

DERLEME

REVIEW

RPE65 ile ilişkili Retinal Hastalıklar ve Oküler Genetik Çalışmalar**RPE65-associated Retinal Diseases and Ocular Genetic Studies**¹Mehmet Akif EROL / ORCID No: 0000-0001-7403-5001¹Fatih Bilgehan KAPLAN / ORCID No: 0000-0001-7580-5514¹Dr. Öğr. Üyesi, Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 20/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03/09/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0522**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** 39100 Eriklice, Kırklareli Merkez/Kırklareli**Tel./Phone:** +905052513092 **E-posta/E-mail:** dr.akiferol@gmail.com**ÖZ**

Kalıtısal retina distrofileri (KRD), görmeyi ciddi şekilde etkileyen, ilerleyici görme kaybıyla ilişkili fenotipik ve genetik olarak heterojen bir retina hastalıkları grubunu oluşturur. 270'den fazla çeşitli gendeki patojenik varyantlar KRD etiolojisinde rol oynamaktadır. KRD'ler içindeki çeşitli fenotipler arasında, retinitis pigmentosa (RP) ve Leber konjenital amorozi (LKA) önemli görme bozukluğu ile ilişkili bir spektrumu temsil eder. İlk olarak 1869'da Theodore Leber tarafından tanımlanan LKA, şiddetli çekinik kalıtmımlı erken başlangıçlı çubuk-koni distrofisini ifade eder. Daha hafif bir form olan erken başlangıçlı ciddi retina distrofisi (EBCRD), Leber tarafından 1916'da tanımlanmıştır. LKA tipik olarak doğumda veya ilk yıl içinde ortaya çıkar ve nistagmus, fotofobi ve elektroretinogramda (ERG) ciddi şekilde bozulmuş çubuk-koni tepkileri ile karakterizedir. EBCRD, yaşamın ilk beş yılında ortaya çıkar ve görmenin bir miktar korunması ve minimal ERG tepkileri ile karakterizedir. RP genellikle yaşamın ilk veya ikinci on yılında ortaya çıkar ve hem çevresel hem de merkezi görüşü etkileyen ilerleyici görme kaybı ilerleyicidir. Bu bozukluklar popülasyonlar arasında önemli genetik heterojenlik gösterir ve RPE65 genindeki mutasyon olası nedenlerden biridir. Zamanla, LKA, EBCRD ve RP ile ilişkili RPE65 mutasyonları, herhangi bir yoğunlukta ışık algısının kaybına ve navigasyonel görüşte derin bir azalmaya yol açar. Bu derlemede KRD'lere sebep olabilmesi nedeniyle üzerinde en çok çalışılan RPE65 geni özellikleri, RPE65 ilişkili retinal distrofilere üzerinde en çok çalışılan RP, LKA ve EBCRD hastalıklarının detayları ve güncel gen tedavileri üzerine çalışmalar ele alınacaktır.

Anahtar kelimeler: RPE65, retinitis pigmentosa, Leber konjenital amorozi, gen terapisi

Abstract

Inherited retinal degenerations (IRDs) constitute a phenotypically and genetically heterogeneous group of retinal diseases that severely affect vision and are associated with progressive vision loss. Pathogenic variants in more than 270 different genes have been implicated in the etiology of IRDs. Among the various phenotypes within IRDs, retinitis pigmentosa (RP) and Leber congenital amaurosis (LCA) represent a spectrum associated with significant visual impairment. LCA, first described by Theodore Leber in 1869, represents a severe recessive early-onset rod-cone dystrophy. A milder form, early-onset severe retinal dystrophy (EOSRD), was described by Leber in 1916. LCA typically presents at birth or within the first year and is characterized by nystagmus, photophobia, and severely impaired rod-cone responses on the electroretinogram (ERG). EOSRD presents within the first five years of life and is characterized by some preservation of vision and minimal ERG responses. RP usually presents within the first or second decade of life and is progressive with progressive vision loss affecting both peripheral and central vision. These disorders exhibit significant genetic heterogeneity across populations, and mutation in the RPE65 gene is one possible cause. Over time, RPE65 mutations associated with LCA, EOSRD, and RP lead to loss of light perception at any intensity and a profound reduction in navigational vision. In this review, the characteristics of the most studied RPE65 gene due to the fact that it can cause IRDs, the details of the most studied RP, LCA and EOSRD diseases from RPE65-related retinal dystrophies and studies on current gene therapies will be discussed.

Keywords: RPE65, retinitis pigmentosa, Leber congenital amaurosis, gene therapy

RPE65 Geni Hakkında

RPE65 proteini, retina pigment epitelindeki izomerohidrolaz aktivitesinin (tüm-trans retinil esterinin 11-cis retinole dönüşümü) kaynağıdır.¹ Retina pigment epiteli (RPE), retina fotoreseptör hücrelerinin dış yüzeyine komşu tek katmanlı basit bir epiteldir. Retinoid görsel döngüsü ve fotoreseptör dış segment disk fagositozu ve geri dönüşümü gibi birçok RPE'ye özgü işlev de dahil olmak üzere, fotoreseptör hücrelerinin sürekli bakımı için gerekli olan dış retinal metabolizmanın birçok aşamasında yer alır.

RPE65 geni ilk olarak Hamel ve ark.² tarafından omurgalılarda korunan ve RPE'yi içeren kalıtsal retinal bozukluklarda mutasyon yeri adayı olan, RPE'ye özgü mikrozomal protein olarak tanımlanmıştır. Nicoletti ve ark.,³ retinal pigment epitelindeki bol miktarda 65-kD proteini kodlayan, 14 kodlama ekzonu içeren RPE65 genini karakterize etti. Bunun, RPE'de özel olarak transkripsiyona uğrayan bir genin ilk yapısal karakterizasyonu olduğunu belirttiler. Hamel ve ark.,⁴ insan/hamster melez panelini kullanarak floresan in situ hibridizasyon yöntemiyle insan RPE65 geninin kromozom 1p31'de yer aldığını gösterdiler. RPE65, 533 amino asitten oluşan ve sadece RPE'de yüksek seviyelerde ifade edilen oldukça korunmuş bir proteindir.⁵ RPE65'in zarla çevrili form (mRPE65) ve çözünür form (sRPE65) olmak üzere iki formu vardır.^{5,6} RPE65, göze giren ışığın beyne iletilen elektrik sinyallerine dönüştürüldüğü çok adımlı bir süreç olan görsel döngüde yer alır. Işık retinadaki ışığa duyarlı pigmentlere ulaştığında, 11-cis-retinal'i all-trans-retinal'e dönüştürür. RPE65, all-trans-retinil esterini 11-cis-retinole yeniden dönüştüren ve yeni bir fotoizomerizasyon olayına hazır hale getiren bir izomerazdır.⁵ RPE65'in yokluğu, 11-cis-retinol seviyelerinde bir azalmaya ve RPE'de retinil esterlerin birikmesine neden olur.

Xue ve ark.⁷ RPE65'in membran ilişkili formunun (mRPE65) üçlü palmitoillenmiş olduğunu ve all-trans-retinil esterler için bir şaperon olduğunu, bunların 11-cis-retinal'e işlenmek üzere görsel döngüye girmesine izin verdiğini göstermiştir. RPE65'in çözünür formu (sRPE65) palmitoillenmemiş olup all-trans-retinil esterler yerine A vitamini için bir şaperondur. Bu nedenle, RPE65'in palmitoillenmesi ligand bağlanma seçiciliğini kontrol eder. 2 şaperon, mRPE65'in palmitoil donörü olduğu moleküler bir anahtar görevi gören lesitin retinol asiltransferaz (LRAT) tarafından birbirine dönüştürülür. Kromofor sentezi gerekmediğinde, mRPE65, LRAT tarafından sRPE65'e dönüştürülür ve daha fazla kromofor sentezi engellenir.

Görsel döngü içinde, bir izomerohidrolaz, all-trans retinil esterinin 11-cis retinole izomerizasyonundan ve hidrolizinden sorumludur ve LRAT, retinil ester substratını sağlar. Moiseyev ve ark.¹ rekombinant insan RPE65'in, all-trans retinil esterden 11-cis retinolu verimli bir şekilde ürettiğini buldu. Enzimatik aktivite, RPE65'in ifade düzeyine doğrusal olarak bağlıydı. Moiseyev ve ark.¹ RPE65'in retina görsel döngüsünün izomerohidrolazı olduğu sonucuna vardı. Ayrıca metal şelatlayıcılarla tedavi yoluyla sığır RPE mikrozomlarından metal iyonlarının yoksunluğunun Rpe65 izomerohidrolaz aktivitesini engellediğini buldu. Fe⁺² eklenmesi, aktiviteyi konsantrasyona bağlı bir şekilde geri kazandırdı ve RPE65'in retinoid görsel döngüsünde Fe⁺²'ye bağlı bir izomerohidrolaz olduğunu gösterdi. RPE65 geni mutasyonlarının fonksiyonel analizi konusunda Li ve ark.⁸ transfekte edilmiş kültürlenmiş insan RPE hücrelerini kullanarak, hastalıkla ilişkili mutant RPE65 geninin protein düzeyinde vahşi tip RPE65'ten daha düşük ifadeye sahip olduğunu gösterdi.

