vektörleriyle yapılan gen transferi sayesinde kon fonksiyonlarında anlamlı düzeltilmeler elde edilmiştir. Klinik çalışmalarda ise CNGA3 ve CNGB3 mutasyonları taşıyan hastalarda AAV vektörleriyle yapılan subretinal gen tedavisi uygulamaları güvenli bulunmuş, görme keskinliği, renkli görme ve ERG parametrelerinde anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir. Bu çalışmalar, gen tedavisinin özellikle genç yaş grubunda daha etkili olabileceğini göstermektedir. Uzun dönem sonuçlar, koni fonksiyonlarının stabil kalabildiğini ve tedaviye bağlı ciddi advers etkilerin oluşmadığını ortaya koymuş, gen terapisinin akromatopsi için umut verici olduğunu vurgulamıştır.

Anahtar kelimeler: Akromatopsi, CNGA3, CNGB3, gen tedavisi, kon distrofisi

Abstract

Achromatopsia is a rare autosomal recessive retinal disorder characterized by cone photoreceptor dysfunction. It typically presents from birth with symptoms such as photophobia, congenital nystagmus, poor visual acuity, and complete color blindness. Six genes-CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C, PDE6H, and ATF6-have been linked to achromatopsia. Among these, CNGA3 and CNGB3 mutations account for the majority of cases, particularly in Western populations. These mutations disrupt the cone phototransduction cascade, resulting in impaired cone function. Gene transfer via adeno-associated virus (AAV) vectors resulted in notable improvements in cone function in animal models with these alterations in preclinical investigations. Clinical trials have further supported these findings. Subretinal gene therapy applications using AAV vectors in patients with CNGA3 and CNGB3 mutations were proven to be safe and the patients showed notable improvements in their color vision, visual acuity, and ERG parameters. Early treatment appears to enhance therapeutic outcomes, particularly in younger patients. Long-term follow-up studies have confirmed the stability of cone function and the absence of severe adverse events, underlining gene therapy's promise for achromatopsia.

Keywords: Achromatopsia, CNGA3, CNGB3, gene therapy, cone dystrophy

Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular

Akromatopsi, kon fotoreseptör disfonksiyonu ile karakterize, nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir retina distrofidir. Prevalansı yaklaşık olarak 1/30.000 olmakla beraber, farklı toplumlarda mutasyonlara göre değişiklik göstermektedir.¹ Norveçte 1/50000, kudüste Arap popülasyonunda 1/5000 görülürken, Pingelap adasında 4/100-10/100 olarak bildirilmiştir.²

Akromatopsi tipik olarak doğumdan itibaren fotofobi, konjenital nistagmus, düşük görme keskinliği ve tam renk körlüğü ile seyredir. Kon fotoreseptör disfonksiyonunun yaygınlığına ve semptomların şiddetine göre komplet ve inkomplet olmak üzere ikiye ayrılır. Komplet formda az miktarda kon fonksiyonu vardır veya kon fonksiyonu hiç izlenmez. Görme keskinliği 6/60'ın altındadır ve renkli görme tamamen bozuktur. İnkomplet formda azalmış kon fonksiyonu vardır. Görme keskinliği 6/24 ile 6/36 arasında olup, rezidüel bir renk algısı mevcuttur.¹ Nistagmus ve fotofobi inkomplet formda ya görülmez ya da hafiftir. Yüksek frekanslı, düşük amplitüdlü nistagmus akromatopsi için tipiktir.³ Diğer kon distrofilerinden farklı olarak görme keskinliği sıklıkla stabil olmakla birlikte hastalığın progresif olup olmadığı şu an için tartışmalıdır.⁴ Fundus muayenesi sıklıkla normal olmakla birlikte maküladada pigmenter ve atrofik değişiklikler izlenebilir.⁵ Semptom, aile hikayesi ve klinik bulgular nedeniyle akromatopsiden şüphelenildiğinde yardımcı görüntüleme yöntemleri, ERG ve genetik testler istenmelidir.

OCT hem tanının desteklenmesi hem de genetik tedaviden fayda görebilecek hastaların belirlenmesi açısından değerlidir. Uygulama kolaylığı ve retina dokusunun yüksek çözünürlükle değerlendirilebilmesinden dolayı hastalığı OCT ile evrelemek, hastalığın takibinde ve tedaviye cevabını değerlendirmekte faydalıdır.

