

DERLEME REVIEW**Retinitis Pigmentosada Retina Transplantasyonu, Kök Hücre ve Gen Tedavisi****Retinal Transplantation, Stem Cell and Gene Therapy in Retinitis Pigmentosa**

Ayşe Öner* / ORCID No: , Neslihan Sinim Kahraman** / ORCID No:

*Prof. Dr., Acıbadem Kayseri Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

**Uzman Dr.

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

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşe Öner, Acıbadem Kayseri Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Kayseri, Turkey

Tel./Phone: +9 0 352 207 38 94, E-posta/E-mail: ayseozoner@gmail.com

ÖZ

Retinitis pigmentosa, herediter retina distrofileri içinde en sık görülenidir. Kliniği ve genetik geçişi oldukça çeşitlilik gösterir. Hastalığın semptomları sırayla gece körlüğü, tünel görme ve takiben tamamen körlük oluşumu şeklindedir. Neden olan genlerin gelişimsel ya da fonksiyonel işlevlerde görevleri vardır ve fenotipten sorumlu olan 120'den fazla gen mutasyonu bilinmektedir. Ayrıca aynı ailede, aynı gen içinde olan mutasyonların bile farklı fenotiplere yol açabildiği görülmekte; bu da genetik nedenlerin karmaşıklığını ortaya koymaktadır. Son yıllarda hastalığın patogenezinin anlaşılmasına yönelik gelişmeler, tedavide kök hücre ve gen tedavisi gibi etkin uygulamaların yapılmasını sağlamıştır. Bu derlemede kök hücre ve gen tedavilerinin klinik gelişimleri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gen tedavisi; Klinik çalışmalar; Kök hücre tedavisi; Retinitis pigmentosa

ABSTRACT

Retinitis pigmentosa is the most common hereditary retinal dystrophy which has marked clinical and genetic heterogeneity. Common presentations among this disorder include night blindness, tunnel vision, and subsequent progression to complete blindness respectively. The known causative disease genes have a variety of developmental and functional roles, with mutations in more than 120 genes shown to be responsible for the phenotypes. In addition, mutations within the same gene have been shown to cause different disease phenotypes, even within the same family, highlighting further levels of complexity. In recent years significant advancements have been made in the understanding of the pathogenesis of the disease and stem cell and gene replacement treatments have been proposed as potentially efficacious therapies. This review summarizes the clinical development of retinal stem cell and gene therapy.

Keywords: Clinical studies; Gene therapy; Retinitis pigmentosa; Stem cell therapy

GİRİŞ

Retinitis pigmentosa (RP) kalıtsal körlüğün en önemli nedenlerinden birisi olup; heterojen, kompleks, dejeneratif bir hastalıktır. Ortalama olarak 3-4 bin kişiden birisinde görülmektedir. Otozomal resesif (%50-60'), otozomal dominant (%30-40) veya X'e bağlı resesif (%5-15) geçiş gösterebilir. RP öncelikli olarak rod hücre hasarı ile başlayıp daha sonra kon ve retina pigment epiteli (RPE) hücre hasarı ile seyreder. Hastalık erken dönemde gece görüşünde azalmaya ve periferik görme alanı daralmasına yol açar. İlerleyen evrelerde ise merkezi görmede kayıp ve total körlük gelişir.^[1-3] Son yıllarda RP tedavisinde kök hücre ve gen tedavisi konusunda önemli gelişmeler meydana gelmiştir.

RETİNİTİS PİGMENTOSADA RETİNA VE KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Kök hücreler öncül hücre görevi gören, farklılaşmamış ve maturasyonunu tamamlamamış hücrelerdir. Bilinen 3 temel özellikleri vardır: 1) Bu hücreler çok yüksek çoğalma kapasitelerine sahiptir. 2) Bölünmeden sonra ana hücre özelliklerini devam ettirebilirler. 3) Hücreler buldukları ortama, çevreden gelen uyarılara ve kendi genetik yapısında kodlanan özelliklere göre farklılaşarak başka bir hücre tipine dönüşebilirler. Ayrıca kök hücrelerin doku hasarında aktifleşerek hasarlı bölgenin mikro çevresini düzenleyici faktörler salgılama, onarım ve hücre replasmanı yapma özellikleri vardır.^[4-9]

Kök hücreler elde edildikleri kaynaklara göre embriyonik ve erişkin kök hücreler olmak üzere 2 ana sınıfa ayrılabilir. Embriyonun ilk 3 ve 5 günü arasında iç hücre kütesinden elde edilen hücreler embriyonik kök hücrelerdir (EKH). Erişkin dokulardan elde edilen kök hücre tiplerinden en yaygın kullanılanı mezenkimal kök hücrelerdir (MKH). En sık kullanılan MKH kaynakları adipoz doku, kemik iliği, umbilikal kord dokusu ve hematopetik kök hücrelerdir ve hepsi de retina hastalıklarına yönelik yapılan çalışmalarda kök hücre kaynağı olarak kullanılmıştır. Bunlar dışında induklenmiş pluripotent kök hücre (İPKH) denilen bir ara sınıf hücre grubu da vardır. Bu hücreler erişkinden alınan kök hücrelerin laboratuvar şartlarında genetik olarak yeniden programlanarak EKH özelliklerini gösteren hücre şekline dönüştürülmesiyle elde edilir.^[5-13]

Kök hücre tedavileri temelde iki farklı mekanizma ile etkinlik gösterir. Birinci mekanizmada, kök hücre nakli sonrası hücrelerin salgıladıkları nörotrofik faktörler sayesinde, parakrin etki ile dejeneratif süreç duraklatılır ve hücrelerin hasarlanması engellenir. Günümüze kadar olan deneysel ve klinik çalışmaların çoğunda kök hücreler bu şekilde, nöroprotektif ve/veya immünmodülatör etkileri nedeniyle kullanılmışlardır. Burada önemli olan nokta kök hücrelerin canlılığı ve devamlılığıdır. Uygulamanın etki süresi nakledilen hücrelerin sağ kalım süresine bağlı olarak değişebilir. İkinci etki mekanizması kök hücreler ile hücre replasmanı yapılmasıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda EKH ve İPKH'leri kullanarak RPE ve fotoreseptör hücreleri üretilmeye çalışılmıştır. Bu hücrelerin kullanımı ile apoptozise giden hücrenin yerine yeni, fonksiyonel olarak aktif hücre transplante edilmesi amaçlanmıştır.^[14]

Retina, kök hücre tedavisi uygulanma açısından çok avantajlıdır. Bu avantajlar şu şekilde sıralanabilir. Kök hücre uygulaması yapılan bölge klinik muayene ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemleri ile görüntülenebilir. Uygulama için gereken kök hücre miktarı diğer dokulara kıyasla oldukça azdır. Retinanın cerrahi olarak ulaşılabilir olması buraya süspans halde veya herhangi bir tabaka üzerinde hazırlanmış hücrelerin naklini kolaylaştırır. Göz, sıkı kan retina bariyeri nedeniyle immün ayrıcalıklıdır ve uygulama sonrası uzun süreli immunosupresif tedaviye ihtiyaç duyulmaz.^[13,15]

Kök hücreler kendi kendini yenileyebilen ve aynı zamanda birden fazla hücre tipine dönüşme potansiyeli olan hücrelerdir. Retinal uygulamalarda ideal kök hücrede olması beklenen özellikler;

1. Patolojik durumdan dolayı yapısı bozulmuş hücre tipine kolayca farklılaşabilmelidir.
2. Retinaya entegre olabilmeli ve sağ kalımı yüksek olmalıdır.
3. Retina içindeki nöronal aktiviteyi arttırmalı ve etkileri uzun vadeli olmalıdır.
4. Gözde anormal hücresel proliferasyonu göstermemeli, çoğalma kapasitesi sınırlı kalmalı ve retinaya entegre olduktan sonra hücre stabil kalabilmelidir.^[16]

İndüklenmiş Pluripotent ve Embriyonik Kök Hücre Çalışmaları:

