

DERLEME

REVIEW

Leber'in Konjenital Amarozi: Oküler Genetik Çalışmalar

Leber congenital amaurosis: Ocular Genetic Studies

¹Evrin POLAT / ORCID No: 0000-0001-6779-3496

²Hülya GÜNGEL / ORCID No: 0000-0001-8219-1389

¹Uzm. Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Prof. Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 02/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0529

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi ,Org. Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Etyemez Sok., Samatya, 34098, İstanbul

Tel./Phone: +905058585049 **E-posta/E-mail:** drevrmpolat@yahoo.com

ÖZ

Leber'in konjenital amarozi (LCA) farklı gen mutasyonlarının neden olduğu, hayatın ilk aylarında başlayan görme azlığı ve körlüğe neden olan bir grup kalıtsal retinal distrofidir. Voretigene neparvovec-rzyl (VN), biallelik RPE65 ilişkili LCA'da Amerikan Gıda ve İlaç dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı onayı alan ilk gen tedavisidir. Klinik çalışmalarda, yeterli sağlıklı retinal hücre varlığında görme keskinliğinde artış her zaman mümkün olmamakla beraber, retinal sensitivitede artış, düşük aydınlatmada hareket kabiliyetinde artış ve fonksiyonelliğin subjektif değerlendirilmesinde tatmin edici sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Tedavinin etkinliği haftalar içinde başlar ve yıllarca korunur. VN gen tedavisi ciddi sistemik yan etkiye neden olmamakla beraber subretinal uygulamaya ve cerrahiye bağlı oküler yan etkiler görülebilmektedir. Bir gen replasman tedavisi olan VN dışında, LCA ilişkili farklı gen mutasyonları ve farklı gen tedavi teknolojileri üzerine deneysel çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Leber'in konjenital amarozi, biallelik RPE65 mutasyonu, gen tedavisi

Abstract

Leber congenital amaurosis (LCA) is a group of inherited retinal dystrophies caused by different gene mutations, resulting in decreased vision and blindness starting in the first months of life. Voretigene neparvovec-rzyl (VN) is the first gene therapy for biallelic RPE65-associated LCA approved by U.S. Food and Drug Administration and European Medicines Agency. In clinical studies, although it is not always possible to obtain visual acuity improvement in the presence of viable retinal cells, improved retinal sensitivity, improved mobility in dim light conditions and subjective satisfactory results of functionality have been reported. The effect of gene therapy starts within weeks and is maintained for years. VN gene therapy does not cause serious systemic side effects. Ocular side effects may be observed due to subretinal injection procedure and surgery. Apart from VN which is a gene replacement therapy, clinical trials on different gene therapy techniques and gene mutations associated with LCA and are ongoing.

Keywords: Leber congenital amaurosis, biallelic RPE65 mutation, gene therapy

Giriş

Leber'in konjenital amarozi (LCA) genetik heterojenite gösteren, monogenik, sıklıkla otozomal resesif aktarılan bir grup göz hastalığıdır.¹ Etiyolojisinde vizüel siklusta

ve fotoreseptör (FR) gelişimi ve bütünlüğünde işlevi olan proteinleri sentezleyen 25'ten fazla gende 400'den fazla mutasyon tanımlanmıştır.² Çalışmalarda LCA ile en sık

ilişkili gen mutasyonları *CEP290*, *GUCY2D* ve *RPE65* olarak görülse de etnik farklılıklar görülebilir.³ LCA tek tip bir hastalık olmaktan öte genotip/fenotip bağlamında farklı klinik özellikler gösterebilen alt tipleri vardır. Varyant gen uğradığı mutasyona göre aşağıda anlatıldığı gibi farklı sonuçlar doğurabilir.

- **Nonsense mutasyonlar:** Tek bir nükleotidin değişimi, prematür sonlanma kodonu oluşmasına ve mutasyona uğrayan genin protein sentezinin inhibisyonuna bağlı “fonksiyon kaybı”na neden olur.
- **Missense mutasyon:** Tek bir nükleotidin değişimi sentezlenen proteindeki bir aminoasidin değişimine bağlı olarak “fonksiyon kaybı”na, yeni bir “fonksiyon kazanımı”na ya da sağlıklı allelin sentezlediği protein fonksiyonu ile çatışmaya girerek “dominant-negatif etki”ye neden olur.
- **İndel mutasyonlar (yerleşme-eksilme mutasyonları):** Genoma bir ya da birkaç nükleotid yerleşme ya da eksilmesiyle ya çerçeve kayma sonucu sonlanma kodonu oluşur (fonksiyon kaybı) ya da sentezlenen protein yapısı değişerek yeni fonksiyon kazanımı olur.

Fonksiyon kaybı konvansiyonel gen replasmanı, uçbirleştirme hatasına neden olan mutasyonun düzenlenmesi ya da transkripsiyon esnasında es geçilmesiyle tedavi edilebilirken fonksiyon kazanımı varyant genin düzenlenmesi ya da RNA seviyesinde protein sentezi inhibisyonu ile yapılabilir. LCA’da farklı gen tedavi yöntemleriyle klinik çalışmalar dünden bugüne devam etmektedir (Tablo).

Gen Replasmanı

Gen replasman tedavisinin temel prensibi hedef hücreye nonfonksiyone genin sağlıklı bir kopyasını transfer ederek işlevini geri kazandırmaktır. Göz hedef dokuya kolay erişilebilir olması, tedavi etkinliğinin noninvaziv testlerle ve kontralateral gözle kıyaslanarak değerlendirilebilmesi, immün ayrıcalıklı yapısı nedeniyle gen tedavi çalışmaları için uygun ve cazip bir organdır. Kalıtsal retina distrofilerinde fonksiyonel kaybın dejenerasyona yol açmasına kadar latent bir periyod vardır. Bu dönemde fonksiyonun yerine konması prognozu iyi yönde etkileyebilir. Gen replasmanında komplementer DNA (cDNA) bir vektör yoluyla hedef hücreye aktarılır.