Akromatopsinin OCT evrelemesi şu şekildedir:⁴

- Evre 1: Sağlam dış retina
- Evre 2: Elipsoid zon hasarı
- Evre 3: Elipsoid zonun yokluğu, optik hiporeflektif boşluk varlığı
- Evre 4: Optik boşluk varlığıyla beraber parsiyel RPE hasarı
- Evre 5: Tam RPE hasarı ve dış nükleer tabaka hasarı

OCT bulgularıyla yaş ve genotip korelasyon göstermez ve vakaların yarısında foveal hipoplazi görülür.¹

Akromatopside kullanılabilecek bir diğer görüntüleme yöntemi otofloresanstır. Normal görünüm, merkezde artmış otofloresans, merkezde azalmış otofloresans ve

hiperotofloresans halkayla birlikte santral hipootfloresans olmak üzere dört farklı fundus otofloresans fenotipi bildirilmiştir.³ Normal veya normale yakın OCT'ye sahip genç hastalarda foveal hiperotofloresans izlenirken, OCT'de foveal atrofi ve dış retinada kavitasyonları olan hastalarda foveal hipootfloresans ve çevresinde değişik derecelerde hiperotofloresans izlenmektedir.⁶ ERG de normal-subnormal rod fonksiyonuyla birlikte belirgin azalmış veya olmayan kon cevabı klinik olarak tanı koydurur.³

Moleküler genetik test yaklaşımları seri tek gen testi, multi-gen panel kullanımı ve daha kapsamlı genomik testi içerebilir. Seri tek gen testi, en yaygın patojenik varyantlar için hedefli bir analizdir. Multi-gen paneli, akromatopsi ile ilişkili tüm genleri ve ilişkili olabilecek diğer genleri içerir. Daha kapsamlı genomik test, hedef ekzom, tüm ekzom ve tüm genom dizilimini içerir. Diğer testler tanıyı doğrulamadıysa bu yaklaşım düşünülebilir.⁷

Akromatopside Mutasyon Çalışmaları

Akromatopsi, esas olarak koni fototransdüksiyon kaskadını etkileyen patojenik varyantlar tarafından oluşturulan genetik olarak heterojen otozomal resesif bir hastalıktır.⁸ Günümüze kadar altı genin hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir: CNGA3 (ACHM2), CNGB3 (ACHM3), GNAT2 (ACHM4), PDE6C (ACHM5), PDE6H (ACHM6) ve ATF6.⁹ Batı ülkelerinde CNGA3 ve CNGB3 mutasyonları vakaların >%80'ini oluştururken, Japonya da hastalıktan sorumlu mutasyonların %50'si PDE6C'dir.¹⁰ Diğer Asya ülkelerinden Çin ve Kore'de en sık görülen mutasyonların sırasıyla CNGA3 ve PDE6C olduğu bildirilmiştir.^{10,11} CNGA3 mutasyonların sıklığı Asyada artarken, batı ülkelerinde CNGB3 mutasyonu daha sık görülür.¹² Missense, nonsense ve frameshift mutasyonları dahil olmak üzere hastalıkla ilişkili birçok varyant bildirilmiştir. Mutasyonun tipine göre kon fonksiyonu ve klinik, değişiklik göstermektedir. Bu genlerdeki mutasyonlarda, Leber konjenital amarozis, retinitis pigmentosa ve konjenital durağan gece körlüğü de bildirilmiştir.¹³

CNGA3 ve CNGB3, koni dış segmentlerinde bulunan sıklıkla nükleotid kapılı iyon kanalının sırasıyla alfa ve beta alt birimlerini kodlar. Bu yapılar konların dış segmentinin membranında bulunur ve fototransdüksiyon kaskadında önemli rol oynar. CNGB3'ün sitogenetik lokasyonu 8q21'dir.¹⁴ Bu gende 50'nin üzerinde mutasyon tanımlansa da mutasyonların %70'ini frameshiftle sonuçlanan 1-bp delesyonu (c.1148delC) oluşturmaktadır.¹²⁻¹⁵ CNGB3 mutasyonlarının çoğunu nonsense, frameshift ve splicing mutasyonları oluşturur.¹⁶ Klinik ve OCT bulgularının