Pluripotent kök hücreler esas olarak hücre replasmanı sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Başlangıçta EKH ve daha yakın zamanda da İPKH'lerden RPE ve fotoreseptör hücreler elde edilmeye çalışılmıştır. Son yıllarda, hem EKH'nin hem de İPKH'nin retinal hücrelere farklılaşmasını indüklemek için uygun kültür koşulları tanımlanmıştır. Hayvan çalışmalarında retinanın gelişimi sırasında embriyoda gerçekleşen adımlar taklit edilerek kök hü-

crelerin fotoreseptörler de dahil olmak üzere birçok majör retinal hücre tipine farklılaşabildiği gösterilmiştir.^[17-20]

İPKH'lerin genetik yapıları manüple edildiği için bir takım risk faktörleri taşırlar. Bunlardan en önemlisi tümör gelişimi riskidir. Hücrelerin genetik mutasyona yatkın olmaları, hızlı çoğalma çok sayıda pasajdan geçmeleri bu riski artırır. Hücre her bölünmesinde gen mutasyonu riski artar. Bu nedenle çalışmalarda İPKH'ler direk kullanılmamış, bu hücrelerin farklılaşması ile elde edilen RPE ve fotoreseptör hücreleri kullanılmıştır. Böylece hücrelerin tümör oluşturma riski azaltılmıştır. Riski arttıran başka bir konu, EKH ve İPKH kullanımında rejeksiyon riskine karşın immünsüpresif tedavi verilmesi gerekliliğidir ve bu da hastada ilave problemlere yol açabilmektedir. Bu nedenle rejeksiyonu önlemek için İPKH'ler kişinin kendi hücrelerinden üretilip otolog kullanılmıştır. Kişiden elde edilen hücrenin kalitesi kişiler arasında farklılık gösterebileceği için standardizasyon sağlamak ve aynı kalitede üretim yapmak zorlaşabilir.^[21-27]

Retinal dejenerasyonu olan hayvan modellerinde yapılan çok sayıda prelinik çalışmada subretinal alana EKH ve İPKH'lerden üretilen fotoreseptör prekürsör hücreleri uygulanmıştır.^[19,22-25] Çalışmalar sonucunda hücrelerin alıcı retinasına entegre olabildiği morfolojik ve fonksiyonel farklılaşma gösterebildiği saptanmıştır. Alıcı hücreler ile kök hücreler arasında sitoplazmik materyal transferi olmakta ve alıcı hücreler rejener olmaktadır. Nakledilen hücreler düzenli organizasyon yerine dağınık yapılanma eğiliminde olmuşlardır. Bu çalışmalarda nakledilen hücrelerin bipolar hücreler ile bağlantı kurarak fonksiyonel bir onarım sağlayıp sağlayamadığı net değildir. Hücrelerin esas etkisi alıcıdaki hücrelerin sağ kalımını arttırarak nörotrofik mekanizma ile olmuştur.^[19,21,24]

Yine bu çalışmalarda belirtilen önemli bir nokta alıcıya yapılan uygulamanın efektif olabilmesi için alıcı retinadaki hücrelerin tamamen dejener olmaması geriye bir miktar sağlıklı hücre kalmış olması gerekliliğidir. Tamamen dejener atrofik bir alana hücre nakledildiğinde önemli bir etki gözlenemeyeceği belirtilmiştir.^[22,25,28]

Benzer bir çalışmada yine kök hücre sonrası rejenerasyon için işlemin hastalığın erken evresinde yapılması vurgulanmıştır. Erken evrede yapılan transplantasyon sonrası rodların entegrasyonu ve fonksiyonu daha iyi olmakta ve kalan sağlıklı hücreler üzerindeki koruyucu etki de artmaktadır.^[29]

RPE'nin fotoreseptör hücrelerin sağlığını ve işlevini sürdürmede kritik rol oynadığı bilinmektedir. Dejenerasyonun klinik seyri göz önüne alındığında sadece rod fotoreseptörleri değil kon ve RPE hücreleri de dejener olarak dış retina katları atrofiye uğramaktadır. Dolayısıyla yalnızca fotoreseptör rejenerasyonunu hedeflemek ve hücre replasmanı yapmak uzun vadede efektif olmayabilir. Aynı şekilde sadece hastalıklı RPE'nin değiştirilmesi retinadaki geri kalan fotoreseptörleri tam olarak kurtarmak için yeterli olmayabilir. Bu hastalarda görmeyi etkili bir şekilde geri kazandırmak için hem fotoreseptörleri hem de RPE'yi aynı anda veya sırayla transplante etme ihtiyacı söz konusu olabilir.^[30]

Fotoreseptör öncül hücreleri ile yapılan çalışmalar henüz prelinik düzeydedir. Bununla birlikte EKH ve İPKH'den üretilmiş RPE hücrelerinin kullanıldığı klinik çalışmalar mevcuttur. RPE hücreleri süspans halde verilebileceği gibi, doku mühendisliği ile sentetik membranlar üzerine nakledilerek yama/greft şeklinde de kullanılabilir. Schwartz ve ark. 2012 yılında EKH kökenli RPE hücrelerinin kullanıldığı ilk klinik çalışmayı yaparak sonuçlarını yayınlamışlardır. İlk raporda bir kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), bir Stargardt makula distrofisi olgusunda subretinal uygulama sonrasındaki takiplerde herhangi bir olum-

suz proliferasyon, tümör oluşumu, ektojik doku gelişimi ya da rejeksiyon bulgusuna rastlanmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın devamında ve farklı klinik çalışmalarda EKH kaynaklı RPE hücre kullanımının güvenilir ve etkin olduğu belirtilmiştir.^[31-33]

Şu anda 'Clinicaltrials.gov' da kayıtlı RP hastalarında EKH kaynaklı RPE hücrelerinin kullanıldığı iki faz çalışması mevcuttur. Bunlardan birinde hasta alımına başlanmış ancak henüz sonuçlar bildirilmemiş (Clinicaltrials NCT03963154), diğesinde ise (Clinicaltrials NCT03944239) henüz hasta alımına başlanmamıştır.

RP olgularında hücre replasman tedavisi açısından bir takım dezavantajlar vardır. Nakledilen hücrelerin entegrasyonu daha önceki hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Ancak bu entegrasyonun düşük olduğu, yaygın dejenerasyon ve ileri evre olgularında hücrelerin sağ kalımının çok iyi olmadığı belirtilmiştir. Matür retina dokusu kök hücrelerin göçü, entegrasyonu ve farklılaşması için uygun ortam sağlamamakta ve kök hücrelerin etkileri kısıtlı kalmaktadır. Replasman sadece subretinal enjeksiyon yapılan bölgede sınırlı kaldığı için yaygın dejenerasyon ile giden RP açısından tedavi etkinliği yetersiz kalabilmektedir.^[34-36]

Retinal Progenitör Hücre Çalışmaları

Hereditör RP tedavisinde kök hücre alandaki daha yeni çalışmalarda, oküler orijinli hücre tiplerinin, yani fetal insan gözlerinden izole edilen retinal progenitör hücrelerin (RPH) kullanımını söz konusu olmuştur. Retina hücreleri özelleşmiş nöron hücreleridir. Matür retinada yeterli sayıda progenitör hücre olmadığından hasarlı bölgenin rejenerasyonu söz konusu değildir. Progenitör hücreler immatür retina dokusundan elde edilebilir.^[37,38] RPH, gelişmekte olan insan fetüslerinin retinasından, nöroepiteldeki fotoreseptör progenitörlerinin farklılaşmaya başladığı intrauterin gelişimin 14-20. haftalarında elde edilmektedir.^[39]

6 RP ve 4 YBMD hastasının dahil edildiği faz 2 klinik çalışmada, fetal retina hücreleri ve RPE hücrelerini içeren dış retina tabakası oküler dokudan ayrılarak alıcıya nakledilmiştir. Ameliyattan 12 ay sonrasında 7 hastada EDTRS görme keskinliği skorlarında artış tespit edilmiş ve işleme ilgili ciddi bir komplikasyon bildirmemiştir.^[40]