Kalıtsal Retina Hastalıkları

Kalıtsal retina hastalıkları, ilerleyici görme kaybına yol açan ve 1:3000 ile 1:4000 arasında birleşik yaygınlığa sahip bir grup rahatsızlıktır.⁹ KRD'ler, genetik nedenlerin ve fenotipik sunumların heterojenliği ile karakterizedir.⁹ RPE65 ile ilişkili KRD'lerin doğal seyri de değişkendir ve tipik olarak doğum ile beş yaş arasında başlar.¹⁰ RPE65 ile ilişkili KRD'li hastalar önemli ölçüde değişmiş bir görsel davranış (derin niktalopi, nistagmus ile ışığa bakma),¹¹ ciddi şekilde azalmış veya tespit edilemeyen fundus otofloresansına rağmen nispeten normal fundus görünümü,¹² elektroretinogramda (ERG) sinyal yokluğu veya rezidüel 30 Hz titreşim yanıtı olması¹³ ve düşük hipermetropik veya miyopik refraktif hata¹⁴ gösterir. Bazı hastalar genç yaşlarda normal veya neredeyse normal görme keskinliğine (GK) sahip olsa da genellikle yaşamın ilk on yılında belirgin şekilde bozulmaya başlar daha sonra 15-20 yaş civarında daha hızlı bir şekilde düşüşe geçer. Birçok hastada GK, 16 yaş civarında yasal körlük seviyelerine (20/200) kötülebilir.¹⁰ Dördüncü on yılda, tüm hastalar yasal olarak kördür ve birçoğunun ışık algısı dahi yoktur. Hipomorfik RPE65 alelleri olan bireylerde daha hafif hastalık fenotipleri tanımlanmıştır.¹⁵ Özellikle, fundus albipunktatus benzeri değişiklikleri olan bazı hastalarda biallelik RPE65 mutasyonlarının alışılmadık fenotipik belirtileri tespit edilmiştir.¹⁶ Vakaların büyük çoğunluğunda, RPE65 ilişkili KRD'ler otozomal resesif hastalıklardır. Ancak, bazı yazarlar tarafından vakaların küçük bir kısmında otozomal dominant kalıtım paterni de gösterilmiştir.^{17,18}

RPE65 ilişkili KRD'lerin Epidemiyolojisi

Dünya çapında 2,5 milyondan fazla kişinin KRD'lerden etkilendiği tahmin edilmektedir en yaygın form ise RP'dir.¹⁹ RP'nin prevalansı yaklaşık 1:4000'dir.²⁰ Özellikle, KRD hastalarının %21 ila %54'ünde RP vardır.^{21,22} Öte yandan, LKA/EBCRD'nin yaygınlığı 1:30.000 ila 1:80.000 arasında değişmektedir.^{14,23} LKA/EBCRD, tüm KRD'lerin yaklaşık %5'ini oluşturur ve bildirilen sayılar %2,59 ila %22 arasında değişmektedir.²¹⁻²³

Yapılan çalışmalarda farklı hasta popülasyonları, ilk tanılar veya değerlendirme yöntemlerinde ortak bir payda bulunmadığı için RPE65 mutasyon yaygınlık oranlarını doğru bir şekilde tahmin etmek zordur.

RPE65 varyantları KRD vakalarının %0,8-1,5'inden sorumludur.^{24,25} ABD'de, RPE65 mutasyonları olan kişilerin sıklığının 1:576.667 olduğu tahmin edilmektedir, bu da herhangi bir zamanda bu tür varyantlara sahip toplam 563 kişi veya yılda yedi yeni vaka anlamına gelmektedir.²⁶ Hanany ve ark.²⁷ yaptığı geniş çaplı genotip veri çalışmalarına göre biallelik RPE65 mutasyonları olan 15.620 kişi olduğunu ve bunların %60'tan fazlasının Afrika nüfusundan olacağını öngörmüştür.

Retinitis Pigmentosa (RP)

RP, baskın olarak çubuk fotoreseptörlerinin diffüz ilerleyici disfonksiyonu ve ardından koni fotoreseptörlerinin ve retina pigment epitelinin (RPE) dejenerasyonu ile karakterize, klinik ve genetik olarak heterojen bir kalıtsal retinal bozukluklar grubudur. Görme bozukluğu genellikle gece körlüğü ve ilerleyici görme alanı kaybı olarak ortaya çıkar. RP izole olarak (tipik RP) veya sistemik hastalıkla birlikte görülebilir. En yaygın KRD alt tipidir (1:4000).²⁰ RP'de, öncelikle periferik retinada fotoreseptörlerin kaybı, kemik spikülleri adı verilen pigment birikintilerinin ortaya çıkmasına neden olur.²⁸

Retinitis pigmentosa birçok farklı genetik bozukluğun bir koleksiyonu olduğundan, etiyoloji oldukça değişkendir. Ayrıca RP terimi, '-itis' ekiyle ima edilen iltihap durumunun, hastalık patofizyolojisinin belirgin bir parçası olmaması nedeniyle semantik olarak yanıltıcıdır. Bozukluk aslında bir distrofi veya genetik olarak belirlenen dejenerasyondur ve bir inflamatuvar bozukluk değildir. Ancak, son ortak yol apoptozisle fotoreseptör hücre ölümü gibi görünmektedir.

RP için genetik yatkınlık dışında bilinen bir risk faktörü yoktur. RP izole bir sporadik bozukluk olarak ortaya çıkabilir veya otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı olarak kalıtılabilir. Birçok vaka rodopsin geninin mutasyonundan kaynaklanır. Bir hastanın genetik test yaptırabileceği RP ile ilişkili birçok gen vardır.

Histopatolojik çalışmalar retinayı istila eden iki tip pigmentli hücre bulunmuştur: RPE tabakasından uzaklaşan tipik RPE hücreleri ve melanin içeren makrofaj benzeri hücreler. Bu değişikliklerin fotoreseptör hasarına karşı reaktif bir yanıt olduğu düşünülmüştür çünkü RPE erken fotoreseptör tutulum alanlarında morfolojik olarak nispeten normal görünmektedir. Başka bir incelemede, kısalmış iç segmentler ile zayıf organize olmuş, kısalmış veya hiç olmayan dış segmentler, inklüzyon cisimcikleri ve/veya perinükleer sitoplazmik membranöz girdaplar izlenmiştir.²⁹

RP'nin patofizyolojisi çeşitli hayvan modellerinde incelenmiştir.⁹ Sıçanlarda, RPE'nin dökülen çubuk dış segment disklerini fagosite edememesi sonucu oluşan retina dejenerasyonu, çubuk dış segment kalıntılarının birikmesine neden olmaktadır. Retinal dejenerasyon için homozigot resesif mutasyona sahip farelerde, çubuk fotoreseptörleri gelişmeyi durdurarak hücre sel olgunlaşma tamamlanmadan önce dejenerasyona uğramaktadır. Toksik seviyede sıklık guanozin monofosfata yol açan cGMP-fosfodiesterazdaki bir kusur da belgelenmiştir.

RP'ye neden olan 100'den fazla gen lokusu haritalanmış veya tanımlanmıştır. RP'ye neden olan genler, fototransdüksiyon kaskadı, retinoid döngüsü, fotoreseptör yapısı veya fotoreseptörün ve retina pigment epitelinin diğer biyolojik işlevlerini etkileyen genler olarak kategorize edilebilir. En sık bilinen nedenler, rodopsin (fototransdüksiyon kaskadı), USH2A (fotoreseptör yapısı) veya RPGR'deki (trafikte olası bir rolü olan silyaların veya silli hücrelerin bakımı) genlerindeki mutasyonlardır. Aynı gen defektine sahip hastalarda, belirli bir yaşta hastalığın şiddeti değişken olabilir. Son gelişmelere rağmen, vakaların yaklaşık %50'sinin hala bilinmeyen bir moleküler genetik temeli vardır. RPE65 defektleri ise genetik tedavi imkanları nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir.