şiddeti değişkendir, farklı şiddetlerde foveal anormallikler izlenebilir.¹⁷ CNGA3'nın sitogenetik lokasyonu 2q11.2'dir ve bu gende 100'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Sıklıkla missense mutasyonlar izlenir.¹⁶ Bu mutasyona bağlı gelişen akromatopside ciddi düşük görme keskinliği, belirgin fotofobi, nistagmus, normal- normale yakın fundus bulguları, ERG de tespit edilemeyen kon cevapları ve buna eşlik eden rod disfonksiyonu bildirilmiştir.² Tüm refraksiyon kusurları görülebilmekle birlikte bu grupta yüksek hipermetropi biraz daha sık izlenmektedir.² Otozomal resesif kalıttan dolayı her iki mutasyonda da, tüm varyantlarda homozigot veya compound heterozigot hastalar hastalık belirtileri gösterir.¹⁷ Homozigot mutasyonlarda, doğumda kon fonksiyonu normal olmasına rağmen, ilk iki dekatta hızla ilerleyen kon fonksiyon kaybı izlenebilmektedir. Progresif olan olgularda ikinci bir mutasyon da eşlik edebilir.¹⁸

GNAT2, foton emilimine yanıt olarak fototransdüksiyon kaskadını aktive eden bir G-protein olan koni transdusinin α -alt birimini kodlar. Transdusin fototransdüksiyon kaskadının başlarında görevli bir proteindir. GNAT2'deki mutasyonlar nadirdir (<%2) ve genellikle düşük kon fonksiyonuyla ilişkilidir.⁸

PDE6C, cGMP'yi hidrolize eden koni-spesifik fosfodiesteraz kompleksinin katalitik alt birimini kodlar. Bu protein ışık maruziyeti sırasında cGMP'nin 5'-GMP'ye dönüşümünü sağlamaktadır. Bu da cGMP bağımlı iyon kanallarında kapanmaya yol açarak konun dış segmentinde hiperpolarizasyonuna sebep olmaktadır. Bu mutasyonda ciddi, erken başlangıçlı kon hastalığı görülmekle birlikte mutasyonun yerine göre klinik tablo inkomplet veya komplet olabilmektedir. p.R29W missense mutasyonu erken başlangıçlı komplet hastalığa sebep olurken, p.Y323N mutasyonu inkomplet hastalığa sebep olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Full-field ERG de kısa-dalga duyarlılığında rölatif korunmayla birlikte ciddi jeneralize bir kon disfonksiyonu göstermesiyle bir diğer nadir form olan GNAT2 mutasyonuna benzerlik gösterir.²⁰

PDE6H, cGMP'yi hidrolize eden koni-spesifik fosfodiesteraz kompleksinin γ alt birimlerini kodlar. Bu genlerdeki mutasyonlar cGMP metabolizmasının bozulmasına, koni depolarizasyon başarısızlığına ve nihayetinde koni dejenerasyonuna neden olur.²¹ Bu mutasyon belirgin koni kaybına dair bulgular gösterir.¹³ Komplet veya inkomplet formda görülebilir.²²

En son bulunan mutasyon ATF6 olup vakaların %1'inden sorumludur. ATF6, diğer mutasyonlardan farklı olarak fototransdüksiyon kaskadında rol almaz. Endoplazmik retikulum stres cevabı için gerekli olan bir transmembran transkripsiyon faktörünü kodlar. Açık bir genotip-fenotip korelasyonu olmamakla birlikte, bu mutasyonu olan hastalarda ciddi foveal hipoplazi de hastalığa eşlik etmektedir.⁹

Komplet ve inkomplet formlar arasındaki ayrımlar da dahil olmak üzere akromatopside fenotipik değişkenlik söz konusu olan spesifik gene ve hatta mutasyon tipine atfedilmiştir. Örneğin, CNGA3 mutasyonları hem komplet hem de inkomplet formlarla sonuçlanabilir ve hatta aileler içinde bile aynı varyanta sahip bireyler farklı şiddetler gösterebilir.¹³