Adeno-ilişkili Virüs

Gen replasmanında sıklıkla viral vektörler kullanılmaktadır.⁴ En sık kullanılan vektör Adeno-ilişkili virüstür (AAV). Bunlar 25 nanometre (nm) boyutunda küçük, tek zincirli DNA parvovirüsleridir. Nükleus içinde epizom olarak kalırlar ve konak genomuna entegre olmazlar. Rekombinant AAV’de (rAAV) genetik materyal çıkarılır ve virüse ait tek genetik materyal aktarılabilecek vahşi tip genin her iki ucunda bulunan ters terminal tekrarlardır. Spesifik bir hücre tipini enfekte etmeyi sağlayan kapsid proteinlerine göre 100’den fazla serotipi vardır. En sık kullanılan AAV2 serotipi konak hücre içerisinde replikasyona uğramaları için adından da anlaşılacağı üzere adenovirüs gibi bir başka virüse ihtiyaç duyarlar. Düşük immünite ve toksisiteye sahip olmaları, 2-4 hafta içinde başlayan ve uzun dönem transgen

Tablo: LCA’da gen tedavisiyle ilgili yapılan klinik çalışmalar

Gen	Klinik Çalışma ID	Faz	İlaç	Başlangıç (ay.yıl)	Gen tedavi yöntemi	Vektör	Uygulama şekli	Sponsor
RPE65	NCT00643747	1/2	rAAV2/2.hRPE65p.hRPE65	01.2007	Gen replasmanı	rAAV2/2	subretinal	University College, London
	NCT00481546	1	rAAV2-CBSB-hRPE65	07.2007	Gen replasmanı	rAAV2	subretinal	University of Pennsylvania
	NCT00516477	1	voretigene neparvovec-rzyl	09.2007	Gen replasmanı	rAAV2	subretinal	Spark Therapeutics, Inc.
	NCT00821340	1	rAAV2-hRPE65	02.2009	Gen replasmanı	rAAV2	subretinal	Hadassah Medical Organization
	NCT00749957	1/2	rAAV2-CB-hRPE65	6.2009	Gen replasmanı	rAAV2	subretinal	Beacon Therapeutics
	NCT01208389	1/2	voretigene neparvovec-rzyl	11.2010	Gen replasmanı	rAAV2	subretinal	Spark Therapeutics, Inc.
	NCT01496040	1/2	rAAV2/4.hRPE65	09.2011	Gen replasmanı	rAAV2/4	subretinal	Nantes University Hospital
	NCT00999609	3	voretigene neparvovec-rzyl	10.2012	Gen replasmanı	rAAV2	subretinal	Spark Therapeutics, Inc.
	NCT02781480	1/2	AAV2/5-OPTIRPE65	04.2016	Gen replasmanı	rAAV2/5	subretinal	MeiraGTX UK II Ltd
CEP290	NCT03140969	1/2	QR-110(Sepofarsen)	10.2017	RNA AON	-	İntravitreal	Laboratoires Thea
	NCT03913143	2/3	QR-110(Sepofarsen)	04.2019	RNA-AON	-	intravitreal	ProQR Therapeutics
	NCT03872479	1/2	EDIT-101	09.2019	Gen düzenleme	rAAV5	subretinal	Editas Medicine, Inc.
	NCT06891443	3	QR-110(Sepofarsen)	03.2025	RNA-AON	-	intravitreal	Laboratoires Thea
GUCY2D	NCT03920007	1/2	ATSN-101	09.2019	Gen replasmanı	rAAV5	subretinal	Atsena Therapeutics Inc.
LCA5	NCT05616793	1/2	OPGx-001	06.2023	Gen replasmanı	rAAV8	subretinal	Opus Genetics, Inc

ekspresyonu sağlamaları avantaj iken düşük yüklenici kapasitesi [4,7 kilobay (kb)] en önemli dezavantajdır. AAV taşıma kapasitesini arttırmak için gen kasedinde çift vektör kullanılabilir.⁵ Vektörün hücre tropizmini artırmak için hibrid vektörler oluşturulabilmektedir.⁶ AAV ile taşınan transgenin ana hedefi retina pigment epiteli (RPE) ve FR'ler olduğu için subretinal uygulama gerekmektedir. Fakat subretinal uygulama genin kısıtlı bir alana transferini sağlar. İntravitreal (İV) yol ile gen tedavisi iç retina patolojileri için uygun olsa da retina katlarını, özellikle internal limitan membranı (İLM) aşarak FR ve RPE'ye etkin bir gen aktarımı sağlayabilen AAV kapsidi henüz mevcut değildir. Yapılan bir fare deneyinde AAV2 kapsidinin modifiye edilmesi ile İV yolla uygulandığında retina katlarını geçerek FR'lere transgen aktarımını sağlayabildiği görüldü.⁷ Ayrıca vitreus subretinal bölge kadar immün ayrıcalıklı değildir ve vektörün var olan antikorlar ile nötralize edilebilme riski vardır. Toplumda %30-60 oranında AAV'ye karşı antikor mevcuttur.⁸ Suprakoroidal enjeksiyonun FR'lere gen aktarımını sağladığı gösterilmiştir. Fakat koroidin yüksek kanlanması hem sistemik yan etkilere yol açma hem de vektörün hızlı elimine olma riskini taşır.⁹ Makak maymunlarında yapılan bir çalışmada İLM altı enjeksiyonun da FR'lere gen aktarımını sağladı görüldü.¹⁰

AAV vektörü ile gen replasman tedavisinin etkinliğinin hayvan deneylerinde bir dekada kadar, faz 1-2 çalışmalarının uzun dönem sonuçlarında 7,5 yıla kadar sürdüğü gösterilmiştir.¹¹

Lentivirüs

Gen tedavisinde kullanılan bir başka viral vektör de tek zincirli bir retrovirüs olan lentivirüslerdir. Konak hücreyi enfekte etmelerinin ardından ters transkripsiyonla elde edilen DNA genomu konak genomuna entegre ederler. AAV'lere kıyasla yüksek yüklenici kapasiteleri avantajdır (8 kb) fakat konak hücre DNA'sına entegre olabildiklerinden mutasyonlara neden olabilirler.