Genel olarak, RP tanısı aşağıdaki bulgular mevcut olduğunda konur:

- İki taraflı tutulum (asimetrik olabilir)
- Gece görüşünde bozulma ve çevresel görüş kaybı
- Karanlık adaptasyonunda yüksek çubuk son eşiği ve/veya ERG testinde b dalgası genişliğinde azalan ve örtük zamanda uzayan veya esasen saptanamayan (sönmüş ERG) çubuk yanıtları
- Fotoreseptör fonksiyonunda ilerleyici kayıp

Retinitis pigmentosa tanısında klasik klinik üçlüsü arteriyol zayıflaması, retinal pigment değişiklikleri (kemik-spikül ve pigment kümeleri şeklinde hipopigmentasyon ve/veya hiperpigmentasyon olabilir) ve mumsu disk solukluğudur. Karakteristik pigment değişiklikleri, ağırlıklı olarak çubuklarla dolu olan orta-periferik fundusta meydana

gelir. 2 göz arasındaki fundus bulgularında genellikle yüksek derecede simetri vardır. Diğer yaygın belirtiler arasında vitreus hücreleri, RPE'nin depigmentasyonu ve atrofi, posterior subkapsüler kataraktlar, kistik maküler lezyonlar ve miyopi ve astigmatizma gibi refraktif hatalar bulunur.³⁰

Hastalar tipik olarak gece görüş sorunları (karanlıkta görememe veya karanlığa uyum sağlamada yavaşlık), ilerleyici çevresel görüş kısıtlaması ve hastalığın ileri evresinde tünel görme ile başvurlar. Hastaların her iki gözünde de tüm görme yetisini kaybetmesi nadirdir. 45 yaş ve üzeri RP tanılı yaklaşık 1000 hastayı içeren geniş bir çalışmada, hastaların dörtte birinin her iki gözünde görme keskinliği 20/200 veya daha kötüydü ve yarısından fazlasının görme keskinliği en az 1 gözünde 20/40 veya daha iyiydi. Hastaların sadece %0,5'i her iki gözünde de tamamen kördü.³¹

Tanı testlerinden olan tam alan ERG RP tanısında kullanılabilmektedir. Hastalığın erken evrelerinde a ve b dalgası genliklerinde azalma olur, ancak ileri evrelerdeki hastalarda ERG dalgaları anlamlı sonuçlar vermeyebilir. Orta ve ileri evre RP hastalarıyla yapılan bir çalışmada tam alan ERG testinde hiçbir hastada anlamlı yanıt alınamazken tüm olgular tam alan uyaran eşik ("full-field stimulus threshold", FST) testini rahatlıkla yapabilmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında RP olgularında görme keskinliği ve santral makula kalınlığı anlamlı olarak düşük, görme alanı ortalama defekt değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. mfERG değerlerine bakıldığında RP olgularında kontrol grubuna kıyasla tüm halkalarda ortalama P1 dalga amplitüdü anlamlı düzeyde düşük, ortalama P1 dalga pik zamanları ise uzun olarak saptanmıştır. FST testlerinin sonuçları kıyaslandığında beyaz, mavi, kırmızı FST ve mavi-kırmızı FST fark değerleri RP grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.³² Diğer bir elektrofizyolojik test olan elektrookülogram (EOG) kornea ile retina arasındaki elektrik potansiyelini ölçer ve RPE ve fotoreseptörlerin işlevinin bir ölçümüdür. Genellikle RP'de anormaldir; ancak ERG, fotoreseptör işlevinin tespiti için daha hassas bir test olarak kabul edilir ve bu nedenle EOG rutin olarak yapılmaz.

Karanlık adaptometri testi, çubukların veya konilerin subjektif bir tepkisini ortaya çıkarmak için uyuracak olan minimum ışık yoğunluğu ölçümüdür. Karanlık adaptometri, retina karanlığa adapte olurken belirli zaman aralıklarında çubukların mutlak eşliğini ölçer. RP'de, artan bir mutlak çubuk eşliği vardır ve karanlık adaptasyonu genellikle uzamıştır. Bu test erken vakaları tespit etmede yararlı olabilir.³³

Goldmann perimetresi prensibi kullanan görme alanı testinde görsel alanın orta çevresinde karakteristik olarak bir halka skotomu izlenir. Bu genellikle fiksasyondan yaklaşık 20 derece uzaklıkta izole skotomlar grubu olarak başlar

ve kademeli olarak birleşerek kısmi bir halka oluştururlar. Halkanın dış kenarı çevreye doğru nispeten hızlı bir şekilde genişlerken, iç kenar fiksasyona doğru yavaşça daralır. Hastalar genellikle 50'li veya 60'lı yaşlarına kadar küçük bir merkezi adadan ("tünel görüşü") görüşe sahiptir.³⁴ Görme alanı testi, hastalığın ilerlemesini izlemek ve yasal körlüğün durumunu belgelemek için faydalıdır.

Optik koherens tomografi (OKT) bazı RP hastalarında merkezi görme azalmasıyla gözlenen kistik maküler lezyonları, epiretinal membranı ve vitreomaküler traksiyon sendromunu tespit etmek için hızlı, ucuz ve yaygın olarak bulunan bir araçtır. Dış retina tabakalarının iç tabakalara nazaran daha şiddetli etkilendiği izlenebilir.³⁵

Floresin anjiyografisi özellikle X'e bağlı RP'nin kadın taşıyıcılarında RPE'nin erken bozulmasını belgelemede rol oynayabilir. RP hastalarının tanı ve takibinde çok kullanılsa da kistik maküler lezyonları ve eksüdatif vaskülopatisi olan hastalarda yeri vardır.

Leber Konjenital Amorozu

Hastalığın başlangıç yaşına, şiddetine, ilerleme hızına ve mevcut fenotipe bağlı olarak, doğumdan veya erken bebeklikten itibaren ciddi görme kaybı, nistagmus, amoretik göz bebekleri ve belirgin şekilde azalmış veya kaydedilemeyen tam alan ERG ile karakterize bir hastalıktır.^{11,36} Çoğu vakada 1 yaşına kadar körlüğe neden olan en şiddetli retina distrofisidir ve şiddetli görme bozukluğu olan çocukların yaklaşık %3'ünü oluşturur.³⁷ Hastalık ilk olarak 1869 yılında Alman göz doktoru Theodor Karl Gustav von Leber tarafından, gezinen nistagmus, amoretik göz bebekleri ve konjenital RP'ye sahip kör bir çocukta tanımlanmıştır.³⁸ (Not: LKA, genellikle 20 yaşında ortaya çıkan ve aynı doktor tarafından 1871 yılında tanımlanan Leber Kalıtsal Optik Nöropatisi (LKON) ile karıştırılmamalıdır.) 1957'de, kaydedilemeyen bir ERG, LKA tanısı için gerekli olan ortak bir özellik olarak tanımlandı. Hastalığın adı da bu sırada konuldu. Bu distrofinin, 1:30000 ila 1:80000 prevalansta genetik olarak heterojen resesif bir hastalık olduğu gösterildi.³⁹

En az 29 genotipe sahip çeşitli fenotipler (LCA1 ila LCA29) vakaların yaklaşık %70-80'ini oluşturmaktadır ve bu nedenle henüz tanımlanmamış daha fazla gen bulunmaktadır.^{11,40} Bu genlerin fotoreseptör morfogenez, fototransdüksiyon siliyaları ve görsel döngü dahil olmak üzere çeşitli retinal gelişimsel ve fizyolojik yollarda önemli olduğu bilinmektedir.³⁷

CEP290 (%15), GUCY2D (%12) ve CRB1 (%10) ve RPE65 (%8) en sık mutasyona uğramış LKA genleridir.¹¹ Bilinen mutasyonlara sahip diğer genler SPATA7, AIPL1, LCA5, RPGRIP1, CRX, NMNAT1, IMPDH1, RD3, RDH12, LRAT, TULP1, KCNJ13, GDF6, CABP4, CNGA3, ALMS1,

IQCB1, MYO7A'dır. Diğer LKA alt tiplerinden sorumlu olan bilinmeyen genler hala mevcuttur. RPE65 ile ilişki önemlidir çünkü bu hastalar için artık FDA onaylı bir gen tedavisi mevcuttur. Yazının ilerleyen kısımlarında bu konu detaylı bir şekilde irdelenecektir.

Histopatolojik olarak dış retina ve fotoreseptörlerin tutulduğu bilinen LKA'nın ageneziden ziyade dejeneratif bir süreç olduğu gösterilmiştir.⁴¹ Patofizyolojisi ise görsel döngünün bozulması nedeniyle gözün fototransdüksiyona uğramamasıyla ilgilidir. Görsel döngü, RPE ile nörosensoryel retina arasındaki, diyet A vitaminini 11-cis retinale metabolize ederek fotopigment oluşturmak için gerçekleşen bir dizi enzimatik reaksiyondur. 11-cis retinal olmadan, fototransdüksiyon kaskadı başlatılamaz; bu nedenle, görsel nöronal sinyaller görsel kortekse iletilmez. 11-cis retinal oluşturmak için enzimatik reaksiyonlar dizisinden herhangi birini katalize eden proteinleri kodlayan genlerden herhangi birinin işlevsiz mutasyonu görsel döngüyü bloke edebilir ve LKA semptomlarına yol açabilir. Gözdeki doğuştan gelen A vitamini metabolizmasının engellenmesi ile fotoreseptör dejenerasyonu arasındaki bağlantı henüz net değildir ve şu anda aktif bir biyomedikal araştırma alanıdır.