Akromatopside Gen Tedavisi

Preklinik Çalışmalar

Preklinik çalışmalarda hayvan modellerinde hastalığa sebep olan genin sağlıklı kopyası rekombinant adeno-ilişkili virüs vektörleriyle (AAV) etkilenmiş kon hücrelerine aktarımı hedeflenmiştir.¹⁶ Kon α -transdusinde homozigot missense mutasyonu oluşturulan Gnat2^{cpfl3} fare modelinde AAV5 vektörünün (promoter PR2.1) subretinal uygulandığı bir çalışmada tedavi sonucunda deneklerde ERG de normal kon cevabının alındığı belirtilmiştir.²³ Bu çalışmadaki olumlu sonuca rağmen muhtemelen bu mutasyonun hastalığın çok az bir kısmından sorumlu olması sebebiyle başka çalışma bulunmamaktadır. Gen terapisi üzerine olan çalışmalar hastalığın %80-90'ından sorumlu olan CNGA3 ve CNGB3 mutasyonlarıyla ilgilidir.

CNGB3 geninde missense (CNGB3^{m/m}) ve delesyon (CNGB3^{-/-}) mutasyonlarının oluşturulduğu canin modelinde AAV5 vektörüyle yapılan bir çalışmada PR2.1 promoteri kullanılan deneklerde ERG de iyileşme ve bir yılın üzerinde stabil cevap alınmıştır. Bu çalışmada promoter seçiminin ERG de kon fonksiyon cevabının sürdürülmesindeki önemi vurgulanmıştır. Aynı çalışmada ileri yaştaki köpeklerde alınan cevabın azaldığı bildirilmiştir.²⁴ Aynı ekibin başka bir çalışmada vektör, siliyer nörotrofik faktörle beraber verildiğinde ileri evredeki deneklerde de tedavinin etkinliği artırılmıştır.²⁵ CNGB3^{-/-} farelerde AAV2/8 vektörünün uygulandığı bir çalışmada deneklerde fotopik ERG yanıtının anlamlı olarak arttığı ve 270 güne kadar stabil kalabildiği bildirilmiştir. Önceki çalışmaya benzer şekilde ileri yaşlardaki farelerde alınan cevaplar daha düşüktür. Ayrıca bu çalışmada dokuda CNGA3 ekspresyonunun da arttığı gösterilmiştir.²⁶ CNGA3 ve CNGB3 mutasyonları birbirlerinin ekspresyonlarını da etkileyebilmektedir.^{27,28} Hayvan çalışmalarında vektörün toksik etkileri de değerlendirilmiş ve doz-bağımlı, kontrol edilebilir ön segment reaksiyonu, vitritis ve koryoretinit bildirilmiştir.^{29,30}

Cpfl5 fare modeli CNGA3 geninin 5. ekzomunda missense mutasyon taşır. Beşinci ekzomun 492. pozisyonundaki tek A-G nükleotid değişimi sonucunda fare CNGA3 mutasyonuna bağlı komplet akromatopsi kliniği sergilemektedir. Cpfl5 modelinde AAV5 (HB570 promoter) ile yapılan bir çalışmada

2 aya kadar devam eden kon fonksiyonu sağlanırken aynı vektör CBA promoterle uygulandığında 5 ay süren terapötik bir etkiden bahsedilmiştir.³¹ Benzer şekilde başka bir çalışmada, CNGA3^{-/-} farelerde AAV5 vektörüyle (fare mavi opsin promoteriyle) CNGA3 geni iletiminin konilerin dış segmentinde CNGA3 protein ekspresyonu ve aynı şekilde dış segmentte CNGB3 ekspresyonu ve regülasyonunun sağlandığı bildirilmiştir.³² CNGA3^{-/-} koyun modelinde AAV5 vektörüyle gen iletimi sonucu kon restorasyonunun sağlandığı, 3 ve 6 yıl gibi uzun sürelerde sürdürüldüğü raporlanmıştır.^{33,34} AAV8 vektörünün fare modelinde subretinal ve intravitreal uygulanmasıyla da benzer sonuçlar elde edilmiştir.^{35,36}