Şu anda RPH kullanımını içeren iki klinik çalışma bulunmaktadır. Bunlardan Kaliforniya merkezli bir şirket olan JCyte desteği ile yapılan ilk çalışma faz 1/2a aşamasını tamamlamıştır (clinicaltrials.gov NCT02320812). Bu çalışma güvenilirlik çalışması olup fetal doku kaynaklı RPH'ler intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. Amaç uygulanan hücrelerin nöronal hücreye farklılaşmasını sağlamak, ayrıca salgıladıkları faktörler ile nörotrofik etki oluşturmaktır. Çalışmada toplam 28 olguya 0,5, 1, 2 ve 3 milyon (M) şeklinde farklı doz uygulaması yapılmış ve etkinliğin en yüksek dozda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. 12. ay takibinde tedavi edilmemiş gözlerde görme kaybı devam ederken, tedavi edilen gözlerde ortalama 3,64 harf görme artışı saptanmıştır. Görme artışı açısından farklı doz grupları incelendiğinde: 0,5 M grubunda 1,38 harf, 1,0 M grubunda 1,00 harf, 2,0 M grubunda 4,83 harf ve 3,0 M grubunda 9,00 harf artış görülmüştür. 28 olgunun 12 aylık takiplerinde enjeksiyona bağlı konjonktival hiperemi, geçici oküler ağrı ve steroide yanıtı ön kamarada hafif reaksiyon dışında ciddi yan etki bildirilmemiştir. Tedavinin güvenli olduğu belirlendikten sonra faz 2b etkinlik araştırması planlanmıştır (clinicaltrials.gov NCT03073733) ve halen hasta alımı devam etmektedir.

RPH içeren diğerk çalışma ise Boston merkezli bir şirket olan ReNeuron tarafından yürütülmekte ve RP olgularında hücreler subretinal olarak verilmektedir (clinicaltrials.gov NCT02464436). Bu çalışma halen devam etmektedir.

Mezenkimal Kök Hücre Çalışmaları

MKH'ler ilk olarak kemik iliğinden izole edilip plastiğe yapışan fibroblast benzeri hücreler şeklinde gözlemlenmiştir. Bu hücreler koloni oluşturan multipotent özellikte hücreler olup mezenkimal kökenli diğerk hücrelere farklılaşabilirler. Hücrelerin adipositlere, kondrositlere ve osteoblastlara dönüşebilmesi hücre tanımlanmasında önemlidir. MKH'ler hücre yüzey belirteçlerine göre CD105, CD73 ve CD90 için >% 95 pozitif ve CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 için >% 95 negatif olan hücreler olarak tanımlanırlar. Bu hücrelerin rejeneratif etkilerinin çoğu parakrin etkilerinden kaynaklanır. Çalışmalarda siliyer nörotrofik faktör (SNTF), vasküler endotelial büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli nörotrofik ve anjiyojenik faktörleri salgıladıkları bildirilmiştir. MKH'ler kültürde kolayca çoğaltılabilir ve allojenik kullanım avantajları vardır. Bu hücrelerin çok düşük seviyelerde HLA sınıf 1 antijeni eksprese ettiği ve herhangi bir HLA sınıf 2 antijeni eksprese etmediği bilinmektedir. Bu nedenle allojenik kullanımda rejeksiyon riski minimumdur ve uygulama sonrasında immünsüpresif tedavi verilmesi gerekli değildir.^[41-43]

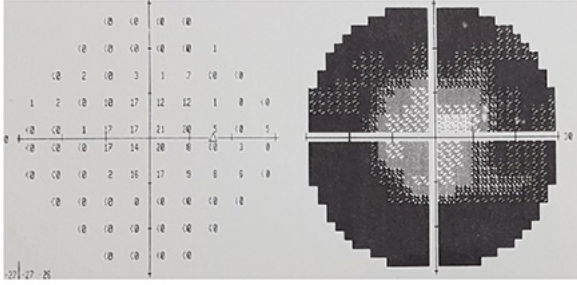
Kemik iliği, adipoz doku ve umbilikal kord dokusu başta olmak üzere kordon kanı, periferik kan, diş, santral sinir sistemi, karaciğerk gibi pek çok dokudan MKH elde edilebilmektedir. Retinal dejenerasyon hayvan modeli çalışmalarında subretinal ve intravitreal MKH uygulamaları sonrasında hücrelerin parakrin etki göstererek dejeneratif retina tamirini sağladıkları bildirilmiştir.^[44,45]

Şu ana kadar 'clinicaltrials.gov' da kayıtlı en geniş çalışma olan 'Stem Cell Ophthalmology Treatment Study' (SCOTS) grubunun yayınladığı bir çalışmada 17 RP olgusunun 33 gözüne otolog kemik iliği kaynaklı MKH uygulaması yapılmış ve 6 aylık takipleri bildirilmiştir. Uygulama sırasında kök hücreler bir grupta retrobulber+subtenon+intravenöz şekilde verilirken diğerk grupta ilave intravitreal uygulama da yapılmıştır. Gruplar arasında fark bulunmamış, tedavi edilen 33 gözün 15'inde (%45) ortalama 7,9 Snellen sırası artış olurken, 15 göz (%45) stabil seyretmiş, 3 göz (%10) 1,7 sıra kötüleşmiştir. Uygulama ile ilgili herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.^[46]

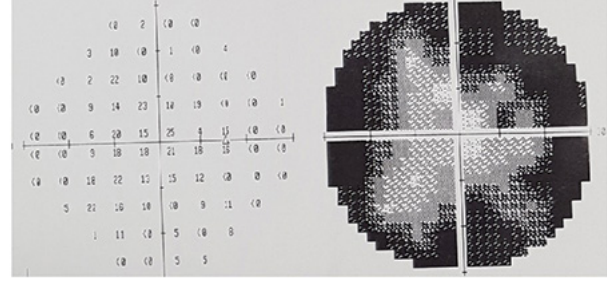
Elde edilmesi daha kolay olduğu için adipoz doku kaynaklı MKH ile yapılan çalışma sayısı daha fazladır. Deneysel çalışmalarda adipoz kaynaklı MKH'lerin büyük ganglion hücre tabakasına, iç nükleer ve dış nükleer tabakaya göç ettiği, ayrıca fotoreseptör, bipolar hücre, amakrin hücre ve Müller glial hücre belirteçlerini gösterdiği saptanmıştır. MKH'lerinin rat vitreusunda 90 gün, diğerk retina dokularında 6 ay süreyle yaşamını devam ettirmesi bu hücrelerin etkilerinin uzun süreli olabileceğini göstermiştir.^[47,48]

Progenitör ve mezenkimal hücrelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada progenitör hücrelerin retinal hücre tiplerine dönüşebilme kapasitelerinin MKH'lerden çok daha fazla olduğu bildirilmiştir. MKH'lerin bir kısmının morfolojik olarak nöron benzeri hücrelere dönüştüğü ve nöronal belirteçleri eksprese ettiği gösterilmesine rağmen hücrelerin büyük çoğunluğunun farklılaşmadığı saptanmıştır.^[49]

RP olgularında hayvan çalışmalarından sonra başlayan klinik çalışmalarda intravitreal ve subretinal MKH uygulamaları sonrasında bir takım komplikasyonlar gözlenmiştir. Subretinal adipoz doku kaynaklı MKH uygulaması yapılan bir güvenilirlik çalışmasında 14 olgunun 5'inde enjeksiyon sahasının üzerinde, makulaya doğru uzanan epiretinal membran gelişimi görülmüş, periferik retinada membran gelişimine bağlı lokalize traksiyonel dekolman gelişmiş ve bu olgulara tekrar vitrektomi uygulanması gerekmiştir. Ayrıca bir olguda koroidal neovasküler membran oluşmuş ve tek doz anti-VEGF ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmada herhangi bir sis-