Bu hastalıkta tanı klinikdir ve kapsamlı klinik değerlendirme ve oftalmik öykü gerektirir. Tanı ERG ve OKT ile desteklenir. Kesin tanı moleküler gen testi gerektirir. DNA mikroarray, yeni nesil sekanslama, bağlantı analizi ve homozigotluk/otozigotluk haritalaması gibi gen testleri LKA'daki spesifik gen mutasyonlarını belirlemek için kullanılır. Ancak LKA'nın klinik fenotiplerde geniş çeşitlilik gösterdiği ve diğer kalıtsal retina hastalıklarıyla genetik örtüşme gösterebileceği ve tanıyı zorlaştırabileceği unutulmamalıdır.⁴²

Hiçbir retina lezyonu LKA için tanısal değildir veya belirli bir alt tipe özgü değildir. Bebekler genellikle normal fundus görünümüne sahiptir ve fundus anormallikleri yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Yazının önceki kısımlarındaki bulgulara ek olarak LKA hastalığında fotofobi, niktalopi, hiperopi ve keratokonus sıklıkla izlenmektedir. Bu hastalıkta ayrıca göz dürtme hareketi muhtemelen mekanik retinal uyarım üretir.⁴³ Bu davranış, retinal uyarımla görmeyi uyarma çabasıyla gerçekleştirilir. Göz dürtme (Franceschetti'nin okülo-dijital işareti) perioküler yağ atrofisine ve enoftalmos'a neden olabilir ve LKA'lı hastalarda keratokonusun dolaylı bir nedeni olarak suçlanmıştır.⁴⁴ Göz dürtme, davranış terapisi ve koruyucu gözlük kullanımı ile kontrol altına alınabilir. Oftalmolojik olmayan özellikler arasında nörogelişimsel gecikme, entelektüel engellilik ve koku alma bozukluğunun yanı sıra stereotipik hareketler ve davranışlar bulunur.⁴⁵

Retina başlangıçta normal görünüme sahip olsa da sonrasında çeşitli anormallikler izole olarak veya

kombinasyon halinde gelişebilir. Bunlar arasında fovea etrafında merkezlenen korioretinal dejenerasyon ve atrofi, "kemik-spikül" benzeri pigmentasyon, subretinal lekeler, optik disk anormallikleri ve "Coats benzeri" reaksiyonlar sayılabilir.

Derin görme bozukluğu genellikle doğuştan itibaren mevcuttur. LKA'lı bireylerin üçte birinde ışık algısı yoktur. Görme keskinliği, nadir istisnalar dışında, 20/400 ve altındadır. Görme bozukluğu genellikle stabildir veya çok yavaş ilerler. Bazen erken evrelerde, hafif derecede görme iyileşmesi görülür ve bunu ilerleyici bozulma izler. LKA'nın retina, oküler ve ekstraoküler özellikleri ve bazen sistemik ilişkileri vardır. Son kanıtlar, LKA'nın genetiğinin değil, düşük görmenin otizm spektrum bozukluğu riskini artırabileceğini göstermektedir.⁴⁶

Tanı testlerinden olan ERG'de ciddi şekilde azalmış veya saptanamayan skotopik ve fotopik ERG LKA'da tipiktir. Normal ERG yanıtları LKA tanısını dışlar. Fundus Oto Floresansı (FAF) testinde oto floresan, dökülen fotoreseptör disk elemanlarıyla ilişkili olan RPE'deki lipofusinin birikimini ölçer. LKA'daki oto floresan miktarı alt tipe göre değişir. Örneğin, oto floresan GUCY2D mutasyonunda normaldir ancak RPE65 mutasyonlarında yoktur. FAF'daki anormallikler arasında maküler hipo/ hiperotofloresan veya periferik hipootofloresan halka bulunur.⁴⁷ OKT'de ise makulanın distorsiyonu ve retinal tabaka bütünlüğünün bozulmasıyla retinal atrofi yaygındır.⁴⁸ İleri LKA'da, retinal arterioller zayıflarak retinanın genel olarak bozulmuş metabolik durumu izlenebilir.⁴⁹

Erken Başlangıçlı Ciddi Retina Distrofisi

Erken çocukluk dönemi başlangıçlı bu retina distrofisi tipi şiddetli konjenital gece körlüğü, ilerleyici retina distrofisi ve nistagmus ile karakterize kalıtsal bir retina distrofisidir. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği yaşamın ilk on yılında 0,3'e ulaşabilir ve yaşamın ikinci on yılına kadar devam edebilir. Körlük genellikle 30 yaşına kadar tamamlanır.

Prevalansı tahmin etmek zordur çünkü birçok EBCRD hastası daha önce LKA hastası olarak teşhis edilmiştir.

EBCRD çocukluk çağında görülür ve şiddetli konjenital gece körlüğü, nistagmus, önemli ölçüde azalmış görme keskinliği ve çeşitli derecelerde ilerleyici panretinal distrofi ve makula tutulumu olan hastaları kapsar. İlk semptomlar yaşamın ilk yılında fark edilebilir. Parlak ışıktaki görsel performans, ilkökul yıllarında normal okullara devam etmeyi sağlar. Renkli görme bozulmuştur. Hastalar görme keskinlikleri ve panretinal distrofi ile karakterize edildiğinde LKA ile benzerdir. Ancak, LKA ile karşılaştırıldığında, EBCRD'deki görsel işlev, hastalığın erken döneminde görme işlevinin ilerleyici kaybına rağmen çok daha iyidir. Bu açıdan bakıldığında EBCRD, LKA'nın daha yavaş progresyonlu hali olarak düşünülebilir.

Güncel Gen Tedavi Çalışmaları

Yakın zamana kadar, KRD hastalıkları için onaylanmış bir tedavi yoktu ve RPE65 ile ilişkili hastalıklar için tek tedavi seçeneği destekleyici tedavilerdi. Bu destekleyici tedaviler hala önemlidir.⁵⁰ Yüksek refraktif hatalar LKA ve EBCRD'de olağandışı değildir ve ciddi görme kaybından şüphelenilse veya doğrulansa bile yoksunluk ambliyopisinin potansiyel etkisini azaltmak için uygun refraktif düzeltme sağlanmalıdır.⁵¹ Hastalara, görmelerini ve dolayısıyla bağımsızlıklarını en üst düzeye çıkarmak için ortamlarındaki aydınlatma miktarını (bilgisayar ekranları, oda ışıkları, el fenerleri) artırmaları önerilir. Görmeye yardımcı cihazların (yazılım, telefonlar, bilgisayarlar, aydınlatma) kullanımı hakkında tavsiye sağlayabilir. Zayıf görme nedeniyle öğrenme gecikmelerini veya gelişimsel gecikmeleri ele almak için genellikle ekstra desteğe ihtiyaç duyulur. Genellikle fizik tedavi, mesleki terapi ve konuşma terapisi uzmanları, bireyin bağımsız olarak işlev görme yeteneğini artırabilir. Retina distrofisi olan tüm bireylere antioksidanlar ve karotenoidler ile ksantofiller açısından zengin sebzeler açısından zengin bir diyet önerilir, çünkü bunların koruyucu bir rolü olabilir.⁵²⁻⁵⁴

RPE65 ile ilişkili KRD için gen terapisinin prensip kanıtı, LKA'nın fare ve köpek modellerinde gösterildi.^{55,56} Bu modellerde rekombinant adeno ilişkili viral vektör serotip 2 (AAV2) gen replasman terapisi görsel fonksiyonda cesaret verici gelişmeler üretti. Bu, Voretigene Neparvovec'in (VN) (AAV2-hRPE65v2, voretigene neparvovec-rzyl, LUXTURNATM; Spark Therapeutics, Inc, Philadelphia, PA, ABD, Novartis, Basel, İsviçre) RPE65 aracılı KRD'de retina ve görsel işlevi iyileştirmede (tek seferlik) subretinal enjeksiyon olarak uygulandığında güvenliğini, kalıcı etkinliğini ve olumlu fayda-risk profilini doğrulayan bir klinik deney programına yol açtı.⁵⁷⁻⁶³ Voretigene neparvovec, doğrulanmış RPE65 biallelik mutasyonları ile ilişkili KRD nedeniyle görme kaybı olan ve yeterli canlı retina hücrelerine sahip yetişkin ve pediatrik hastaların tedavisi için 2017'de ABD'de⁶⁴ ve 2018'de Avrupa Birliği'nde⁶⁵ pazarlama yetkisi aldı. Luxturna ile tedavi, daha önce körlükle yaşamaya mahkûm insanların hayatlarını değiştirmekle kalmadı, aynı zamanda kalıtsal retina hastalıklarının diğer birçok genetik formunu hedefleyen ek gen tedavisi reaktifleri geliştirmeye olan ilgiyi de artırdı.

RPE65 ile ilişkili KRD'nin tedavisi için uygunluğu belirlemek ve klinik ve genetik olarak heterojen bir KRD grubunda VN gibi hassas bir terapötik müdahalenin kullanımını optimize etmek için kesin bir genetik tanı

gereklidir. Sadece RPE65 gen terapisi için uygun hastaların seçimi için paylaşılan kriterlerin eksikliği değil, aynı zamanda prosedürün maliyeti ve karmaşıklığı, uygun hastalar için tedavi aciliyetini değerlendirmek için adil ve şeffaf bir sürecin de gerekli olduğu anlamına gelir. Tipik olarak, bir kardeş veya eşin hastalığa neden olan bir mutasyon taşıdığı bilinmediği sürece, RPE65 varyantları için testler doğum öncesi yapılmaz. Çoğu zaman, bir hastanın önemli ölçüde görme bozukluğu ve retina dejeneratif hastalığının özellikleri olduğu belirginleşene kadar retina hastalığına neden olan varyantlar için tarama yapılmaz. Bir diğer zorluk ise artık daha fazla hasta yeni nesil dizileme ile değerlendirildiği için belirsiz öneme sahip varyantların daha fazla tespit edilmesidir. Bazı RPE65 varyantları hipomorfik olabilir veya RPE65 izomerizasyon aktivitesi üzerinde çok az etkiye sahip olabilir (örneğin, Rpe65 C330T), bu durumda gen artırma tedavisi önemli bir fayda sağlamayabilir. Bu nedenle subretinal gen terapisinin riskleri ve faydaları dikkatlice tartışılmalıdır.^{15,66} Bazı durumlarda, belirli bir genotip için gen artırma tedavisinin fayda olasılığını tahmin etmek için kullanılabilen kendiliğinden mutant veya genetik olarak tasarlanmış hayvan modelleri vardır. Diğerlerinde, varyantların patojenitesini doğrulamak için biyokimyasal çalışmalar ve/veya in vitro mutagenezi testleri kullanılabilir. Yang ve ark.⁶⁷ yakın zamanda etkilenen hastaların genetik testinde tanımlanan varyantlardan türetilen RPE65 proteininin in vitro mutagenezi testini tanımlayarak bu varyantların RPE65 enzim katalitik aktivitesinden yoksun olduğunu gösterdi. Ardından bu hastalara VN tedavisi uygulandığında görsel fonksiyon kazanmaları üzerine yapılan uygunluk testlerinin yararlılığı doğrulanmış oldu.