Klinik Çalışmalar

Homozigot veya iki heterozigot CNGA3 mutasyonu doğrulanmış akromatopsili hastalarda AAV-CNGA3'ün güvenilirliği ve etkinliğinin değerlendirildiği non-randomize kontrollü faz 1-2 çalışmasında (NCT02610582), hastalara 23-gauge pars plana vitrektomi sonrasında 41 gauge kanül kullanılarak BSS ile foveayı içeren sıg bir dekolman oluşturulup 200µL AAV8 (promoter ARR3) vektör solüsyonu üç farklı dozda (1X10¹⁰, 5X10¹⁰, 1X10¹¹ vektör genomu) subretinal uygulanmış, harf kaybı ve vektöre bağlı ciddi intraoküler inflamasyon izlenmediği bildirilmiştir.³⁷ Dokuz hastanın birinde tedaviden bir ay sonra OCT de hiperreflektif noktalar, bir diğer hastada ise iridosiklit geliştiği raporlanmıştır. Tedavinin sistemik yan etkiler açısından da güvenilirliği doğrulanmış; ancak orta ve yüksek doz vektör verilen gruplarda 90-180. günlerde CD4⁺ -TH1 hücre aktivitesinin uyarıldığı bildirilmiştir. Etkinlik açısından değerlendirildiğinde bir yılın sonunda 2.9 harf kazanımı, renkli görmede ve ERG de kon flicker füzyon frekansındaki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.³⁷ Aynı hasta grubunun üç yıllık takip sonucunun paylaşıldığı çalışmada (NCT02610582), bir yıldan sonra yeni bir advers etki gözlenmemiştir.³⁸ Postoperatif 1. ayda hiperreflektif noktaların görüldüğü hastada takip eden iki yıl boyunca retinal incelmenin devam ettiği raporlanmıştır. Buna ilave olarak iki hastada hastalığın OCT'de evre 3'ten evre 4'e ilerlediği görülmüştür. Harf kazanımı 4.6 harf olarak ve kontrast duyarlılık 0.23 log istatistiksel anlamlı artmıştır. Hastaların tedavi olmayan gözünde de bir miktar görsel iyileşme gözlenmekle birlikte bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir.³⁸

CNGA3 mutasyonu gösteren akromatopsili hastalarda AAV gen terapisinin güvenlik ve etkinliğini araştıran NCT02935517 numaralı çalışma halen devam etmekte, NCT03758404 numaralı çalışma tamamlanmış, sonuçları henüz bildirilmemiştir.^{39,40} CNGB3 geninde heterozigot missense veya null mutasyonu olan çocuk ve erişkinlerin dahil edildiği toplam 23 hastada gerçekleştirilen faz 1-2

çalışmada (NCT03278873), hastalara AAV8-hCARp. hCNGB3 vektörü üç farklı dozda (0.1X10¹², 0.3X10¹², 1.0X10¹²) 0.2-0.5 ml subretinal uygulanmıştır. İlk yüksek doz alan çocuk hastada doz-kısıtlayıcı yan etki görüldüğü için diğer çocuklarda orta doz veya 0.6X10¹² vektör genom partikülü kullanılmıştır. Orta düzey doz alan bir hastada ve yüksek doz alan iki hastada şiddetli inflamasyon görülmüş olup, topikal ve sistemik steroid tedavisiyle 6 aydan önce tüm hastalarda rahatlama görüldüğü raporlanmıştır. Genel olarak hastaların %39.1'inde herhangi bir derecede topikal ve sistemik steroidle kontrol altına alınabilen oküler inflamasyon bulguları izlenmiştir. 24 haftalık takipte renkli görme, fotofobide ve görmeyle ilişkili hayat kalitesi anketinde tatminkar iyileşme izlenmiştir.⁴¹ Bu çalışmanın uzun dönem sonuçları beklenmektedir. NCT03001310 numaralı, çoğunluğu çocuk hastalardan oluşan, başka bir faz 1-2 çalışmasında 24 haftalık takipte hastaların %26.9'unda koryoretinal katlantı, %17.9'unda makülopati, %8.7'sinde üveit, %8.7'sinde retinal pigment epitelyopati bildirilmiştir.⁴² NCT02599922 numaralı başka bir faz 1-2 çalışması devam etmektedir.⁴³ CNGA3 ve CNGB3 mutasyonları için gen tedavisinin 5 yıllık uzun dönem verilerini içeren faz 1-2 çalışma (NCT03278873) henüz tamamlanmış olup, sonuçları beklenmektedir.⁴⁴