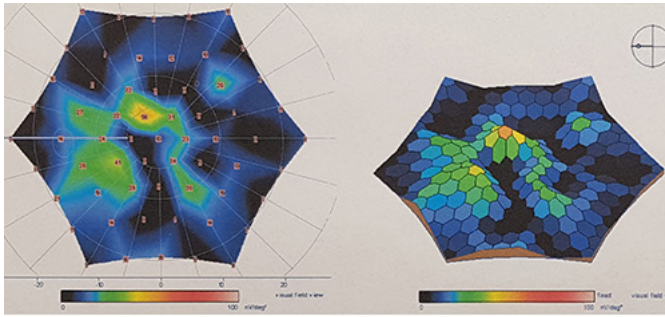


1A

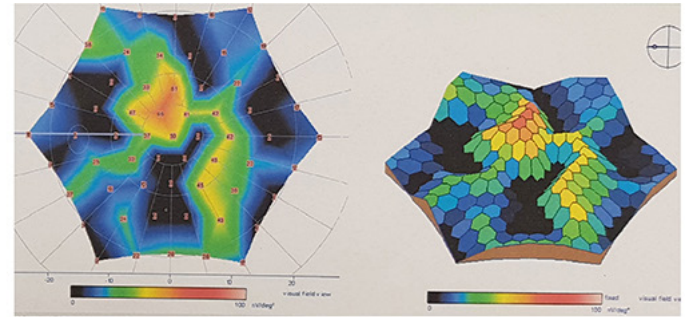


1B

Resim 1: Kök hücre tedavisi uygulanan bir olgunun tedavi öncesi (1a) ve tedavi sonrası (1b) görme alanı testleri görülmektedir.



2A



2B

Resim 2: Aynı olgunun tedavi öncesi (2a) ve tedavi sonrası (2b) mf ERG testleri görülmektedir.

temik yan etkiye rastlanmamıştır.^[5] Kuriyan ve ark'nın olgu sunumunda 3 YBMD olgusunda otolog adipoz doku kaynaklı MKH'lerin intravitreal olarak uygulanması sonrasında göz içi basıncında artış, hemorajik retinopati ve vitreus hemorajisi gelişmiştir. Olguların takibinde kombine traksiyonel ve yırtıklı retina dekolmanı olduğu ve olguların görmelerini kayb ettikleri bildirilmiştir.^[50] Başka bir olgu sunumunda da otolog kemik iliği kaynaklı MKH kullanılan ileri evre RP'li 3 olgunun ikisinde görme fonksiyonlarında iyileşme bildirilirken; bir olguda ikinci haftada başlayan preretinal ve vitreal fibröz doku gelişimi, ön kamarada sığlaşma ve siklitik membran oluşumunu takiben okuler hipotoni görülmüştür. Sonrasında gelişen total traksiyonel retina dekolmanını takiben 3 ay içinde görmenin kaybedildiği bildirilmiştir.^[51] Benzer şekilde RP tanı 44 yaşındaki bir olguda yine intravitreal adipoz kaynaklı MKH kullanımı sonrasında, haftalar içinde 20/50'den el hareketlerine ilerleyen görme kaybı, proliferatif retinopati, epiretinal membran ve retina dekolmanı gelişmiştir.^[52]

Bu komplikasyonlardan sonra intravitreal enjeksiyon için kullanılan adipoz kaynaklı MKH preparatlarının otolog fibroblastlara farklılaşan hücreleri içerebildiği bildirilmiştir. Otolog fibroblastların varlığı intravitreal enjeksiyon sonrası proliferatif vitreoretinopati ve retina dekolmanının nedeni olarak açıklanabilir. Bu nedenle, canlı intravitreal kök hücre tedavisinin hangi hücre grubunu içerdiği ve bu hücrelerin ne tür hücrelere dönüşebileceği çok önemlidir. Bu çalışmalardan sonra adipoz doku kaynaklı MKH'lerin intraoküler kullanımları konusunda bazı çekinceler oluşmuştur.^[53]

Limoli ve ark. 15 RP olgusunun 21 gözüne, kendilerinin geliştirmiş olduğu bir suprakoroidal teknikte adipoz doku kaynaklı MKH uygulaması yapmışlardır. Olguların merkezi fovea kalınlığına göre 2 gruba ayrıldığı bu çalışmada; fovea kalınlığı 190 µm'den büyük olan olgularda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu saptanmıştır. 6 aylık takip sonucunda olguların mikroperimetri testlerinde ve görme ile ilgili subjektif verilerinde anlamlı iyileşme saptan-

mıştır. Ayrıca çalışmada herhangi bir okuler yan etki bildirilmemiştir.^[54]

Kök hücre tedavilerinde kullanılacak diğer bir MKH kaynağı umbilikal kord (UK) dokusudur. Bu kök hücreler bir serfede çok sayıda izole edilebilir ve klonal olarak çoğaltılabilirler.^[55] UK-MKH kullanılarak yapılan bir hayvan çalışmasında dejenerasyonun erken aşamasında subretinal alana enjekte edilen hücrelerin fotoreseptörleri koruduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca plasental doku hücreleri, kemik iliği kaynaklı MKH'ler ve dermal fibroblast hücreleri de kıyaslanmış ve kemik iliği ile UK-MKH'lerinin diğer iki grup hücreden görsel fonksiyonun sürdürülmesi bakımından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca UK-MKH grubunun kemik iliği kaynaklı MKH'lere kıyasla anatomik olarak daha geniş alanı koruduğu tespit edilmiştir.^[56]

Ülkemizden Özmert ve ark'nın yaptığı faz 3 klinik çalışmada 32 RP olgusunda subtenon mesafeye Wharton jeli kökenli MKH implante edilmiştir. Hastaların ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri 6. ayda 70,5 harften 80,6 harfe yükselmiştir. Ayrıca olguların görme alanı testleri, ortalama retina kalınlığı ölçümleri ve mfERG'de merkezi halkalardaki yanıtları anlamlı olarak düzelmeye göstermiştir.^[57] Çalışmada okuler ya da sistemik herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Literatürdeki en geniş seriyi içeren çalışmamızda 82 RP olgusunun 124 gözüne suprakoroidal bölgeye 5 milyon UK-MKH uygulanmış ve olguların 6 aylık takip sonuçları sunulmuştur. Kök hücre uygulaması sonrası görme keskinliği ve görme alanı ölçümlerinde anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. Ayrıca mfERG'de santral iki halkada amplitud ve latanslarda anlamlı iyileşmeler olmuştur. Çalışmada sistemik ya da okuler yan etkiye rastlanmamıştır.^[58] Şekil 1 ve 2'de bu çalışmaya dahil edilen bir olgunun tedavi öncesi ve sonrası görme alanı ve mfERG testleri gösterilmektedir.

Son üç çalışmanın verilerine dayanarak ekstraokuler kök hücre uygulamalarının daha güvenli olduğunu söylemek mümkündür.