Gen desteği terapisi, rekombinant adeno-ilişkili virüsün (AAV) retina altına enjeksiyonundan sonra hastalıklı RPE hücrelerine doğal insan RPE65 cDNA'sının normal bir kopyasını iletir.⁶⁸ Dönüştürülmüş RPE hücreleri daha sonra normal RPE65 proteinini üretir, 11-cis retinal üretimine yol açan biyokimyasal yol restore edilir ve böylece fotoreseptör fonksiyonu iyileştirilir. Kavram kanıtı çalışmaları, hRPE65 vektörleri olarak AAV serotipi 2'nin (AAV2) retina altına verilmesinden sonra RPE65 hastalığı hayvan modellerinde retina fonksiyonunun kalıcı olarak geri kazanıldığını doğruladı.^{55,69,70} Bunun üzerine günümüze kadar RPE65 eksikliği için gen desteği terapisini test eden birçok faz 1 çalışması yapıldı. Bu çalışmalar AAV vektörünün ayrıntılarında (kapsid serotipi, promotör, intronik dizi, transgenin kodon optimizasyonu, proviral plazmidde doldurucunun varlığı, saflaştırma yöntemi, yardımcı maddenin doğası), verilen doz ve hacimde, tedavi edilen retina alanında ve kullanılan spesifik sonuç ölçümlerinde farklılık göstermiştir.^{56,58,60,61,63,71-75}

Genetik bir hastalık için onaylanan ilk gen terapisi olan Voretigene neparvovec (VN), test çalışmaları Amerika Birleşik Devletleri'ndeki iki merkezde yürütülmüştür.⁶³ Çalışmaya, RPE65 ile ilişkili kalıtsal retina distrofisinin genetik tanısı doğrulanmış, 3 yaşından büyük, bilateral en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 20/60'tan fazla olmayan ve/veya herhangi bir meridyende görme alanı <20° ve yeterli düzeyde işlevsel retinası olan hastalar dahil edildi. Yukarıda belirtilen kriterleri karşılayan toplam 31 hasta kaydedilerek rastgele (2:1) müdahaleye (n=21) veya kontrol koluna (n=10) atandı. Bu sayıdan 29 hasta çalışmaya katıldı, bunların arasında 20'si müdahale kolundan ve dokuzu kontrol kolundandı. Müdahale kolundaki hastalara, ilk göze subretinal enjeksiyon olarak toplam 0,3 ml hacimde $1,5 \times 10^{11}$ VN vektör genomu (vg) verildi ve ardından 6 ila 18 gün sonra ikinci göze enjeksiyon yapıldı. Kontrol kolundaki hastalarda hiçbir işlem uygulanmadı, ancak müdahale kolundaki hastalarla aynı etkinlik testinden geçtiler. 1 yıllık takipten sonra, standartlaştırılmış çoklu aydınlatmalı hareketlilik testi skorundaki ortalama iki taraflı değişim, müdahale kolunda kontrol koluna kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti ($1,8 \pm 1,1$ 'e karşı $0,2 \pm 1,0$, $p=0,0013$). Bu testte müdahale kolundan 13 katılımcı (%65) testi geçerken kontrol kolundan hiçbirisi mümkün olan en düşük aydınlatma seviyesinde (1 lux) testi geçemedi. Müdahale kolundaki ortalama beyaz ışık tam alan uyaran eşiği enjeksiyondan sonraki 30. günde $2 \log \text{cd.sn/m}^2$ 'den fazla önemli ölçüde iyileşirken ve ardından 1 yıllık takibin sonuna kadar sabit kalırken, kontrol kolunda ortalama beyaz ışık tam alan uyaran eşiğinde klinik olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi (gruplar arası fark $-2,11 \log \text{cd.sn/m}^2$, $p=0,0004$). Bu arada, EİDGK açısından da bazı faydalar gözlemlendi ve her iki göz için ortalama alındığında, müdahale ve kontrol kolunda sırasıyla 9,0 ve 1,6 harflik iyileşme görüldü (fark 7,4 harf, $p=0,0469$). Görme alanı testine göre, müdahale kolu, Humphrey görme alanı testinde Goldman görme alanının ortalama toplam dereceleri ve makula duyarlılık eşiği açısından önemli ölçüde daha iyi performans gösterdi, buna karşın Humphrey foveal duyarlılık eşiğinde gruplar arasında önemli bir fark gözlenmedi. Ürünle ilişkili herhangi bir olumsuz olay veya zararlı bağışıklık tepkisi kaydedilmedi. Oküler olumsuz olayların çoğu (en yaygın olarak göz inflamasyonu, göz içi basıncının yükselmesi ve katarakt) hafif şiddette izlendi.

Güncel veriler ışığında, VN ile tedaviye uygunluk için en temel kriter, RPE65'te bi-allelik varyantının gösterilmesidir. Hastalar, tedavi eden hekim tarafından belirlendiği üzere canlı retina hücrelerine sahip olmalıdır. Ancak, canlı retina hücrelerinin varlığını belirlemek için net kriterler şu ana kadar sağlanmamıştır. Yeterli canlı retina hücrelerinin varlığına ilişkin kriterler, faz 3 denemesinde aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.⁶³ Hastada şunlardan biri bulunmalıdır:

- OCT'de arka kutupta $>100 \mu\text{m}$ kalınlığında bir retina alanı
- Arka kutupta atrofi veya pigment dejenerasyonu olmayan ≥ 3 disk alanı
- III4e izopteri veya eşdeğeri ile ölçüldüğünde fiksasyondan 30° içinde kalan görsel alan.

Şimdiye kadar, bu dahil etme kriterleri, tedavi eden hekimin canlı retina hücrelerinin varlığını belirlemesi için en yararlı kriterler gibi görünmektedir. Canlı retina hücrelerinin varlığının yanı sıra, VN tedavisi için uygunluğu değerlendirirken kalan görsel fonksiyon ve multimodal görüntüleme kullanılarak yapılan anatomik değerlendirmenin sonuçları da dikkate alınmalıdır. Yeterli canlı retina hücresi olmayan hastalarda gen tedavisinin potansiyel faydası sınırlı olabile de yayınlanmış kanıtlar, çok düşük GK'ya sahip hastaların (örneğin, el hareketi veya parmak sayma düzeyi) bile VN tedavisinden sonra gece görüşünde ve/veya GK'da bir miktar iyileşme gösterebileceğini göstermektedir. RPE65 gen tedavisi ile tedavi edilen ilk üç hastadan ikisinde, başlangıç GK el hareketi düzeyindeydi. Bununla birlikte, bu iki hasta retinal fonksiyonda iyileşme kanıtı gösterdi.⁷¹ Ayrıca, faz 1 doz artırma çalışmasında, zayıf başlangıç GK'ya sahip olan üç hastanın (2 logMAR veya daha kötü) hepsi ışık duyarlılığında iyileşme gösterdi.⁷⁶ Son olarak, VN'nin faz 3 denemesinde, zayıf başlangıç GK'ya sahip bir hasta görsel alanda ve ışık duyarlılığında bir miktar iyileşme gösterdi.⁶³

Voretigene neparvovec faz 3 klinik denemesine 3 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir.⁶³ Reçete bilgilerine göre, 12 aylıktan küçük bebeklerde VN kullanımı önerilmemektedir. Bu yaş grubunda meydana gelen aktif retinal hücre çoğalması nedeniyle uygulama sonrasında VN'nin potansiyel seyrilmesi veya kaybolması riski mevcuttur. Görme fonksiyonunun daha fazla bozulmasını önlemek için erken tedavi önerilse de bu yaş grubu için sınırlı yayınlanmış kanıt, daha zorlu cerrahi prosedürler (lensin görece büyüklüğü, sıkı arka hyaloid vb.) ve tedavi öncesi ve sonrası GK'yı doğru bir şekilde değerlendirmenin imkansızlığı göz önüne alındığında, 12 ila 36 aylık hastaların tedavisi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Dahası, yakın zamanda yayınlanan bir vaka serisinin yazarları, RPE65 ile ilişkili retina distrofisi olan genç hastalarda VN uygulamasından sonra subretinal birikintilerin varlığını bildirerek olası güvenlik etkilerine işaret etmişlerdir.⁷⁷

Gen Tedavisinin Uygulanması

Voretigene neparvovec ve benzeri birçok subretinal gen terapisi yalnızca enjeksiyon solüsyonlarının uygun şekilde saklanması ve hazırlanması için uygun ekipmana sahip ve

makula cerrahisi konusunda yeterli deneyime sahip uzman merkezlerde yapılmalıdır.