Nanotaşıyıcılar

10-1000 nm boyutunda lipozom, inorganik ve polimer nanotaşıyıcılardır. Virüs vektörlere göre yüksek yüklenici kapasite, düşük immünojenite gösterirler fakat muhtemel toksisite riski ve hedef dokuya yönlendirilebilmeleriyle ilgili zorluklar vardır.¹²

RPE65-LCA2 ile ilgili Preklinik ve İlk Klinik

Çalışmalar

2001 yılında Acland ve arkadaşları RPE65 biallelik gen mutasyonu olan İsveç Briard köpeğinde RPE65 cDNA aktarımını rAAV2 vektörü eşliğinde subretinal uygulama

ile gerçekleştirdi. Görsel uyarılmış potansiyel (VEP), elektoretinogram (ERG) ve pupil cevabında anlamlı düzelme kaydedildi.¹³ Bunu fare embriyolarına in utero gen aktarım çalışması izledi.¹⁴ Ardından 2007'de biallelik RPE65-LCA2'de ilk faz 1/2 gen çalışması Londra merkezli olarak (University College London) başladı (NCT00643747).

Yayınlanan raporlarda sistemik yan etki ya da toksik etki görülmedi. İlk yıl retinal sensitivitede artış tespit edildi fakat bir yıl sonunda bu etki ortadan kalktı. Çalışmaya alınan üç olgudan birinde mikropereimetre ve loş ışıkta hareket kabiliyetinde düzelme oldu.¹⁵ Grup, transgen ekspresyonunu artırmak amacıyla vektörde modifikasyona gitti ve 2016'da AAV2/5-OPTIRPE65 faz 1/2 çalışması başladı (NCT02781480). İlk grupla eş zamanlı olarak ikinci bir grup (University of Florida ve University of Pennsylvania) rAAV2-CBSB-hRPE65 ile klinik çalışmalar başlattı (NCT00481546). Tam alan uyarı testinde (FST) retinal sensitivitede anlamlı düzelme görüldü, düzeltilmiş görme keskinliği (DGK) etkilenmedi. Bir olguda enjeksiyon yerinde yeni bir fiksasyon noktası, bir "psödofovea" oluşumuna bağlı görme artışı tespit edildi.^{16,17}

Üçüncü grup da Philadelphia çocuk hastanesinde Voretigene Neparvovec-rzyl (VN) ile önce güvenlik ardından doz artımı çalışmalarına başladı (NCT00516477).

Grup VN'ı $1,5 \times 10^{10}$ - $1,5 \times 10^{11}$ vektör genom (vg) aralığında 150 ml-300 ml dozlarla subretinal uyguladı. Maguire ve arkadaşlarının yayınladığı ilk sonuçlarda herhangi ciddi sistemik yan etki görülmedi. Bir olguda makula deliği gelişti.¹⁸ Nistagmista azalma ve pupil cevabında düzelme kaydedildi. Tek taraflı VN uygulanan 3 olgu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile değerlendirildi ve gen tedavisinin vizüel kortekste loş ışıkta, orta ve yüksek kontrastta uyarılmaya neden olduğu gösterildi. Tedavi almayan gözlerde ise orta kontrastta uyarılma görülmez iken yüksek kontrastta primer vizüel korteks dışında düzensiz uyarılmalar oluşmuştur.¹⁹ Uzun dönem çalışmalarda AAV'ye karşı antikor görüle de gen aktarımında azalma yaratan bir immünolojik reaksiyon gelişmedi. Antikor seviyesi 1. yılda bazal seviyeye döndü.²⁰

Bilateral tedavi uygulanan faz 3 çalışmasında fonksiyonel görmeyi değerlendirebilmek için multi lüminesans mobilite testi (MLMT) geliştirildi. 1-400 lux arası 7 farklı aydınlatma seviyesinde engellerin olduğu bir kulvarda en düşük aydınlatmada (1 lux) başarı, en yüksek skora sahipti. Çalışmaya alınma kriterleri biallelik RPE65 gen mutasyonu tespit edilen 3 yaş ve üzeri DGK $\leq 20/60$ (Snellen), santral fovea kalınlığı (SFK) arka kutupta $\geq 100 \mu$ görme alanı (GA) III4e izopter ile herhangi bir meridyende ≤ 20 derece olması

idi. $1,5 \times 10^{11}$ vg subretinal uygulamasından üç gün öncesinde 1mg/kg/gün oral prednisolone ile (maksimum 40 mg/gün) bir hafta immüsupresyon uygulandı. VN 300 ul (0,3 ml) damar arkadlarına, fovea santralinden ve atrofi ya da pigment kümeleri alanlarından kaçınarak 41 G kanül ile subretinal bleb yavaşça oluşacak şekilde uygulandı. Olgulara sıvı-hava değişimi yapıldı ve 24 saat sırtüstü pozisyonda tutuldu. Birincil olarak MLMT skorunda düzelme, ikincil olarak FST, GA ve DGK değişim değerlendirildi. 1 yıl sonunda MLMT'de anlamlı düzelme gösteren olgularda aynı zamanda FST'de de anlamlı düzelme görüldü. Tedavi almayan kontrol grubunda FST'de düzelme olmazken VN grubunda 2 log ünit arttı fakat DGK'de anlamlı artış olmadı. Goldmann perimetride (III4e izopter) GA'da anlamlı genişleme kaydedildi. En sık yan etkiler geçici hafif oküler inflamasyon ve geçici göz içi basınç artışıydı. Düşük aydınlatmada hareket kabiliyetinde artış, MLMT skorunda anlamlı artış ile ortaya kondu. Daha önce bir göze AAV ile RPE65 gen tedavisi almış olgularda kontralateral göze aynı tedaviyi alması sonrası immün reaksiyon gelişmedi.²¹

VN faz1 ve faz 3 çalışma sonuçlarında GA (III4e) toplam derece kontrol grubunda azalırken tedavi grubunda iki katına çıktı. FST'de retinal sensitivitede birinci ayda başlayan ve dört yıl sonunda hâlâ korunan anlamlı derecede düzelme kaydedildi. Tedavi grubunda yaklaşık 2/3 oranında test edilen en düşük aydınlatma olan ve beklenen muhtemel en yüksek iyileşmeyi gösteren 1 lux aydınlatmada MLMT'de başarı kaydedildi. Kontrol grubunda 1 lux aydınlatmada MLMT'de başarılı olan olgu olmadı. Tedavi grubundaki 40 olgudan birinde glokoma bağlı optik atrofi, birinde foveal atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişti.²²

VN, Luxturna ticari ismiyle 2017'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2018'de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından bir göz hastalığının in vivo gen tedavisinde onanmış ilk tedavisi olmuştur.