Hemotopietik CD34+ Kök Hücre Çalışmaları

Kemik iliğinden elde edilen hücreler heterojen bir hücre grubunu içermektedir. Bu hücreler içerisinde CD34+ hematopoetik kök hücreler, hematopoetik progenitör hücreler, endotelial progenitör hücreler, mezenkimal kök hücreler, monositler ve lenfositler bulunur. Bu gruptan hematopoietik kök hücreler (HKH) kültür ortamında kolay çoğaltılıp ekspansedilemezler. MKH'ler ise izole edilip kültür ortamında ekspansedilebilirler. HKH'lerin sınırlı proliferatif özellikleri olduğu için kullanımı güvenli bulunmuş ve kontrolsüz çoğalma ve tümör gelişimi riskinin az olduğu belirtilmiştir.^[16]

Kemik iliğinden CD34 + hücreler vücudun normal onarım mekanizmasının bir parçası olarak görev yapmaktadır. Doku hasarı ve iskemiye yanıt olarak bu hücreler kemik iliğinden sistemik dolaşıma geçmektedir. Bu hücreler hasarlı bölgede doku onarımında ve hücre rejenerasyon sürecinde rol almaktadır. Bu özelliklerinden dolayı hücrelerin intravitreal olarak iskemik ve dejeneratif durumlarda kullanımı gündeme gelmiştir. Bu hücrelerin immünolojik özelliklerinden dolayı allojenik kullanımda immünsüpresif tedavi eklenmesi gerekmektedir. Bundan dolayı otolog kullanım tercih edilerek, immünsüpresiflerin yan etkileri engellenebilmektedir.^[16,59]

Bu hücre grubunu içeren prospektif faz I klinik çalışmaya 3 RP ve 2 kon-rod distrofisi olgusu dahil edilmiştir. Olgulara tek doz

intravitreal otolog kemik iliği kaynaklı hücreler (bu hücrelerin ortalama 1,68 x 10⁴ kadarı CD34+ HKH) uygulanmıştır. 10 aylık takip sonucunda retinada belirgin yapısal ve fonksiyonel toksisite izlenmemiştir. Olguların 4'ünde enjeksiyondan 1 hafta sonra en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde 1 sıra artış olmuş ve bu artış takiplerde korunmuştur.^[60] Bu çalışmanın devamında 20 olguya intravitreal kök hücre uygulaması yapılmış ve olguların 1 yıllık takipleri sunulmuştur. Bu olgularda görme ile ilişkili hayat kalitesi sorgulandığında, 3. ayda görme ile ilişkili hayat kalitesi skorunda istatistiksel anlamlı iyileşme olurken, 12. ayda bu skorların başlangıç değerlerine döndüğü belirtilmiştir. Dolayısıyla kök hücre uygulaması sonrası oluşan iyileşme bir süre sonra ortadan kalkmaktadır.^[61]

Park ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada geri dönüşümsüz görme kaybı olan 6 göze (retinal vasküler hastalıklar, herediter ya da noneksüdatif YBMD, RP) otolog 3.4 milyon intravitreal CD34+ HKH implante edilmiştir. Bu tedavi iyi tolere edilmiş, intraokuler inflamasyon ya da proliferasyona rastlanmamış, 6 aylık takip sonrasında ERG ve EİDGK'de herhangi bir bozulma görülmemiştir.^[62]

Şu anda clinicaltrials.gov'da kayıtlı, devam eden veya tamamlanmış çalışmalarda Kİ-MKH, CD 34+ HKH, UK-MKH ve RPH kaynakları kullanılmaktadır. Hücrelerin verilmiş yolu olarak da subretinal, intravitreal, subtenon, perioküler ve intravenöz uygulama yolları çalışılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: Clinical.trials.gov'da kayıtlı devam eden klinik kök hücre tedavi çalışmaları

Hedef Hastalık	Faz/ Durum	Kök hücre tipi	Uygulama Yolu	Ülke	Klinik çalışma No
RP	1/Tamamlanmış Sonuçlar yayınlanmamış	Otolog Kİ-MKH	İntravitreal	Brezilya	NCT01068561
RP	1-2/Aktif	CD34+, CD133+, CD271+ MKH	İntravitreal	Ürdün/Umman	NCT02709876
RP	1/Aktif	Otolog Kİ-MKH	İntravitreal	Tayland	NCT01531348
RP	1-2/Tamamlanmış Sonuçlar yayınlanmamış	Otolog Kİ-MKH	Peribulber	Endonezya	NCT04315025
RP	1/Tamamlanmış Sonuçlar yayınlanmamış	Otolog Kİ-MKH	İntravitreal	İspanya	NCT02280135
RP	1/Aktif	EKH kaynaklı RPE	Subretinal	Çin	NCT03944239
RP	2/Aktif	RPH	İntravitreal	ABD	NCT03073733
RP	1-2/Aktif	Kİ-MNKH	İntravitreal	Hindistan	NCT01914913
RP	1-2/Aktif	RPH	Subretinal	ABD	NCT02464436
RP	1-2/Aktif	EKH kaynaklı RPE	Subretinal	Fransa	NCT03963154
RP	1/Aktif	NPH	Subretinal	ABD	NCT04284293
RP	1/Aktif	Otolog Kİ-MKH	İntravitreal	Polonya	NCT03772938
RP	1/Aktif	CD34+ Kİ-MKH	İntravitreal	ABD	NCT01736059
RP	1-2/Aktif Sonuçların bir bölümü yayınlanmış (SCOTS grubu)	Kİ-MKH	• Retrobulber • Subtenon • İntavitreal • İntavenöz	ABD	NCT03011541

RP: Retinitis pigmentosa

Kİ-MKH: Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre

EKH kaynaklı RPE: Embriyonik kök hücre kaynaklı retina pigment epiteli

RPH: Retinal progenitör hücre

Kİ-MNKH: Kemik iliği mononükleer kök hücre

NPH: Nöral progenitör hücre

Kök Hücre Tedavisinin Kısıtlılıkları

1. Çalışmalarda güvenilirlik ve etkinlik denemeleri genellikle ileri evre olgularda yapılmıştır. Hücre replasmanı ve nörotrofik etki mekanizmasının daha iyi sonuç verebilmesi için hastalığın erken evrede olması gereklidir. Dolayısıyla elde edilen sonuçların beklenilenden daha düşük olduğu varsayılmaktadır.

2. Replasman tedavisinde tek tip hücre grubu hedeflenmektedir. Ancak dejenere olan hücrenin bağlantılı olduğu diğer hücrelerin de hastalıktan etkilendiği ve hastalığın tek tabakaya sınırlı kalmadığı bilinmektedir. Bu durum tedavinin etkinliğini azaltabilmektedir.

3. Nakledilen hücrelerin diffüze olabilen nörotrofik faktörler salgılayarak ortaya çıkardığı etkiler ve entegre olan hücrelerin rejenerasyon etkileri ayırt edilemeyebilir.^[22,28]

RETİNİTİS PİGMENTOSADA GEN TEDAVİSİ

Göz, gen tedavisi için ideal bir organdır. Öncelikle küçüktür ve dışarıya kapalıdır. Gen tedavileri günümüzde vektörler (taşıyıcı) aracılığıyla yapılmaktadır. Vektör olarak çoğunlukla Parvovirüs ailesinden olan Adeno-associated virus (AAV) tercih edilir. Boyutu 20 nm'dir ve 4,8 kilobaz (KB) DNA içerir. Vektör olarak tercih edilme nedenleri arasında AAV patojenitesinin ve immunojenitesinin düşük olması, hücrelere entegre olmaması, uzun ekspresyon zamanı, pek çok hücre tipine uyum sağlayabilmesi ve belirlenen hücreleri hedef alabilmesi sayılabilir. Göze yapılacak uygulamalar için çok küçük miktarda vektör yeterlidir, dolayısıyla vektöre bağlı toksik etkiler de minimum olur. Ayrıca gözün RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar ve kan-retina bariyeri nedeniyle immün açıdan ayrıcalığı mevcuttur. İntraoküler ayrıcalıklı mikroçevre nedeniyle, oluşan immün yanıtlar lokal olarak inhibe edilir. Gözün bu özellikleri vektörün göz dışına yayılımını engeller ve vektöre karşı sistemik yanıt gelişimi önlenmiş olur. Bu durum sistemik yan etki oluşumu riskini oldukça azaltır.