Klinik çalışmalarda genlerin onarımından ziyade yerine yenilerinin konulmasına odaklanılmıştır. Çalışmalardaki olumlu sonuçlar ifade seviyelerinin iyileştirilmesi ve terapötik aralığın güvenlik hedefleri ve eşikleri açısından araştırılacağı yeni çalışmaların önünü açacaktır. Fotokaskad kullanımı yalnızca göz gelişimi için değil, aynı zamanda sinir ağlarının kurulması ve birincil görsel korteksin olgunlaşması için de kritik olduğu için bu çalışmalar hastalara görsel faydanın yanı sıra genel gelişimsel faydalar da sunabilir. Bununla birlikte hem bu kapsamlı araştırmaların hem de gen üretiminin ve uygulanmasının maliyeti sebebiyle tedaviye erişim kısıtlı olabilir.⁴⁵

Sonuç

Vektör tasarımıındaki, uygulama yöntemlerindeki ve yardımcı stratejilerdeki gelişmeler terapötik pencereyi genişletmiş ve sonuçları iyileştirmiştir. Devam eden klinik çalışmalar, özellikle işlevsel kazanımları en üst düzeye çıkarmak için daha genç hastaların tedavisine dikkat ederek, optimum zamanlama, dozaj ve uygulama stratejilerini geliştirmeye çalışacaktır. Gelecekteki çabalar muhtemelen genotip-spesifik terapileri iyileştirmeye, vektörleri optimize etmeye ve akromatopsi hastalarında görsel restorasyonu en üst düzeye çıkarmak için sonuç ölçümlerini iyileştirmeye odaklanacaktır.