Voretigene Neparvovec-rzyl (Luxturna) Çalışmaları

İlacın yetkilendirilmesi sonrası ilk güvenlik çalışması olan PERCEIVE çalışmasında 2 yıl sonunda DGK'de ve SFK'da anlamlı değişiklik bulunmasa da 18 yaş altı grupta DGK'de düzelme yetişkin gruptan daha iyiydi. FST'de anlamlı düzelme 1. ayda başladı ve en yüksek düzelme 6.ayda kaydedildi. %10,4 gözde enjeksiyon yerinde ya da herhangi bir yerde koryoretinal atrofi (KRA) gelişti ve iki yıl boyunca değişiklik göstermeden kaldı. Bu bulgu faz 3 çalışmasında görülmemiş bir yan etkiydi. Sistemik yan etki görülmezken %5,5 gözde oküler inflamasyon görüldü. Çalışmada ikincil olarak değerlendirilmesi planlanan hamilelik güvenliği, hasta mahremiyeti nedeniyle değerlendirilemedi.²³

Deng ve ark.²⁴ yaptığı çalışmada pediatrik popülasyonda (3-17 yaş) 6-12. ayda FST'de anlamlı düzelme, Goldman GA'da III4e izopter boyutunda toplam derecede +221'ilk anlamlı artış, DGK'de anlamlı artış (logMAR 0.98±0,40'a karşın logMAR 0.83±0,35), SFK'da hafif ama anlamlı azalma (215±15'e karşı 206±11 µ) görüldü. En sık görülen yan etki tedavi ile kontrol altına alınan göz içi basıncı (GİB) artışı idi. Çalışmalarda subfoveal enjeksiyonun mekanik travmaya bağlı olarak incelemeye neden olabileceği öne sürüldü.²⁵

Wang ve ark.²⁵ yaptığı bir metaanalizde karanlık adapte FST'de mavi flaş uyarımı ile elde edilen rod sensitivitesinde anlamlı artış görülürken kırmızı flaş uyarımı ile elde edilen kon sensitivitesinde anlamlı fark görülmedi. RPE65 gen tedavisinin başlıca rod FR fonksiyonunda düzelme sağladığı sonucuna ulaşıldı. 1 yıl sonunda DGK'de 0,1 logMar'lık anlamlı bir artış söz konusu iken 2-3 yıl sonunda tedavi alan ve almayan gözler arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Hücrede apoptozis başlamış ise gen tedavisi ile fonksiyonun yerine konması çok etkili sonuçlar doğurmayabilir. Yapılan bir fare deneyinde RPE65 gen replasmanı bir antiapoptotik faktör olan Bcl-2 gen replasmanı ile tek AAV vektörü üzerinden gerçekleştirerek RPE hücrelerinde çoktan başlamış olan apoptozisin yavaşlatılarak yapılan tedavinin etkinlik süresinin arttırılabileceği öne sürüldü.²⁶

VN ile yapılan çalışmalarda en iyi sonuçlar Ludwig-Maximilians Üniversitesinden (LMU-Munich) bildirildi. Bilateral RPE65 gen tedavisi yapılan okul öncesi 4 çocukta 2 olgunun birer gözünde cerrahi ile düzelen retina dekolmanı (RD) gelişmesine rağmen, %75 gözde DGK'de 0,3 logMar ünit artış oldu. Bir olgunun bir gözünde DGK'i tama çıktı (logMar 0). Nistagmus amplitüdünde azalma, loş ışıktaki oryantasyonda anlamlı düzelme ve yardım alma ihtiyacında azalma oldu. DGK'deki yüksek artış, genç yaşa bağlı FR hasarının az olmasına ve nistagmus amplitüdünün azalmasına bağlandı. Preoperatif ERG yapılabilmemiş ve ERG cevabı olmayan 2 olgunun birer gözünde kaydedilebilen bir ERG cevabı elde edildi.²⁷ Genç yaş dejenerasyonun az olmasına bağlı iyi prognozla ilişkiliyse de yaş daima rezidüel FR fonksiyonu ile korrele değildir. Bir başka çalışmada 20-30 yaş Kohortu ile pediatrik Kohort karşılaştırılmış ve yaşın pupiller ışık reaksiyonu, FST ve DGK ile anlamlı ilişkisi bulunamamıştır.²⁸

Kanada'da RPE65 gen tedavisi uygulanan ilk 3 hastanın 18 aylık sonuçlarında DGK ve GA'da anlamlı düzelme elde edilmediği görülse de FST'de retinal sensitivitede postop 1. ayda başlayan ve 18 ay boyunca korunan anlamlı düzelme ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede subjektif düzelme kaydedilmiştir. Bu çalışmada iki olguda KRA

gelişti. 18 aylık takip süresince SFK'da anlamlı olmayan bir azalma görülse de dış nükleer tabaka (DNT) kalınlığında değişiklik görülmedi.²⁹ SFK ve DNT kalınlığında artış iyi görsel prognoz ile ilişkili bulunduğu gibi SFK'da azalmaya rağmen görsel ve fonksiyonel prognozun iyi olabildiği gözlenmiştir.²⁴ Bommakanti ve ark.³⁰ da VN teadisi sonrası ortalama 2,2 yıl takipte %14,4 oranında, DGK'de azalmaya neden olmayan ve fovea sensitivitesini etkilemeyen perifoveal KRA gelişimi bildirdiler. Çalışmalarda KRA'nin genç yaş ve miyopi ile ilişkili olabileceği öne sürüldü. Vektör toksisitesi ya da hastalığın doğal sonucu olma olasılığı da düşünüldü. Dormegny ve ark.³¹ enjeksiyon yerinde İLM soyulmasının KRA riskini azalttığını tespit etti.