Retinal hücreler post-mitotik hücreler olduğu için genler arası etkileşim olmadan uzun süreli gen ekspresyonu sağlanabilir. Çok sayıda retinal distrofi hayvan modelinin olması, prelinik çalışmalarla tedavinin etkinliğini değerlendirme sürecini hızlandırır. Gözün yapısı, tedavi sürecinin takibini kolaylaştırır. Retinanın direk olarak görülüyor olması, ayrıca *in vivo* değerlendirmeye imkan tanıyan tekniklerin var olması, gen tedavisinin etkinliğini hem hayvan modellerinde hem de insanda non invaziv olarak değerlendirmemizi sağlar. Ayrıca distrofilerin bilateral ve simetrik olması bir gözün kontrol olarak kullanılmasına ve tedavinin hastalık progresyonuna etkisinin değerlendirilmesine imkan verir. Cerrahi olarak göze yaklaşımın kolay olması, genetik materyalin gözün istenilen tabakasına ve hedeflenen hücre kitlesine ulaştırılabilmesini mümkün kılar. İntraoküler kullanımda en sık kullanılan 2 yol vardır: İntravitreal ve subretinal. İntravitreal enjeksiyonda tedavi edici ajan vitreusa dağılır ve ön retina katları ajana maruz kalır. Subretinal uygulamada ise vektör RPE ile nörosensoryel retina arasında verilir ve bu uygulama sırasında bleb denilen küçük, reversibl, dekolman alanları oluşturulur. İntravitreal uygulanan ajanın difüzyonu sınırlıdır. Öncelikle vitreus, daha sonra iç limitan membran (İLM) ve iç retina katları difüzyonu engeller. Dolayısıyla subretinal uygulama, hedeflenen hücre grupları dış retina katlarında olduğu için daha etkili bir uygulama yoludur. Cerrahi işlem sırasında standart bir vitrektomi cerrahisi sonrası, 39 ya da 41 gauge subretinal kanül kullanılarak vektör subretinal alana uygulanır. Enjeksiyon alanı olarak büyük damarlardan uzak, vasküler arkın içi ya da dışında bir saha seçilir. Foveaya yakın bir alana da uygulama yapılabilir. Tedavi ile ilgili komplikasyonlar daha çok cerrahi ile ilgilidir. Yapılan klinik çalışmalarda vektör ile ilişkili sistemik komplikasyonlara rastlanmamıştır.^[63-67]

Günümüzde sadece RPE'ye spesifik protein 65 kDa (RPE65) genine yönelik bir tedavi mevcuttur. RPE65 geni, RPE hücrelerinde eksprese edilir ve all-trans retinil esterinin 11-cis retinale dönüşümünü sağlayan izomerohidrolazı kodlar. 11-cis retinal olmadan opsinler ışığı yakalayıp elektriksel uyarıya çeviremez. RPE65 mutasyonu görme siklusunu bozarak, RPE hücrelerinde lipid damlacıkları içinde retinil ester birikimine, lipofuksin granüllerinde artışa neden olur. Sonuçta progresif bir retinal dejenerasyon ve görme kaybı meydana gelir.

RPE65 gen mutasyonu ile ilişkili herediter retina hastalıkları, RP 20 (O-R geçişli RP) ve RP'nin en ağır formu olan Leber'in konjenital körlüğü (LKK) tip 2'dir. RPE65 gen mutasyonu O-R RP'lerin %1-2'sinde, LKK olgularının da %7-16'sında görülür. LKK nadir görülen (1/50-100bin), çok ağır seyreden, konjenital RP'dir. Olgularda fundus bulgularının yanında bozulmuş ışık refleksi, ERG'de kayıt alınmayacak derecede belirgin azalma ve nistagmus mevcuttur. Görme kaybı doğumla ya da hayatın ilk birkaç yılında başlar ve erken erişkinlik döneminde total körlükle sonuçlanır. Günümüze dek LKK'ye neden olan 20 gen, 65 de mutasyon saptanmıştır. RPE 65 bu genlerden biridir. Hastaların tedaviye uygunluğunu anlamak için öncelikle genetik tanı yapılmalı ve retinal hastalığın RPE65 mutasyonuna bağlı olduğu gösterilmelidir.^[65]

VN İle İlgili Klinik Çalışmalar

Hayvan deneylerinde elde edilen cesaret verici sonuçlardan sonra 2008 yılında RPE65 gen tedavisi ile ilgili klinik çalışmaları başlatılmıştır.

Faz Çalışmaları

Üç farklı grup tarafından az sayıda olguda faz 1 sonuçları yayınlanmıştır.^[68-70] Faz 1 çalışmalarda ilacın güvenli olduğunun gösterilmesi üzerine Maguire ve ark. 12 hastada doz belirleme çalışmasını yaparak 3 farklı dozu subretinal olarak kullanmış ve tüm olgularda benzer sonuçlar elde etmişlerdir.^[71] Elde edilen görme iyileşmelerinin 3 ve 4. yıl takiplerinde de korunduğu belirlenmiştir.^[72,73] Daha sonraki çalışmalarda doz olarak 0,3 ml'de 1,5x10¹¹ vg seçilmiştir. Çalışmalarda sonuçları değerlendirmek için görme keskinliği, görme alanı yanında FDA tarafından onaylanan multi-luminance mobility test (MLMT) ve full-field light sensitivity testi (FST) de kullanılmıştır. MLMT farklı aydınlanma ortamlarında hareket etme yeteneğini, FST ise ışığa duyarlılığı değerlendiren testlerdir.

Faz 1/2 çalışmalarında elde edilen başarılı sonuçlardan sonra 2012 yılında Spark Therapeutics sponsorluğunda Faz 3 çalışmalar planlanmıştır. Çalışmaya 31 hasta dahil edilmiş, 21 hastaya her iki göze uygulama yapılırken 10 hasta kontrol olarak alınmış ve hastalar 1 yıl takip edilmiştir. VN tedavi grubunda olguların % 65'i MLMT'de en düşük aydınlatmada bile başarılı olmuşlardır. Tedavi sonrasında ilk 1 ayda başlayan iyileşmeler 4 yılın sonuna dek korunmuştur. MLMT'de ortalama skor değişikliği ilk 1 yılda 2,6, 4 yılda 2,4 olarak belirlenmiştir. Görme alanında da anlamlı iyileşmeler olmuştur. Görme keskinliğinde iyileşme olmasına karşın istatistiksel anlam görülmemiştir. Vektörle ilişkili yan etkiler hafiftir ve göz içi basıncı artışı ve hafif inflamasyon şeklindedir. Bunlar dışında vitrektomi ile ilişkili yan etkiler görülebilir.^[73, 74] FST testinde ışık hassasiyetinde ortalama 2 log₁₀(cd.s/m²) iyileşme saptanmıştır. Görme alanında da Goldmann III4e testinde ortalama +267 derecelik bir iyileşme sağlanmıştır. En iyi sonuçlar retinal yanıtları daha iyi olan genç hastalarda alınmıştır. Tedavi edilen olgularda ayrıca nistagmus sıklığında azalma, multifokal ERG yanıtlarında artış ve mikropometri de fiksasyon stabilitesinde artış saptanmıştır.

Gen terapisi ile ilgili uzun dönem etkileri tam bilinmemektedir. Jacobson ve ark. başlangıçta görülen iyileşmenin 1 yıldan sonra azalabileceğini belirtmişlerdir.^[75] Uzun süreli takipte görmedeki iyileşmenin devam etmesine rağmen fotoreseptör kaybının arttığı gözlenmiştir. Benzer bir şekilde Bainbridge ve ark. nın çalışmasında ilk 1 yıl içinde iyileşme gösteren hastaların yarısında 3. yıl sonunda retinal sensitivite de azalma görülmüştür.^[76] Ancak faz 1 çalışmasının devamında 3 yıllık takibi tamamlanan hastala-

rın halen gen ekspresyonunu devam ettirdikleri ve görme siklusu-
sundaki onarımın devam ettiği belirtilmiştir.^[73]

İlacın yan etki profilini değerlendirmek için faz çalışmalarına dahil edilen toplam 41 olgunun 81 gözünden elde edilen veriler incelendiğinde, olguların %66'sı, gözlerin %57'sinde yan etkiye rastlandığı bu yan etkilerin VN enjeksiyonu, cerrahi işlem, kortikosteroid kullanımı ile ilgili olduğu belirtilmiştir. En çok görülen yan etkiler cerrahi ile ilişkili konjonktival hiperemi, katarakt, göz içi basınç artışı, retinal yırtık, dellin, makula deliği, subretinal depositler, gözde enflamasyon ve iritasyon ve makula yüzeyinde kırışıklık şeklindedir.