Üreticinin yönlendirmelerine göre, vektör süspansiyonunun 0,3 ml'si (doz: $1,5 \times 10^{11}$ vg) pars plana vitrektomi yöntemiyle subretinal enjeksiyonu uygulanmalı ve ardından havatamponadı uygulanmalıdır. Diğer gözün tedavisi kısa bir süre içinde ancak en az 6 gün arayla yapılmalıdır. VN sulu bir solüsyonda stabil olsa da kullanılıncaya kadar -65°C 'nin altındaki sıcaklıklarda saklanmalı ve soğuk zincir uygun şekilde korunmalı ve belgelenmelidir. VN, tedaviden en erken 4 saat önce uygulamaya hazırlanabilir. Hazırlama prosedürü aseptik bir teknik kullanılarak ve steril koşullar altında sınıf II dikey laminar akış biyolojik güvenlik kabini içinde yapılmalıdır. VN hazırlamak için gereken aletler ve malzemeler tedavi merkezinin eczane bölümünde bulunmalıdır ve personel, biyogüvenlik seviyesi 1 ajanları kullanma konusunda eğitilmelidir. Virüs süspansiyonunun sterilitesinin, hazırlama ve ameliyathaneye taşıma sırasında sağlanması gerekir.

Cerrahi merkez, VN uygulaması için gereken tüm aletler ve malzemelerle (örneğin, 38 veya 41 gauge subretinal kanül) donatılmalıdır. Tüm cerrahi ekip, biyogüvenlik seviyesi 1 ajanları kullanma konusunda eğitilmelidir. Cerrah, genç hastalarda subretinal cerrahi ve vitreoretinal cerrahi konusunda deneyime sahip olmalıdır. İdeal olarak, cerrah retina distrofisi olan hastalarda gözün cerrahi yönetiminde deneyimli olmalıdır. Önerilen enjeksiyon yeri, fovea merkezinden en az 2 mm uzakta, superior vasküler ark boyunca yer almalıdır; Enjeksiyon, yoğun atrofi veya intraretinal pigment göçü gibi tüm patolojik alanlardan kaçınılacak şekilde yapılmalıdır. Virüs süspansiyonunun küçük bir miktarı, ilk subretinal bleb gözlenene kadar yavaşça enjekte edilmelidir. Daha sonra kalan hacim, toplam 0,3 ml verilene kadar yavaşça enjekte edilmelidir. Ameliyat sırasında OCT ile birlikte bir ameliyat mikroskopunun kullanımı, cerrahın vektörü subretinal boşluğa uygulandığını doğrulamasını ve subretinal enjeksiyonun lokalizasyonunu ve kapsamını objektif olarak belirlemesi açısından faydalı olabilir. Vitreus boşluğundan olası virüs parçacıklarını ortadan kaldırmak için daha sonra sıvı-hava değişimi önerilir. Retinotomi bölgesine yakın materyalin aspire edilmemesine dikkat edilmelidir. Hastanın sırtüstü baş pozisyonuna getirilmesi hemen başlatılmalı ve ameliyat sonrası dönemin ilk 24 saati boyunca sürdürülmelidir.

Gerçek Yaşam Verileri

Daha önce de belirtildiği gibi, VN'nin etkinliği ve güvenliği Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen açık etiketli, randomize, kontrollü bir faz 3 denemesinde

doğrulandı.⁶³ Bu bulgulara dayanarak, 2017'de tedavi Amerika Birleşik Devletleri'nde yetkilendirildi ve ardından Avrupa Birliği üye ülkeleri (2018) ve Avustralya (2020) dahil olmak üzere diğer birçok ülkede onaylandı. VN onaylandıktan sonra, tedavinin etkinliği ve güvenliğiyle ilgili önemli miktarda gerçek dünya verileri toplanmaya başlanmış olup halen devam etmektedir. VN'nin en büyük iki gerçek dünya çalışması, sırasıyla 41 hastadan 77 göz ve 15 hastadan 27 göz olmak üzere Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütüldü.^{78,79} Ek olarak, gerçek dünya küresel bir yetkilendirme sonrası çalışması olan PERCEIVE şu anda devam etmektedir.⁸⁰ Çalışmaya katılım 2019'da başladı ve 2024'e kadar devam etti. Her hasta en az 5 yıl boyunca takip edilerek 2029'da tamamlanması planlanan prospektif, longitudinal, çok merkezli, kayıt tabanlı gözlemsel bir çalışmadır. Oküler yan etkilerle ilgili olarak, yazarlar olguların yarısından fazlasında en az 1 yan etki bildirdiğini bildirdi. Bazı hastalarda oküler olmayan yan etkiler de vardı. Hastaların yarısı özel ilgi gerektiren oküler yan etkiler bildirdi; bunlar arasında korioretinal atrofi (en sık retina dejenerasyonu ve enjeksiyon yeri atrofisi), göz içi basıncında artış, göz inflamasyonu ve/veya prosedürle ilişkili enfeksiyon, katarakt ve foveal incelleme vardı. 10 hastada retinal foveal bozukluk gelişti ve bunların ikisinde görme keskinliğinde azalma gibi ciddi oküler yan etkiler izlendi. Üçüncü yılın sonunda çıkan bir raporda yazarlar genel olarak görsel fonksiyonun iyileştiğini bildirdi. Tam alan uyaran testinde başlangıç seviyesine göre 1, 2 ve 3. yıllardaki ortalama değişiklikler şu şekildeydi: sırasıyla 96 hastada -18,41 desibel, 39 hastada -13,37 desibel ve 10 hastada -14,73 desibel arttı. Ek olarak, 3. yıla kadar gözlenen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması azalmadı ve korioretinal atrofi olan hastalarda görsel işlev iyileşti.⁸¹ Araştırmacılar, 3 yıllık ara analizin VN'nin bilinen güvenlik profiliyle uyumlu güvenlik ve etkililiğini gösterdiği sonucuna vardı. Korioretinal atrofi olanlar da dahil olmak üzere çoğu hastada görsel işlevde iyileşme devam etti. Korioretinal atrofinin etiyojisi belirsizdir ve retinal dejenerasyonun hastalığın doğal seyrinde yer alması bakımından çok faktörlü olabilir. Uzun vadede ilacın güvenliği, devam eden çalışmalarda daha ayrıntılı olarak tanımlanacaktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kalıtsal retina hastalıkları için farmakolojik tedavinin başlangıcı olarak kabul edilen ve ilk AAV vektör gen terapisi olma ayrıcalığına da sahip LUXTRNA'nın onaylanmasının ardından, çok sayıda şirket, RP, LKA, LKON, akromatopsi, koroideremi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (hem yaş hem de kuru formlar), diyabetik retinopati gibi çeşitli bozukluklardan sorumlu çeşitli genleri hedef alarak oftalmoloji alanında gen terapisi çalışmalarına başladı. Bu şirketlere birkaç örnek verecek olursak:

- Beacon'ın AGTC-501'i, X bağlantılı retinitis pigmentosa hastalarında RPGR gen fonksiyonunu geri kazandırmayı amaçlamaktadır. Aralık 2023'te Beacon, FLORetina ICOOR 2023'te X'e bağlı retinitis pigmentosa hastalarında AGTC-501'in randomize, kontrollü, çok merkezli faz II SKYLINE denemesinden üç aylık verileri sundu.
- Diyabetik retinopatide terapötik geliştirme alanı şu anda sınırlıdır ve yalnızca AbbVie/REGENXBIO'nun ABBV-RGX-314 ve 4D Molecular Therapeutics (4D-150) gibi birkaç önemli çalışma vardır.
- LUMEVOQ (GenSight Biologics), lenadogene nolparvovec, mitokondriyal hedefleme dizisi adı verilen özel bir teknoloji platformu kullanarak Leber Kalıtsal Optik Nöropati'yi (LKON) hedeflemek üzere tasarlanmıştır. Bu teknoloji, durumla ilgili belirli genle birleştirildiğinde, platformun bir AAV vektörü kullanarak mitokondriyal kusurların düzeltilmesi planlanmaktadır.
- Botaretigene sparoparvovec ((bota-vec): MeiraGTx Limited) RPGR açık okuma çerçevesi 15 (RPGR ORF15) olarak bilinen göz spesifik RPGR gen varyantındaki mutasyonlardan kaynaklanan birincil X bağlantılı retinitis pigmentosa (XLRP) türü için geliştirilmiştir. RPGR ORF15, hem çubuk hem de koni fotoreseptörlerinin çalışması için çok önemlidir. Bota-vec hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda faz I/II klinik çalışması tamamlandı ve faz III Lumeos klinik denemesine kayıt 2023'te tamamlandı.
- JNJ-81201887 (Johnson & Johnson) daha önce AAVCAGsCD59 olarak bilinen, kuru tipte yaşa bağlı makula dejenerasyonundan kaynaklanan coğrafi atrofi olan bireylerin tedavisi için araştırılan bir gen terapisi. Bu terapi, JNJ-1887, hastalığın ilerlemesini önlemek için retina hücrelerini koruma amacıyla çözünür bir CD59 versiyonunun (sCD59) üretimini artırmak için formüle edilmiştir. JNJ-81201887'nin faz II klinik gelişimi, JNJ-81201887 ile tedavi edilen gözlerde coğrafi atrofi lezyonlarının büyümesindeki azalmayı kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Oftalmolojide gen terapisi, göz rahatsızlıklarını tedavi etme potansiyeli sunarak tıp biliminde heyecan verici bir sınır sunmaktadır. Ancak bu yenilikçi yaklaşımın bazı zorlukları vardır. Bunların arasında en önemlisi etkili iletim sistemlerinin geliştirilmesi gelmektedir. Gözün benzersiz anatomisi, terapötik genlerin hedeflenen hücrelere iletilmesinde engeller sunar. Araştırmacılar, yan etkileri en aza indirirken iletimi optimize etmeyi ve hasta güvenliğini sağlamayı amaçlayan viral vektörlerden nanopartiküllere kadar çeşitli seçenekleri araştırmaktadır.