Bir metaanalizde VN, tedavi endikasyonunu belirleyen kesin eşik değerlerin olmadığı ama DNT kalınlığının bir gösterge olabileceği öne sürüldü. Karar verirken optik koherens tomografi (OKT) parametreleri, renkli fundus foto, otofloresans ile sağlıklı retinal hücre varlığı değerlendirilmesi uygun olacaktır.³² Testa ve ark.³³ VN ile tedavinin 6. ay görme keskinliği artışı ile parafoveal DNT kalınlık artışı arasında korrelasyon olduğunu saptadı.

Kessel ve ark.³⁴ çalışmasında tedavi sonrası 9/23 gözde vitritis gelişti ve ortalama üç ayda düzeldi. 4 gözde aynı zamanda dış retina katlarında infiltrat görüldü ve bir gözde atrofi gelişimi ile sonuçlandı. Bir başka çalışmada da biri 22 aylık ve biri iki yaşında olmak üzere pediatrik üç olguda subretinal infiltrat bildirildi.³⁵ Üretici firma tarafından verilen güvenlik bilgilerine göre 12 ay altı kullanımı önerilmese de çok genç yaş, bu komplikasyon gelişiminde rol oynayabilir.

Bunun dışında daha nadir komplikasyonlar da bildirilmiştir. 1 olguda bir hafta ara ile bilateral VN tedavisinden 6 hafta sonra gelişen bilateral eksudatif RD bildirilmiştir. Bu olgu koinsidental gelişen Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı ya da sempatik oftalmi olarak değerlendirilmiş, verilen immünsupresyona rağmen görme keskinliği preop 20/250'den nihayi parmak saymaya düşmüştür.³⁶

Cerrahi yaklaşımda da farklılıklar mevcuttur. Arka hiyaloidin tamamen ayrılıp ayrılmadığını kontrol etmek için prezervansız triamsinolone kullanan olduğu gibi, bunun gen aktarımına etkisi olabileceğini düşünerek kaçınanlar da vardır.³⁷ Bazı cerrahlar subretinal enjeksiyonu dengeli tuz solüsyonu ile bir ön bleb oluşturarak yapmaktadır. Enjeksiyon asistans ile manuel olarak yapılabildiği gibi pedal kontrollü sistemle de yapılabilir.^{24,27} Enjeksiyon subfoveal ya da üst temporal damar arkına, bir noktadan verilebildiği gibi birden fazla noktadan verilebilir.²⁹ Genel olarak daha önce vurgulandığı

gibi foveada incelmeye neden olabileceğinden subfoveal enjeksiyondan kaçınılmaktadır. Mümkün ise intraoperatif OKT kullanmak faydalı olacaktır. Daha önce bahsedildiği gibi bazı cerrahlar enjeksiyon yerinde İLM'yi soymaktadır.²⁷ Rutin olarak yapılan sıvı-hava değişimi vektörün vitreye sızıntısını engellemek için birden fazla kez yapılabilir.

ATSN-101

GUCY2D LCA1'de ATSN-101 gen replasmanı tedavisi deneysel çalışması (NCT03920007) 2019'da başladı. Düşük orta ve yüksek doz tedavi alan grupta tedaviye bağlı herhangi bir ciddi yan etki görülmediği ve yüksek doz alan grupta FST'de birinci ayda başlayıp 12 ay sonunda devam eden anlamlı düzelme olduğu bildirildi.³⁸

Gen Düzenleme

Düzenli aralıklı palindromik tekrar kümeleri (CRISPR) ve CRISPR-ilişkili protein (Cas9) teknolojisi; bakteri ve arke gibi prokaryotlarda düzenli aralıklarla bölünmüş 21-37 baz çiftinden oluşan palindromik tekrar kümeleri aralarında benzer uzunlukta farklı kompozisyonlarda ayraçlar olduğu görüldü ve bunun organizmanın kazanılmış savunma mekanizması olduğu anlaşıldı. CRISPR sekansları yakınında bulunan CRISPR-Cas genleri nükleaz aktivitesi gösteren proteinleri sentezler.³⁹ Faj enfeksiyonunu takiben fajın genomunun bir kısmı bakteri tarafından kesilerek CRISPR sekansının içine entegre edilir. Bakteri aynı virüs ile enfekte olduğunda Cas endonükleazı ve CRISPR RNA (crRNA), bir ribonükleoprotein kompleksi oluşturarak viral genomu 2-5 baz çiftinden oluşan protospacer bitişik motifi (PAM) yakınından çift sarmal kırığı oluşturarak degrade eder. Cas endonükleazının etkin olabilmesi için hedef gen lokusunda PAM bulunması zorunludur. Bakterinin makas işlevi gören bu savunma mekanizması 2012 yılında gen düzenleme yöntemi olarak geliştirildi.⁴⁰ Bakteriden türetilen Cas proteini ve mutasyona uğramış gen lokusuna komplementer olarak üretilmiş rehber RNA (rRNA), virüs vektörü aracılığıyla hedef dokudaki mutasyonu düzenlemek için kullanılır. Bu yöntem gen replasmanı ile eksik proteinin sentezlenmesinin yetmediği ve mutant allelin inaktive edilmesi gerektiği otozomal dominant hastalıklarda büyük öneme sahiptir. Bu teknoloji, patojenik geni çift sarmal kırığı oluşturmadan düzenleyen baz düzenleme ve prime düzenleme olarak daha sofistike gen tedavi yöntemleri de geliştirilmiştir.⁴¹

EDIT-101

CEP290 (Centrosomal Protein 290) ile ilişkili LCA (LCA-10)'da en sık görülen varyant olan intron 26'daki adenin-guanin nokta mutasyonu c.2991+1655A-G mutasyonu

(IVS26) CEP290 sentezleyen mRNA transkripsiyonu sırasında bir uçbirleştirme hatasına neden olur ve bu protein sentezlenemez. CRISPR-Cas9 teknolojisi ile İntron 26'daki hatalı sekans çıkartılarak sağlıklı bir uçbirleştirme gerçekleşmesi sağlanır.⁴² CEP290 LCA-10 geni yaklaşık 8 kb boyutunda olup bir AAV vektörü içine paketlenemeyecek büyüklükte olduğundan gen replasmanı yerine gen düzenlenmesi ile tedavi edilebilir. Hedeflenmeyen genom lokusu üzerinde etki ederek hedef dışı etki gösterebilmeleri, bakteri derive Cas proteinini kullanımına bağlı immün cevap oluşturabilmeleri gibi dezavantajları vardır. Virüs vektörü yerine alternatif nanotaşıyıcılar üzerine çalışmalar sürmektedir.⁴³