Kaynaklar

- Hirji N, Aboshiha J, Georgiou M, Bainbridge J, Michaelides M. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Ophthalmic Genet.* 2018;39(2):149-157. doi:10.1080/13816810.2017.1418389
- Zelinger L, Cideciyan AV, Kohl S, et al. Genetics and disease expression in the CNGA3 form of achromatopsia: steps on the path to gene therapy. *Ophthalmology.* 2015;122(5):997-1007. doi:10.1016/j.ophtha.2014.11.025
- Käsmann-Kellner B, Hoffmann MB. Achromatopsie: klinik, diagnostik, gene, gehirn und lebensqualität. *Ophthalmologie.* 2023; 120(9):975-986. doi:10.1007/s00347-023-01904-7
- Greenberg JP, Sherman J, Zweifel SA, et al. Spectral-domain optical coherence tomography staging and autofluorescence imaging in achromatopsia. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(4):437-445. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7987
- Remmer MH, Rastogi N, Ranka MP, Ceisler EJ. Achromatopsia: a review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(5):333-340. doi:10.1097/ICU.0000000000000189
- Fahim AT, Khan NW, Zahid S, et al. Diagnostic fundus autofluorescence patterns in achromatopsia. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(6):1211-1219. doi:10.1016/j.ajo.2013.06.033
- Pascual-Camps I, Barranco-Gonzalez H, Aviñó-Martínez J, Silva E, Harto-Castaño M. Diagnosis and treatment options for achromatopsia: a review of the literature. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2018;55(2):85-92. doi:10.3928/01913913-20171117-01
- Kohl S, Baumann B, Rosenberg T, et al. Mutations in the cone photoreceptor G-protein alpha-subunit gene GNAT2 in patients with achromatopsia. *Am J Hum Genet.* 2002;71(2):422-425. doi:10.1086/341835
- Kohl S, Zobor D, Chiang WC, et al. Mutations in the unfolded protein response regulator ATF6 cause the cone dysfunction disorder achromatopsia. *Nat Genet.* 2015;47(7):757-765. doi:10.1038/ng.3319
- Inooka T, Hayashi T, Tsunoda K, et al. Genetic etiology and clinical features of achromatopsia in Japan. *Retina.* 2024;44(10):1836-1844. doi:10.1097/IAE.00000000000004170
- Li S, Huang L, Xiao X, Jia X, Guo X, Zhang Q. Identification of CNGA3 mutations in 46 families: common cause of achromatopsia and cone-rod dystrophies in Chinese patients. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(9):1076-1083. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.1032
- Kohl S, Varsanyi B, Antunes GA, et al. CNGB3 mutations account for 50% of all cases with autosomal recessive achromatopsia. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(3):302-308. doi:10.1038/sj.ejhg.5201269
- Sun W, Li S, Xiao X, Wang P, Zhang Q. Genotypes and phenotypes of genes associated with achromatopsia: a reference for clinical genetic testing. *Mol Vis.* 2020;26:588-602.
- Kohl S, Baumann B, Broghammer M, et al. Mutations in the CNGB3 gene encoding the beta-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated channel are responsible for achromatopsia (ACHM3) linked to chromosome 8q21. *Hum Mol Genet.* 2000;9(14):2107-2116. doi:10.1093/hmg/9.14.2107
- Mayer AK, Van Cauwenbergh C, Rother C, et al. CNGB3 mutation spectrum including copy number variations in 552 achromatopsia patients. *Hum Mutat.* 2017;38(11):1579-1591. doi:10.1002/humu.23311
- Michalakakis S, Gerhardt M, Rudolph G, Priglinger S, Priglinger C. Achromatopsia: genetics and gene therapy. *Mol Diagn Ther.* 2022;26(1): 51-59. doi:10.1007/s40291-021-00565-z
- Amaral RAS, Motta FL, Zin OA, da Palma MM, Rodrigues GD, Sallum JMF. Molecular and clinical characterization of CNGA3 and CNGB3 genes in Brazilian patients affected with achromatopsia. *Genes (Basel).* 2023;14(6):1296. doi:10.3390/genes14061296
- Thiadens AA, Roosing S, Collin RW, et al. Comprehensive analysis of the achromatopsia genes CNGA3 and CNGB3 in progressive cone dystrophy. *Ophthalmology.* 2010;117(4):825-830. doi:10.1016/j.ophtha.2009.09.008
- Thiadens AA, den Hollander AI, Roosing S, et al. Homozygosity mapping reveals PDE6C mutations in patients with early-onset cone photoreceptor disorders. *Am J Hum Genet.* 2009;85(2):240-247. doi:10.1016/j.ajhg.2009.06.016
- Georgiou M, Robson AG, Singh N, et al. Deep phenotyping of PDE6C-associated achromatopsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(15):5112-5123. doi:10.1167/iovs.19-27761
- Piri N, Gao YQ, Danciger M, Mendoza E, Fishman GA, Farber DB. A substitution of G to C in the cone cGMP-phosphodiesterase gamma subunit gene found in a distinctive form of cone dystrophy. *Ophthalmology.* 2005;112(1):159-166. doi:10.1016/j.ophtha.2004.07.011
- Andersen MKG, Bertelsen M, Gundestrup S, Grønskov K, Kessel L. Phenotypic characteristics of Danish patients with achromatopsia. *Acta Ophthalmol.* 2024;102(6):e893-e905. doi:10.1111/aos.16656