Oküler hastalıklar için gen terapisindeki bir diğer önemli engel ise immünojenisite potansiyelidir. Göze yabancı genetik materyal sokulması, bağışıklık tepkilerini tetikleyebilir, değiştirilmiş hücrelerin yok olmasına ve tedavi etkinliğinin azalmasına yol açabilir. Bilim insanları, bağışıklık tespitinden kaçan gen yapıları ve vektörleri tasarlamak ve bağışıklık tepkilerini düzenlemek için stratejiler geliştirmek için çalışmaktadır. Bu zorlukların üstesinden gelmek, görmeyi tehdit eden rahatsızlıkları olan hastalara kalıcı ve anlamlı faydalar sunan gen terapilerinin önünü açmak için genetik, immünoloji, oftalmoloji ve biyomühendislikteki uzmanlığı birleştiren çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir. Araştırma ilerledikçe, bu engellerin ele alınması, görme bozuklukları için gen terapisinin tüm potansiyelini açığa çıkarmada ve ihtiyaç sahiplerine yeni umut getirmede kritik önem taşıyacaktır.

Sonuç

Oküler gen terapisi, daha önce tedavi edilemeyen genetik göz rahatsızlıkları olanlar için bir umut ışığı sunarak tıbbi inovasyonun ön saflarında yer almaktadır. Bu alanın geleceğine baktığımızda, bir zamanlar bilim kurgu alanıyla sınırlı görünen olasılıklarla ufuk genişliyor. Körlere görme yeteneği kazandırma, RP veya LKA gibi zayıflatıcı durumlara neden olan genetik mutasyonları düzeltme vaadi artık uzak bir hayal değil, ulaşılabilir somut bir hedeftir. Dahası, oküler gen terapisinde ufukların genişlemesi, erişilebilirlik ve satın alınabilirlik zorluğunu da beraberinde getirir. Bu tedaviler daha rafine ve yaygın hale geldikçe, adil dağıtım ve uygun fiyatın sağlanması hayati önem taşıyacaktır. Araştırmacılar, ilaç şirketleri, düzenleyici kurumlar ve sağlık sistemleri arasındaki iş birlikleri, bu zorlukların üstesinden gelmede çok önemli bir rol oynayacaktır. Ve bu sayede gelecekte, genetik göz hastalıklarından etkilenen sayısız bireyin hayatını dönüştürme imkanı doğacaktır.

Açıklama

Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Kaynaklar

1. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu BX, Ma JX. RPE65 is the isomerohydrolase in the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(35):12413-12418. doi:10.1073/pnas.0503460102
2. Hamel CP, Tsilou E, Pfeffer BA, Hooks JJ, Detrick B, Redmond TM. Molecular cloning and expression of RPE65, a novel retinal pigment epithelium-specific microsomal protein that is post-transcriptionally regulated in vitro. *J Biol Chem*. 1993;268(21):15751-15757.
3. Nicoletti A, Wong DJ, Kawase K, et al. Molecular characterization of the human gene encoding an abundant 61 kDa protein specific to the retinal pigment epithelium. *Hum Mol Genet*. 1995;4(4):641-649. doi:10.1093/hmg/4.4.641

4. Hamel CP, Jenkins NA, Gilbert DJ, Copeland NG, Redmond TM. The gene for the retinal pigment epithelium-specific protein RPE65 is localized to human 1p31 and mouse 3. *Genomics*. 1994;20(3):509-512. doi:10.1006/geno.1994.1212
5. Cai X, Conley SM, Naash MI. RPE65: role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet*. 2009;30(2):57-62. doi:10.1080/13816810802626399
6. Jin M, Yuan Q, Li S, Travis GH. Role of LRAT on the retinoid isomerase activity and membrane association of Rpe65. *J Biol Chem*. 2007;282(29):20915-20924. doi:10.1074/jbc.M701432200
7. Xue L, Gollapalli DR, Maiti P, Jahng WJ, Rando RR. A palmitoylation switch mechanism in the regulation of the visual cycle. *Cell*. 2004;117(6):761-771. doi:10.1016/j.cell.2004.05.016
8. Li S, Izumi T, Hu J, et al. Rescue of enzymatic function for disease-associated RPE65 proteins containing various missense mutations in non-active sites. *J Biol Chem*. 2014;289(27):18943-18956. doi:10.1074/jbc.M114.552117
9. Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP. Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Hum Mol Genet*. 2002;11(10):1219-1227. doi:10.1093/hmg/11.10.1219
10. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et al. The natural history of inherited retinal dystrophy due to biallelic mutations in the RPE65 gene. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:58-70. doi:10.1016/j.ajo.2018.09.024
11. 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
12. Lorenz B, Wabbel B, Wegscheider E, Hamel CP, Drexler W, Preising MN. Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1585-1594. doi:10.1016/j.ophtha.2004.01.033
13. Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. Defining the residual vision in Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(5):2368-2375. doi:10.1167/iovs.08-2696
14. Tsang SH, Sharma T. Leber congenital amaurosis. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:131-137. doi:10.1007/978-3-319-95046-4_26
15. Lorenz B, Poliakov E, Schambeck M, Friedburg C, Preising MN, Redmond TM. A comprehensive clinical and biochemical functional study of a novel RPE65 hypomorphic mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(12):5235-5242. doi:10.1167/iovs.07-1671
16. Li S, Xiao X, Yi Z, Sun W, Wang P, Zhang Q. RPE65 mutation frequency and phenotypic variation according to exome sequencing in a tertiary centre for genetic eye diseases in China. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(2):e181-e190. doi:10.1111/aos.14181
17. Choi EH, Suh S, Sander CL, et al. Insights into the pathogenesis of dominant retinitis pigmentosa associated with a D477G mutation in RPE65. *Hum Mol Genet*. 2018;27(13):2225-2243. doi:10.1093/hmg/ddy128
18. Hull S, Mukherjee R, Holder GE, Moore AT, Webster AR. The clinical features of retinal disease due to a dominant mutation in RPE65. *Mol Vis*. 2016;22:626-635.
19. Dockery A, Stephenson K, Keegan D, et al. Target 5000: target capture sequencing for inherited retinal degenerations. *Genes (Basel)*. 2017;8:11. doi:10.3390/genes8110304
20. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 2018;66:157-186. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.03.005
21. Holtan JP, Selmer KK, Heimdal KR, Bragadottir R. Inherited retinal disease in Norway - a characterization of current clinical and genetic knowledge. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(3):286-295. doi:10.1111/aos.14218
22. Avela K, Salonen-Kajander R, Laitinen A, Ramsden S, Barton S, Rudanko SL. The genetic aetiology of retinal degeneration in children in Finland-new founder mutations identified. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(8):805-814. doi:10.1111/aos.14128
23. Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(4):379-398. doi:10.1016/j.survophthal.2004.04.003
24. Pontikos N, Arno G, Jurkute N, et al. Genetic Basis of Inherited Retinal Disease in a Molecularly Characterized Cohort of More Than 3000 Families from the United Kingdom. *Ophthalmology*. 2020;127(10): 1384-1394. doi:10.1016/j.ophtha.2020.04.008
25. Alastalo T-P, Kämpjärvi K, Guidugli L, et al. Prevalence and genetic characteristics of RPE65-associated retinal disease. *Investigat Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(9):400-400.
26. Stone EM, Andorf JL, Whitmore SS, et al. Clinically focused molecular investigation of 1000 consecutive families with inherited retinal disease. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1314-1331. doi:10.1016/j.ophtha.2017.04.008
27. Hanany M, Rivolta C, Sharon D. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(5):2710-2716. doi:10.1073/pnas.1913179117
28. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:40. doi:10.1186/1750-1172-1-40
29. Ben-Arie-Weintrob Y, Berson EL, Dryja TP. Histopathologic-genotypic correlations in retinitis pigmentosa and allied diseases. *Ophthalmic Genet*. 2005;26(2):91-100. doi:10.1080/13816810509068032
30. Kalloniatis M, Fletcher EL. Retinitis pigmentosa: understanding the clinical presentation, mechanisms and treatment options. *Clin Exp Optom*. 2004;87(2):65-80. doi:10.1111/j.1444-0938.2004.tb03152.x
31. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, et al. Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa at age 45 years or older. *Ophthalmology*. 1999;106(9):1780-1785. doi:10.1016/S0161-6420(99)90342-1
32. Oner A, Kahraman NS. Evaluation of full-field stimulus threshold test results in retinitis pigmentosa: relationship with full-field electroretinography, multifocal electroretinography, optical coherence tomography, and visual field. *Turk J Ophthalmol*. 2024;54(1):23-31. doi:10.4274/tjo.galenos.2023.58485
33. Alexander KR, Fishman GA. Prolonged rod dark adaptation in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(8):561-569. doi:10.1136/bjo.68.8.561
34. Grover S, Fishman GA, Brown J, Jr. Patterns of visual field progression in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1998; 105(6):1069-1075. doi:10.1016/S0161-6420(98)96009-2
35. Lim JJ, Tan O, Fawzi AA, Hopkins JJ, Gil-Flamer JH, Huang D. A pilot study of Fourier-domain optical coherence tomography of retinal dystrophy patients. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(3):417-426. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.018
36. Hanein S, Perrault I, Gerber S, et al. Leber congenital amaurosis: comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. *Hum Mutat*. 2004;23(4):306-317. doi:10.1002/humu.20010
37. Daich Varela M, Jeste M, de Guimaraes TAC, et al. Clinical, ophthalmic, and genetic characterization of RPGRIP1-associated Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2024;266:255-263. doi:10.1016/j.ajo.2024.05.007
38. Leber T. Ueber retinitis pigmentosa und angeborene amaurose. *Archiv für Ophthalmologie*. 1869;15(3):1-25. doi:10.1007/BF02721213
39. Chung DC, Traboulsi EI. Leber congenital amaurosis: clinical correlations with genotypes, gene therapy trials update, and future directions. *J AAPOS*. 2009;13(6):587-592. doi:10.1016/j.jaapos.2009.10.004
40. Viswarubhiny S, Anjanamurthy R, Vanniarajan A, Bharanidharan D, Perumalsamy V, Sundaresan P. Clinical exome sequencing facilitates the understanding of genetic heterogeneity in Leber congenital amaurosis patients with variable phenotype in southern India. *Eye Vis (Lond)*. 2021;8(1):20. doi:10.1186/s40662-021-00243-5
41. Sullivan TJ, Heathcote JG, Brazel SM, Musarella MA. The ocular pathology in Leber's congenital amaurosis. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1994;22(1):25-31. doi:10.1111/j.1442-9071.1994.tb01691.x
42. Zobor D, Bruhwiler B, Zrenner E, Weisschuh N, Kohl S. Genetic and Clinical Profile of Retinopathies Due to Disease-Causing Variants in Leber Congenital Amaurosis (LCA)-Associated Genes in a Large German Cohort. *Int J Mol Sci*. 2023;24:10. doi:10.3390/ijms24108915
43. Tröster H, Brambrink M, Beelmann A. The age dependence of stereotyped behaviours in blind infants and preschoolers. *Child Care Health Develop*. 1991;17(2):137-157.
44. Franceschetti A, Dieterle P. Diagnostic and prognostic importance of the electroretinogram in tapetoretinal degeneration with reduction of the visual field and hemeralopia. *Confinia Neurol*. 1954;14(2-3):184-186.
45. Huang CH, Yang CM, Yang CH, Hou YC, Chen TC. Leber's Congenital Amaurosis: Current Concepts of Genotype-Phenotype Correlations. *Genes (Basel)*. 2021;12:8. doi:10.3390/genes12081261
46. Sallum JMF, Pellissari MC, Carreiro LR, de Vasconcellos CFC. Screening for autism spectrum disorder in children and adolescents with Leber's congenital amaurosis. *Am J Ophthalmol*. 2024;265:257-274. doi:10.1016/j.ajo.2024.05.020
47. 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. doi:10.3390/ijms25021253