İlk faz 1/2 klinik çalışması (NCT03872479) (BRILLIANCE) 2019'da başladı. EDIT-101 rAAV5 vektörü ile taşınan Staphylococcus aureus kaynaklı Cas9 (SaCas9) ve 2 rehber RNA subretinal uygulama ile doz yükseltme çalışmasında primer olarak yan etki ve toksisite profilini belirlemek amaçlandı. İkincil olarak mobilite skorları, görme artışı, pupiller cevap, SFK, GA değişimi değerlendirilmesi amaçlandı. VN protokolünde olduğu gibi üç gün önce immünsüpresif tedavi başlanarak tek taraflı, az gören göze 300 µl subretinal olarak uygulandı. %29 olguda $\geq 0,3$ logMar ünit DGK artışı görülürken görme keskinliği $\leq 1,4$ logMAR olan hiçbir olguda artış görülmedi. Kon FR fonksiyonunu yansıtan kırmızı flaş FST'de 6/14 olguda 0.6 log cd.s/m² anlamlı düzelme görüldü. Bir olguda cerrahiye bağlı komplikasyon (vitre içi hemoraji) 1 olguda da OKT'de takiplerde düzelen subretinal hiperreflektif birikim gelişti. Hiçbir olguda ilaca bağlı ciddi yan etki izlenmedi.⁴⁴

Antisense oligonükleotid (AON)

İntronik mutasyon varlığında transkripsiyonda intron içeren pre-messenger RNA (pre-mRNA), matür mRNA'ya çevrilirken intron parçası içeren psödoekzon oluşur. Bu da ya aberan bir protein senteziyle ya da erken bir durdurma kodonu oluşması aracılığıyla protein sentezi inhibisyonuyla sonuçlanır. AON'ler tek sarmallı RNA ya da DNA parçalarıdır. Belirli gen ile ilişkili pre-mRNA ya da mRNA'ya bağlanarak oluşan RNA-RNA ya da DNA-RNA hücre içinde RNAaze H endonükleazıyla parçalanarak translasyon engellenir ve mutant gen susturulmuş olur ya da mutant sekansın transkripsiyon sırasında es geçilmesini sağlar.⁴⁵ Spesifik olarak mutant alleli inaktive ederek vahşi tip genin baskın kalmasını sağlayabileceği için otozomal dominant kalıtmında dominant-negatif etkiyi ortadan kaldırabilir. AON gen replasmanı ve gen düzenlemeden farklı olarak RNA

tabanlı bir tedavidir. Genomu kalıcı olarak değiştirmez. Bu nedenle etkisi kısa sürelidir ve klinik deneylerde bir yükleme dozunu takiben 3-6 ay aralıklarla reenjeksiyon yapılır. Fakat intravitreal uygulayımı, subretinal uygulamaya göre daha kolay ve daha geniş etki alanına sahip olması avantajını getirir. Vektöre ihtiyaç duymazlar. Bu yüzden vektörün taşıma kapasitesini aşan gen tedavileri için uygun olabilirler.

QR-110 (Sepofarsen)

CEP290 LCA-10'da AON olan QR-110 (Sepofarsen) ile faz 1/2 çalışmaları 2017'de başladı. İlk yayınlanan sonuçlara göre hiçbir olguda ciddi yan etki görülmedi. En sık görülen yan etki %72 oranıyla katarakt oluşumu idi. Tedavi edilen tarafta %45 oranında DGK'de 0,3 logMar ve üzeri artış oldu. Işık persepsiyonu olan beş olgunun dördünde DGK'de anlamlı artış olmaz iken bir olguda Snellen 20/400'e yükseldi. DGK'deki artış 12 ay boyunca korundu. Hem mavi hem kırmızı flaş FST testinde anlamlı düzelme görüldü (NCT03140969).⁴⁶ Faz 3 çalışması olan Illuminate çalışmasında ise sonuçlar faz 1/2 kadar yüz güldürücü değildir. DGK ve FST'de iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Faz 3 çalışmasında faz 1/2 çalışmasına kıyasla fonksiyonel kazanımının düşük olması kontrol olarak sham kolu kullanılmasına bağlanmıştır. Güvenlik profili faz 1/2 ile uyumludur (NCT06891443).

Son olarak optogenetik tedavide, ışık duyarlı FR'lerin kalıcı hasara uğradığı durumlarda ikinci, üçüncü sıra nöronları İV yolla opsin eksprese eden gen transfer edilerek ışığa duyarlı hale getirilmesi yani bir çeşit retinal katmanlarının yeniden programlanması amaçlanmıştır. Bazı kalıtsal retina distrofilerinde optogenetik tedavi çalışmaları sürmektedir (PIONEER) (NCT03326336).⁴⁷ Pek çok farklı hücrede olduğu gibi retinada da gen regülasyonunda rol oynayan mikroRNA'ların, hayvan çalışmalarında FR sağkalımına etki ettiği görüldü. Mutasyondan bağımsız bir tedavi/adjuvan tedavi seçeneği olarak ümit vadetmektedir.^{48,49} Nöroprotektif ve antioksidan tedaviler de gen tedavisinin etkinliğini arttırabilirler.^{50,51} İndüklenmiş pluripotent hücrelerden elde edilmiş 3 boyutlu retinal organoid modelleri prelinik gen çalışmaları için iyi olanak sağlamaya devam edecektir.⁵²

Sonuç

LCA'da ilk ve şu an için onaylı tek gen tedavisi VN (Luxturna)'dır. Biallelik RPE65 gen mutasyonunun genetik test ile kesinleşmesi şartıyla VN gen tedavisi özellikle genç yaşta değişken düzeylerde görme artışı ve görme alanı genişlemesi sağlayabilir. Görme keskinliği artmadığı

durumda da retinal sensitivitede, düşük aydınlatmada hareket kabiliyetinde ve günlük yaşam aktivitelerinde başkalarına bağımlılıkta anlamlı derecede düzelme gibi tatmin edici sonuçlar sağlayabilir. Tedavinin etkisi bir ay içinde çıkmakta ve uzun dönem sürmektedir. Tedavinin sistemik ciddi yan etkileri görülmezken daha çok cerrahiye bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Gen tedavisi endikasyon kriterleri keskin sınırlarla çizilmemekle beraber yaş, fundus bulguları, görüntüleme yöntemleriyle rezidüel sağlıklı hücre değerlendirmesi, kişisel potansiyel fayda ihtimalleri bir kar-zarar sağlaması yapılarak hep birlikte değerlendirilmelidir. Yeni gelişen gen tedavi teknolojileri daha az invaziv ve daha kontrollü tedavi seçenekleri vadetmektedir.