Ciddi okuler yan etki olarak 1 olguda foveal inceleme, 1 olguda da steroidlere bağlı glokom ve optik atrofi, 1 olguda retina dekolmanı görülmüştür.^[76]

On yıldan fazla süren çalışmaların sonucunda 2017 Aralık ayında ilk gen tedavisi ilacı olan voretigene neparvovec-rzyl (VN) (Luxturna, Spark Therapeutics, Philadelphia, PA, USA) Amerika'da Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır. İlaç homozigot (biallelik) RPE65 gen mutasyonu ile ilişkili herediter retina hastalıklarında günümüzde kullanılan tek farmakolojik ajan olup 2018 yılında da Avrupa Birliği tarafından onaylanmıştır. RPE65 geninde homozigot mutasyon olan ve ilaçtan faydalanabileceği düşünülen hasta oranı RP'lerin %1-2'si, LKK olgularının ise %7-16'sıdır. İlaç sağlam RPE65 genini taşıyan modifiye AAV2 içermektedir. Ömür boyu tek doz olarak uygulanan ilaç, 1 yaşından büyük olan, canlı retinal hücresi olan ve genetik olarak uygun olan tüm olgularda önerilmektedir. Uygulama dozu vitrektomi sonrasında subretinal olarak tek göze 0,3 mL içinde 1,5 x 10¹¹ vektör genomu (vg) şeklindedir. İki gözün cerrahisinin aynı günde yapılmaması, cerrahiler arasındaki zamanın 6 günden uzun, 18 günden kısa olması tavsiye edilmektedir. Cerrahiden 3 gün önce başlayarak 10 gün süreyle oral steroid kullanımı önerilmektedir.^[67]

İlaç her ne kadar 1 yaş üzeri olgular için önerilse de çalışmalarda 3 yaş üzerindeki uygulamaların daha uygun olacağı, daha küçük olgularda vitrektomiye bağlı komplikasyon oranının artacağı belirtilmektedir. Tedaviden fayda görebilmenin en önemli şartlarından biri yeterli canlı retinal hücrenin olmasıdır. Buna karar vermek için klinik muayene ve testler bir arada değerlendirilmektedir. Görme alanında herhangi bir kadranda 20 derece ve altında alanın olması, OKT'de 100 mikronun üzerinde retinal kalınlığın olması, olgunun MLMT'de herhangi bir aydınlatmada testi yapabiliyor olması yeterli canlı hücrenin varlığını göstermektedir.

Luxturna tedavisi ile ilgili en önemli noktalardan biri de tedavinin ekonomik boyutudur. İlacın tek dozunun fiyatı 425 bin dolardır. Uygulama ve takip maliyetleri de eklendiğinde tek göz için maliyeti 450 bin dolar civarında olmaktadır. Tedavinin etkinliğinin ömür boyu süreceği düşünülerek maliyet etkinlik çalışmaları yapıldığında, bu maliyetin uygun olduğu belirtilmektedir.^[77]

Devam Eden Klinik Çalışmalar

RPE65 dışında en çok çalışma yapılan genler MERTK ve RPGR genleridir.

MERTK geni (İnsan reseptör tirozin kinaz MER) RP tip 38 de bulunan, RPE'de fotoreseptör dış segment artıklarının temizlenmesinde rol alan, fagositik fonksiyon için önemli bir gendir. Hayvan çalışmalarında MERTK geni taşıyan AAV2 vektörünün subretinal uygulaması ile fotoreseptör dejenerasyonunun engellendiği gösterilmiş ve sonrasında insanlar üzerinde klinik çalışmalar başlatılmıştır. Faz 1 klinik çalışmada 6 olguya subretinal MERTK geni taşıyan rAAV2 verilmiş ve olgular 2 yıl takip edilmiştir. Herhangi bir komplikasyon görülmemiş, olguların %50'si (3 olgu) ilk aydan itibaren görme keskinliğinde iyileşme göstermiş ancak bunların 2'si 2. yıldan sonra eski görme düzeylerine geri dönmüştür. Bu sonuçta kataraktında etkisi olduğu düşünülmektedir.^[78,79]

Son yıllarda X geçişli RP'de gen tedavisi konusunda da gelişmeler olmuştur. X'e bağlı RP olguların %70'inde RPGR Paz Regulator geninde (RPGR) mutasyon saptanmıştır.^[80] RPGR geni X kromozomu üzerindedir. Bu gen fotoreseptör iç ve dış segmentlerini bağlayan silyumda bulunur ve segmentler arasında protein transportunda rol alır. Çoğunlukla erkekler bu gen bozukluğundan etkilenir. Hayvan modellerinde RPGR geni yüklü AAV'nin subretinal uygulaması sonrası retinal dejenerasyonun durduğu gösterilmiştir.^[81] Bunun üzerine klinik çalışmalar başlatılmıştır. Nightstar Therapeutics tarafından 2017 yılında başlatılan faz 1/2 klinik çalışmada (NCT03116113) subretinal verilen 3 farklı doz AAV-RPGR uygulamasının güvenilirliği araştırılmakta ve 24 hastanın 12 ay takibi planlanmaktadır. Benzer şekilde MeiraGTx ve AGTC tarafından XLRP olgularında RPGR genini hedefleyen faz çalışmaları devam etmektedir. Sonuçları henüz yayınlanmamıştır. Bunlar dışında PDE6B, RLBP1 gibi genlere yönelik klinik çalışmalar mevcuttur.

Tablo 2'de RP'ye yönelik devam eden gen tedavi çalışmaları görülmektedir.

Gen Tedavisinde Kısıtlılıklar

- 1- RP'de genetik geçiş paterni O-D, O-R, X-linked ve mitokondriyal olabilmektedir. Ayrıca bu geçiş paternleriyle ilişkili çok sayıda gen mutasyonu varlığı bilinmektedir. Aynı aile içinde, aynı genin farklı mutasyonları söz konusu olabilmektedir. Bu durum hastalıkla ilgili değerlendirmeleri ve tedaviyi karmaşık hale getirmektedir.
- 2- Yeni teknolojik gelişmelere rağmen halen test edilen hastaların yaklaşık %50 'sinde genetik bozukluk tespit edilebilmektedir.
- 3- Genetik test ve tedaviler oldukça maliyetlidir bu durum zaten kısıtlı olan kullanım alanlarını daha da kısıtlamaktadır.

Tablo 2: Clinical.trials.gov'da kayıtlı devam eden klinik gen tedavi çalışmaları

Hedef Hastalık	Faz/ Durum	Hedef Gen	Vektör	Uygulama Yolu	Sponsor	Klinik çalışma No
LKK	1-2 Aktif	RPE65	AAV-RPE65	Subretinal	MeiraGTx UKII Ltd	NCT02781480 NCT02946879 (5 yıl takip)
LKK	1-2 Aktif	CEP290	QR-110 (RNA antisens oligonükleotid)	Intravitreal	ProQR Therapeutics	NCT03140969
RP	1-2 Henüz inaktif	RLBP1	CPK850 (rAAV8 - hRLBP1)	Subretinal	Novartis Pharmaceuticals	NCT03374657
RP	1-2 Aktif		AAV2/5-hPDE6B	Subretinal	Horama S.A.	NCT03328130
XLRP	1-2 Aktif	PDE6B	AAV2/5hRKp.RPGR	Subretinal	MeiraGTx UK II Ltd	NCT0325284
XLRP	1-2 Aktif	RPGR	rAAV2t-YF-GRK1-RPGR	Subretinal	Applied Genetic Technologies Corp.	NCT03316560
XLRP	1-2 Aktif	RPGR	AAV-RPGR	Subretinal	Nightstar Therapeutics	NCT03116113
İleri RP	1-2 Aktif	RPGR	AAV2 -rodopsin2	Intravitreal	Allergan	NCT02556736
Non Sendromik RP	1-2 Aktif	RST-001	rAAV2.7m8-CAG	Intravitreal	GenSight Biologics	NCT03326336