48. Lee YJ, Jeong HC, Kim JH, Jo DH. Clinical characterization, natural history, and detailed phenotyping of NMNAT1-associated Leber congenital amaurosis. *Am J Ophthalmol*. 2025;271:396-406. doi:10.1016/j.ajo.2024.12.016
49. Zhou Y, Huang L, Xie Y, et al. Clinical and genetic studies for a cohort of patients with Leber congenital amaurosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(9):3029-3038. doi:10.1007/s00417-024-06450-9
50. Chao DL, Burr A, Pennesi M. RPE65-related leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy. 2019;
51. Hendriks M, Verhoeven VJ, Buitendijk GH, et al. Development of refractive errors-what can we learn from inherited retinal dystrophies? *Am J Ophthalmol*. 2017;182:81-89.
52. Campochiaro PA, Mir TA. The mechanism of cone cell death in Retinitis Pigmentosa. *Progr Retinal Eye Res*. 2018;62:24-37.
53. Bernstein PS, Li B, Vachali PP, et al. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease. *Progr Ret Eye Res*. 2016;50:34-66.
54. Aleman TS, Cideciyan AV, Windsor EA, et al. Macular pigment and lutein supplementation in ABCA4-associated retinal degenerations. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 2007;48(3):1319-1329.
55. Acland GM, Aguirre GD, Bennett J, et al. Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. *Mol Ther*. 2005;12(6):1072-1082. doi:10.1016/j.ythet.2005.08.008
56. Bennicelli J, Wright JF, Komaromy A, et al. Reversal of blindness in animal models of leber congenital amaurosis using optimized AAV2-mediated gene transfer. *Mol Ther*. 2008;16(3):458-465. doi:10.1038/sj.mt.6300389
57. Ashtari M, Cyckowski LL, Monroe JF, et al. The human visual cortex responds to gene therapy-mediated recovery of retinal function. *J Clin Invest*. Jun 2011;121(6):2160-2168. doi:10.1172/JCI157377
58. Ashtari M, Nikonova ES, Marshall KA, et al. The role of the human visual cortex in assessment of the long-term durability of retinal gene therapy in follow-on RPE65 clinical trial patients. *Ophthalmology*. 2017;124(6):873-883. doi:10.1016/j.ophtha.2017.01.029
59. Ashtari M, Zhang H, Cook PA, et al. Plasticity of the human visual system after retinal gene therapy in patients with Leber's congenital amaurosis. *Sci Transl Med*. 2015;7(296):296ra110. doi:10.1126/scitranslmed.aaa8791
60. Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1887-1897. doi:10.1056/NEJMoa1414221
61. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet*. 2016;388(10045):661-672. doi:10.1016/S0140-6736(16)30371-3
62. 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
63. 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)31868-8
64. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/luxturna>. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Accessed 10.05.2025.
65. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>. European Medicines Agency (EMA). Accessed 10.05.2025.
66. Hull S, Holder GE, Robson AG, et al. Preserved visual function in retinal dystrophy due to hypomorphic RPE65 mutations. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(11):1499-1505. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-308019
67. Yang U, Gentleman S, Gai X, et al. Utility of in vitro mutagenesis of RPE65 protein for verification of mutational pathogenicity before gene therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(12):1381-1388.
68. Bennett J, Bennicelli J, Wright F, et al. An optimized adeno-associated virus (AAV) for treatment of Leber congenital amaurosis (LCA-RPE65). *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 2007;48(13):1689-1689.
69. Narfström K, Bragadóttir R, Redmond TM, Rakoczy PE, van Veen T, Bruun A. Functional and structural evaluation after AAV.RPE65 gene transfer in the canine model of Leber's congenital amaurosis. *Adv Exp Med Biol*. 2003;533:423-430. doi:10.1007/978-1-4615-0067-4_54
70. 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
71. 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.
72. Bennett J, Ashtari M, Wellman J, et al. AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. *Sci Transl Med*. 2012;4(120):120ra15-120ra15.
73. 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.
74. Weleber RG, Pennesi ME, Wilson DJ, et al. Results at 2 years after gene therapy for RPE65-deficient Leber congenital amaurosis and severe early-childhood-onset retinal dystrophy. *Ophthalmology*. 2016;123(7):1606-1620.
75. Pennesi ME, Weleber RG, Yang P, et al. Results at 5 years after gene therapy for RPE65-deficient retinal dystrophy. *Human Gene Therapy*. 2018;29(12):1428-1437.
76. Maguire AM, High KA, Auricchio A, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2009;374(9701):1597-1605. doi:10.1016/S0140-6736(09)61836-5
77. 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
78. Sengillo JD, Gregori NZ, Sisk RA, et al. Visual acuity, retinal morphology, and patients' perceptions after voretigene neparvovec-rzyl therapy for RPE65-associated retinal disease. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(4):273-283. doi:10.1016/j.oret.2021.11.005
79. 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
80. 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. doi:10.3390/biom14010122
81. Fischer MD, Simonelli F, Audo IS, et al. Real-world safety and effectiveness of voretigene neparvovec: year 3 interim results from the perceive study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(7):3290-3290.



Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif EROL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2016 yılında mezun olmuştur. Göz hastalıkları ihtisasını 2021 yılında Eskişehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tamamlamıştır. Uluslararası yeterlik sınavını geçerek FEBO unvanını almıştır. 2021-2023 yılları arasında Van Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışmıştır. Ardından Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Kurucu Öğretim Üyesi olarak atanmıştır. 2023'te 3 ay süre ile Eskişehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde, 2024'te 1 ay süre ile İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları biriminde ROP üzerine çalışmıştır. Halen Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda doktor öğretim üyesi olarak çalışmaktadır. Evli ve üç çocuk babasıdır.