Açıklama

Bu çalışmada herhangi bir finansal ilintim yoktur.

Kaynaklar

1. Sather R 3rd, Ihinger J, Simmons M, Lobo GP, Montezuma SR. The clinical findings, pathogenic variants, and gene therapy qualifications found in a Leber Congenital Amaurosis phenotypic spectrum patient cohort. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1253. doi:10.3390/ijms25021253
2. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(4):391-419. doi:10.1016/j.preteyeres.2008.05.003
3. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(9):1147-1154. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309975
4. Ebner LJA, Grimm C. AAV Serotypes and their suitability for retinal gene therapy. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1415:131-134. doi:10.1007/978-3-031-27681-1_20
5. Hirsch VG, Boye SL, Boye SE. A Comprehensive review of clinically applied adeno-associated virus-based gene therapies for ocular disease. *Hum Gene Ther.* 2025. doi:10.1089/hum.2024.252
6. Buck TM, Wijnholds J. Recombinant Adeno-Associated viral vectors (rAAV)-vector elements in ocular gene therapy clinical trials and transgene expression and bioactivity assays. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4197. doi:10.3390/ijms21124197
7. Wang JH, Cui M, Liu H, et al. Cell-penetrating peptide-grafted AAV2 capsids for improved retinal delivery via intravitreal injection. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2025;33(1):101426. doi:10.1016/j.omtm.2025.101426
8. Calcedo R, Vandenberghe LH, Gao G, Lin J, Wilson JM. Worldwide epidemiology of neutralizing antibodies to adeno-associated viruses. *J Infect Dis.* 2009;199(3):381-390. doi:10.1086/595830
9. Kansara V, Muya L, Wan CR, Ciulla TA. Suprachoroidal delivery of viral and nonviral gene therapy for retinal diseases. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2020;36(6):384-392. doi:10.1089/jop.2019.0126
10. Gamlin PD, Alexander JJ, Boye SL, Witherspoon CD, Boye SE. SubILM injection of AAV for gene delivery to the retina. *Methods Mol Biol.* 2019;1950:249-262. doi:10.1007/978-1-4939-9139-6_14
11. Leroy BP, Fischer MD, Flannery JG, et al. Gene therapy for inherited retinal disease: long-term durability of effect. *Ophthalmic Res.* 2023;66(1):179-196. doi:10.1159/000526317
12. Jony MJ, Joshi A, Dash A, Shukla S. Non-viral delivery systems to transport nucleic acids for inherited retinal disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(1):87. doi:10.3390/ph18010087
13. Acland GM, Aguirre GD, Ray J, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet.* 2001;28(1):92-95. doi:10.1038/ng0501-92
14. Dejneka NS, Surace EM, Aleman TS, et al. In utero gene therapy rescues vision in a murine model of congenital blindness. *Mol Ther.* 2004;9(2):182-188. doi:10.1016/j.yymthe.2003.11.013
15. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2231-2239. doi:10.1056/NEJMoa0802268
16. Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, et al. Treatment of Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. *Hum Gene Ther.* 2008;19(10):979-990. doi:10.1089/hum.2008.107
17. Cideciyan AV, Hauswirth WW, Aleman TS, et al. Vision 1 year after gene therapy for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2009;361(7):725-727. doi:10.1056/NEJMc0903652
18. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2240-2248. doi:10.1056/NEJMoa0802315
19. Ashtari M, Cyckowski LL, Monroe JF, et al. The human visual cortex responds to gene therapy-mediated recovery of retinal function. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2160-2168. doi:10.1172/JCI157377
20. Simonelli F, Maguire AM, Testa F, et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. *Mol Ther.* 2010;18(3):643-650. doi:10.1038/mt.2009.277
21. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):849-860. doi:10.1016/S0140-6736(17)32235-3
22. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, safety, and durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: results of phase 1 and 3 trials. *Ophthalmology.* 2019;126(9):1273-1285. doi:10.1016/j.ophtha.2019.06.017
23. Fischer MD, Simonelli F, Sahni J, et al. Real-world safety and effectiveness of Voretigene Neparvovec: results up to 2 years from the prospective, registry-based PERCEIVE study. *Biomolecules.* 2024;14(1):122. doi:10.3390/biom14010122
24. Deng C, Zhao PY, Branham K, et al. Real-world outcomes of Voretigene Neparvovec treatment in pediatric patients with RPE65-associated Leber congenital amaurosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(5):1543-1550. doi:10.1007/s00417-021-05508-2
25. Wang X, Yu C, Tzekov RT, Zhu Y, Li W. The effect of human gene therapy for RPE65-associated Leber's congenital amaurosis on visual function: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):49. doi:10.1186/s13023-020-1304-1
26. Liu Y, Tai J, Yu C, Xu D, Xiao D, Pang J. Unlocking therapeutic potential: dual gene therapy for ameliorating the disease phenotypes in a mouse model of RPE65 Leber congenital amaurosis. *Front Med (Lausanne).* 2024;10:1291795. doi:10.3389/fmed.2023.1291795
27. Gerhardt MJ, Priglinger CS, Rudolph G, et al. Gene therapy with Voretigene Neparvovec improves vision and partially restores electrophysiological function in pre-school children with Leber congenital amaurosis. *Biomedicines.* 2022;11(1):103. doi:10.3390/biomedicines11010103
28. Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, et al. Gene therapy for Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(1):9-24. doi:10.1001/archophthalmol.2011.298