- Alexander JJ, Umino Y, Everhart D, et al. Restoration of cone vision in a mouse model of achromatopsia. *Nat Med.* 2007;13(6):685-687. doi:10.1038/nm1596
- Komaromy AM, Alexander JJ, Rowlan JS, et al. Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia. *Hum Mol Genet.* 2010;19(13):2581-2593. doi:10.1093/hmg/ddq136
- Komaromy AM, Rowlan JS, Corr AT, et al. Transient photoreceptor deconstruction by CNTF enhances rAAV-mediated cone functional rescue in late stage CNGB3-achromatopsia. *Mol Ther.* 2013;21:1131-1141. doi:10.1038/mt.2013.50
- Carvalho LS, Xu J, Pearson RA, et al. Long-term and age-dependent restoration of visual function in a mouse model of CNGB3-associated achromatopsia following gene therapy. *Hum Mol Genet.* 2011;20(16): 3161-3175. doi:10.1093/hmg/ddr218
- Ding XQ, Harry CS, Umino Y, Matveev AV, Fliesler SJ, Barlow RB. Impaired cone function and cone degeneration resulting from CNGB3 deficiency: down-regulation of CNGA3 biosynthesis as a potential mechanism. *Hum Mol Genet.* 2009;18:4770-4780. doi:10.1093/hmg/ddp440
- Matveev AV, Quiambao AB, Browning Fitzgerald J, Ding XQ. Native cone photoreceptor cyclic nucleotide-gated channel is a heterotetrameric complex comprising both CNGA3 and CNGB3. *J Neurochem.* 2008;106:2042-2055. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05548.x
- Ye GJ, Budzynski E, Sonnentag P, et al. Safety and biodistribution evaluation in CNGB3-deficient mice of rAAV2tYF-PR1.7-hCNGB3. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2016;27(1):27-36. doi:10.1089/humc.2015.163
- Ye GJ, Komaromy AM, Zeiss C, et al. Safety and efficacy of AAV5 vectors expressing human or canine CNGB3 in CNGB3-mutant dogs. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2017;28(4):197-207. doi:10.1089/humc.2017.125
- Pang JJ, Deng WT, Dai X, Lei B, et al. AAV-mediated cone rescue in a naturally occurring mouse model of CNGA3-achromatopsia. *PLoS One.* 2012;7(4):e35250. doi:10.1371/journal.pone.0035250
- Michalakakis S, Mühlfrüedl R, Tanimoto N, et al. Restoration of cone vision in the CNGA3-/- mouse model of congenital complete lack of cone photoreceptor function. *Mol Ther.* 2010;18(12):2057-2063. doi:10.1038/mt.2010.149
- Banin E, Gootwine E, Obolensky A, et al. Gene Augmentation Therapy Restores Retinal Function and Visual Behavior in a Sheep Model of CNGA3 Achromatopsia. *Mol Ther.* 2015;23(9):1423-1433. doi: 10.1038/mt.2015.114
- Ofri R, Averbukh E, Ezra-Elia R, et al. Six years and counting: restoration of photopic retinal function and visual behavior following gene augmentation therapy in a sheep model of CNGA3 achromatopsia. *Hum Gene Ther.* 2018;29(12):1376-1386. doi:10.1089/hum.2018.076
- Dai X, He Y, Zhang H, et al. Long-term retinal cone rescue using a capsid mutant AAV8 vector in a mouse model of CNGA3-achromatopsia. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188032. doi:10.1371/journal.pone.0188032
- Du W, Tao Y, Deng WT, et al. Vitreal delivery of AAV vectored Cnga3 restores cone function in CNGA3-/-Nrl-/- mice, an all-cone model of CNGA3 achromatopsia. *Hum Mol Genet.* 2015;24(13):3699-3707. doi:10.1093/hmg/ddv114
- Fischer MD, Michalakakis S, Wilhelm B, et al. Safety and vision outcomes of subretinal gene therapy targeting cone photoreceptors in achromatopsia. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(6):643-651. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1032
- Reichel FF, Michalakakis S, Wilhelm B, et al. Three-year results of phase I retinal gene therapy trial for CNGA3-mutated achromatopsia. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(11):1567-1572. doi:10.1136/bjophthalmol-2021-319067
- ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03758404>. Accessed May 21, 2025.
- ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02935517>. Accessed May 21, 2025.
- Michaelides M, Hirji N, Wong SC, et al. First-in-human gene therapy trial of AAV8-hCARp.hCNGB3 in adults and children with CNGB3-associated achromatopsia. *Am J Ophthalmol.* 2023;253:243-251. doi:10.1016/j.ajo.2023.05.009
- ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03001310>. Accessed May 22, 2025.
- ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02599922>. Accessed May 22, 2025.
- ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03278873>. Accessed May 22, 2025.
- Baxter MF, Borchert GA. Gene Therapy for achromatopsia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9739. doi:10.3390/ijms25179739



Dr. Selçuk AKDEMİR

2021 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. 2022 yılından bu yana Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sadık Eratik Göz Kliniği'nde göz hastalıkları uzmanlık eğitimine asistan doktor olarak devam etmektedir. Klinik ilgi alanları arasında retina hastalıkları, oküler yüzey hastalıkları yer almaktadır. Akademik ilgi alanlarına yönelik çalışmalarına devam etmektedir.