29. Tayyib A, Parameswarappa DC, Kertes PJ, et al. Insights into the effects of subretinal Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65-associated Leber congenital amaurosis. *Can J Ophthalmol*. 2025;S0008-4182(24)00374-0. doi:10.1016/j.jco.2024.12.006
30. Bommakanti N, Young BK, Sisk RA, et al. Classification and growth rate of chorioretinal atrophy after Voretigene Neparvovec-Rzyl for RPE65-mediated retinal degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2024; 8(1):42-48. doi:10.1016/j.oret.2023.08.017
31. Dormegny L, Studer F, Sauer A, et al. Could internal limiting membrane peeling before Voretigen Neparvovec-ryzl subretinal injection prevent focal chorioretinal atrophy? *Heliyon*. 2024;10(3):e25154. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e25154
32. Testa F, Bacci G, Falsini B, et al. Voretigene Neparvovec for inherited retinal dystrophy due to RPE65 mutations: a scoping review of eligibility and treatment challenges from clinical trials to real practice. *Eye (Lond)*. 2024;38(13):2504-2515. doi:10.1038/s41433-024-03065-6
33. Testa F, Melillo P, Di Iorio V, et al. Visual function and retinal changes after Voretigene Neparvovec treatment in children with biallelic RPE65-related inherited retinal dystrophy. *Sci Rep*. 2022;12(1):17637. doi:10.1038/s41598-022-22180-6
34. Kessel L, Christensen UC, Klemp K. Inflammation after Voretigene Neparvovec administration in patients with RPE65-related retinal dystrophy. *Ophthalmology*. 2022;129(11):1287-1293. doi:10.1016/j.opthta.2022.06.018
35. Lopez J, Borchert M, Lee TC, Nagiel A. Subretinal deposits in young patients treated with Voretigene Neparvovec-rzyl for RPE65-mediated retinal dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(3):299-301. doi:10.1136/bjo-2022-321488
36. Lidder AK, Choi S, Modi YS, et al. Bilateral exudative retinal detachments after subretinal gene therapy with Voretigene Neparvovec-rzyl for RPE65 Leber congenital amaurosis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2023;32:101879. doi:10.1016/j.ajoc.2023.101879
37. Lorenz B, Künzel SH, Preising MN, et al. Single center experience with Voretigene Neparvovec gene augmentation therapy in RPE65 mutation-associated inherited retinal degeneration in a clinical setting. *Ophthalmology*. 2024;131(2):161-178. doi:10.1016/j.opthta.2023.09.006
38. Yang P, Pardon LP, Ho AC, et al. Safety and efficacy of ATSN-101 in patients with Leber congenital amaurosis caused by biallelic mutations in GUCY2D: a phase 1/2, multicentre, open-label, unilateral dose escalation study. *Lancet*. 2024;404(10456):962-970. doi:10.1016/S0140-6736(24)01447-8
39. Maeder ML, Stefanidakis M, Wilson CJ, et al. Development of a gene-editing approach to restore vision loss in Leber congenital amaurosis type 10. *Nat Med*. 2019;25(2):229-233. doi:10.1038/s41591-018-0327-9
40. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-821. doi:10.1126/science.1225829
41. Kantor A, McClements ME, MacLaren RE. CRISPR-Cas9 DNA base-editing and prime-editing. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6240. doi:10.3390/ijms21176240
42. Huang C, Li Q, Li J. Site-specific genome editing in treatment of inherited diseases: possibility, progress, and perspectives. *Med Rev (2021)*. 2022;2(5):471-500. doi:10.1515/mr-2022-0029
43. Li Y, Bolinger J, Yu Y, et al. Intracellular delivery and biodistribution study of CRISPR/Cas9 ribonucleoprotein loaded bio-reducible lipidoid nanoparticles. *Biomater Sci*. 2019;7(2):596-606. doi:10.1039/c8bm00637g
44. Pierce EA, Aleman TS, Jayasundera KT, et al. Gene editing for CEP290-associated retinal degeneration. *N Engl J Med*. 2024;390(21):1972-1984. doi:10.1056/NEJMoa2309915
45. Dulla K, Aguila M, Lane A, et al. Splice-modulating oligonucleotide QR-110 restores CEP290 mRNA and function in human c.2991+1655A>G LCA10 models. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018;12:730-740. doi:10.1016/j.omtn.2018.07.010
46. Russell SR, Drack AV, Cideciyan AV, et al. Intravitreal antisense oligonucleotide Sepofarsen in Leber congenital amaurosis type 10: a phase 1b/2 trial. *Nat Med*. 2022;28(5):1014-1021. doi:10.1038/s41591-022-01755-w
47. Harris AR, Gilbert F. Restoring vision using optogenetics without being blind to the risks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(1):41-45. doi:10.1007/s00417-021-05477-6
48. Karali M, Guadagnino I, Marrocco E, et al. AAV-miR-204 protects from retinal degeneration by attenuation of microglia activation and photoreceptor cell death. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;19:144-156. doi:10.1016/j.omtn.2019.11.005
49. Carrella S, Di Guida M, Brillante S, et al. miR-181a/b downregulation: A mutation-independent therapeutic approach for inherited retinal diseases. *EMBO Mol Med*. 2022;14(11):e15941. doi:10.15252/emmm.202215941
50. de Lima-Vasconcellos TH, Bovi Dos Santos G, Móvio MI, et al. Neuroprotection provided by polyphenols and flavonoids in photoreceptor degenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2026;21(3):908-922. doi:10.4103/NRR.NRR-D-24-01638
51. Carver KA, Yang D. N-Acetylcysteine amide protects against oxidative stress-induced microparticle release from human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(2):360-371. doi:10.1167/iov.15-17117
52. Sai H, Ollington B, Rezek FO, et al. Effective AAV-mediated gene replacement therapy in retinal organoids modeling AIPL1-associated LCA4. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2024;35(1):102148. doi:10.1016/j.omtn.2024.102148



Uzm. Dr. Evrim POLAT

2003 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2010 yılında Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde uzmanlık eğitimini tamamladı. 2023 yılına kadar Tekirdağ Devlet Hastanesi ardından Tekirdağ Şehir Hastanesi'nde çalıştı. 2023 yılından beri İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışmaktadır. Vitreoretinal cerrahi ve prematüre retinopatisi ile ilgilenmektedir.