LKK: Leber'in konjenital körlüğü

RP: Retinitis pigmentosa

XLRP: X linked retinitis pigmentosa

Kaynaklar

- Dias MF, Joo K, Kemp JA, Fialho SL, da Silva Cunha Jr A, Woo SJ et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: basic research and clinical perspectives. *Prog. Retin. Eye Res.* 2018 ;63:107-131. doi: 10.1016/j.preteyeres. 2017.10.004.
- Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: Current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optometry* 2009; 80(7): 384-401.
- Smith LE. Bone marrow-derived stem cells preserve cone vision in retinitis pigmentosa. *J Clin Invest.* 2004;114(6):755-7.
- Oner A, Gonen ZB, Sinim N, Cetin M, Ozkul Y. Subretinal adipose tissue-derived mesenchymal stem cell implantation in advanced stage retinitis pigmentosa: a phase I clinical safety study. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):178.
- Oner A. Stem Cell Treatment in Retinal Diseases: Recent Developments. *Turk J Ophthalmol.* 2018; 48(1):33-38.
- Zarbin M. Cell-Based Therapy for Degenerative Retinal Disease. *Trends Mol Med.* 2016; 22(2): 115-34.
- Siqueira RC. Stem cell therapy for retinal diseases: update. *Stem Cell Res Ther.* 2011; 2(6): 50.
- Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: Current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optometry* 2009; 80(7):384-401.
- Bennicelli J, Bennett J. Stem cells set their sights on retinitis pigmentosa. *eLife* 2013; 2:01291.
- Uy HS, Chan PS, Cruz FM. Stem Cell Therapy: a Novel Approach for Vision Restoration in Retinitis Pigmentosa. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2013; 2(2):52-55.
- Chung Y, Klimanskaya I, Becker S, Li T, Maserati M, Lu SJ, et al. Human embryonic stem cell lines generated without embryo destruction. *Cell Stem Cell.* 2008; 2(2): 113-117.
- Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science.* 2007; 318(5858): 1917-1920.
- Tucker BA, Mullins RF, Stone EM. Stem cells for investigation and treatment of inherited retinal disease. *Human Molecular Genetics.* 2014; 23: Review Issue 1 R9-R16
- Bharti, K. Patching the retina with stem cells. *Nat. Biotechnol.* 2018; 36(4): 311-313.
- Tomita, M., Lavik, E., Klassen, H., Zahir, T., Langer, R., Young, M.J. Biodegradable polymer composite grafts promote the survival and differentiation of retinal progenitor cells. *Stem Cells.* 2005; 23(10): 1579-1588.
- Park SS, Moisseiev E, Bauer G, Anderson JD, Grant MB, Zam A, et al. Advances in bone marrow stem cell therapy for retinal dysfunction. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017; 56: 148-165
- Hirami Y, Osakada F, Takahashi K, Okita K, Yamanaka S, Ikeda H, et al. Generation of retinal cells from mouse and human induced pluripotent stem cells. *Neurosci. Lett.* 2009; 458(3): 126-131.
- Lamba DA, Karl MO, Ware CB, Reh TA. Efficient generation of retinal progenitor cells from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006; 103(34): 12769-12774.
- Lamba DA, McUsic A, Hirata RK, Wang PR, Russell D, Reh TA. Generation, purification and transplantation of photoreceptors derived from human induced pluripotent stem cells. *PLoS One* 5. 2010; 5(1): e8763.
- Osakada F, Ikeda H, Mandai M, Wataya T, Watanabe K, Yoshimura N, et al. Toward the generation of rod and cone photoreceptors from mouse, monkey and human embryonic stem cells. *Nat. Biotechnol.* 2008; 26(2): 215-224.
- Santos-Ferreira T, Llonch S, Borsch O, Postel K, Haas J, Ader M. Retinal transplantation of photoreceptors results in donor-host cytoplasmic exchange. *Nat. Commun.* 2016; 7: 13028.
- Santos-Ferreira T, Volkner M, Borsch O, Haas J, Cimalla P, Vasudevan P, et al. Stem cell-derived photoreceptor transplants differentially integrate into mouse models of cone-rod dystrophy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; 57(7): 3509-3520.
- Zhu J, Reynolds J, Garcia T, Cifuentes H, Chew S, Zeng X, et al. Generation of transplantable retinal photoreceptors from a current good manufacturing practice-manufactured human induced pluripotent stem cell line. *Stem Cells Transl. Med.* 2018; 7(2): 210-219.
- Decembrini, S., Koch, U., Radtke, F., Moulin, A., Arsenijevic, Y. Derivation of traceable and transplantable photoreceptors from mouse embryonic stem cells. *Stem Cell Rep.* 2014; 2(6): 853-865.
- Singh MS, Charbel Issa P, Butler R, Martin C, Lipinski DM, Sekaran S, et al. Reversal of end-stage retinal degeneration and restoration of visual function by photoreceptor transplantation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013; 110(3): 1101-1106.
- Singh MS, Balmer J, Barnard AR, Aslam SA, Moralli D, Green CM, et al. Transplanted photoreceptor precursors transfer proteins to host photoreceptors by a mechanism of cytoplasmic fusion. *Nat. Commun.* 2016; 7:

13537.

27. Barnea-Cramer AO, Wang W, Lu SJ, Singh MS, Luo C, Huo H, et al. Function of human pluripotent stem cell-derived photoreceptor progenitors in blind mice. *Sci. Rep.* 2016; 6(1): 29784-29784.
28. Pearson RA, Gonzalez-Cordero A, West EL, Ribeiro JR, Aghaizu N, Goh D et al. Donor and host photoreceptors engage in material transfer following transplantation of post-mitotic photoreceptor precursors. *Nat. Commun.* 2016; 7: 13029.
29. Gamm DM, Wong R. Report on the national eye institute audacious goals initiative: photoreceptor regeneration and integration workshop. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2015; 4(6): 2.
30. Singh MS, Park SS, Albin TA, Canto-Soler MV, Klassen H, MacLaren RE, et al. Retinal stem cell transplantation: Balancing safety and potential. *Prog Retin Eye Res.* 2020; 75: 100779.
31. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet.* 2012; 379(9817): 713-20.
32. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, Elliott D, Rosenfeld PJ, Gregori NZ, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet.* 2015; 385(9967):509-16.
33. Song WK, Park KM, Kim HJ, Lee JH, Choi J, Chong SY, et al. Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients. *Stem Cell Reports.* 2015;4(5):860-72.
34. Lamba DA, Gust J, Reh TA. Transplantation of human embryonic stem cell derived photoreceptors restores some visual function in Crx-deficient mice. *Cell Stem Cell.* 2009; 4(1): 73-79.
35. West EL, Pearson RA, Duran Y, Gonzalez-Cordero A, MacLaren RE, Smith AJ, et al. Manipulation of the recipient retinal environment by ectopic expression of neurotrophic growth factors can improve transplanted photoreceptor integration and survival. *Cell Transplant.* 2012; 21(5): 871-887.
36. Gasparini SJ, Llonch S, Borsch O, Ader M. Transplantation of photoreceptors into the degenerative retina: Current state and future perspectives. *Prog Retin Eye Res.* 2019; 69: 1-37.
37. Lu B, Malcuit C, Wang S, Girman S, Francis P, Lemieux L, et al. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells.* 2009; 27(9): 2126-2135.
38. Schmitt S, Aftab U, Jiang C, Redenti S, Klassen H, Miljan E, et al. Molecular characterization of human retinal progenitor cells. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50(12): 5901-5908.
39. Hendrickson A, Bumsted-O'Brien K, Natoli R, Ramamurthy V, Possin D, Provis J. Rod photoreceptor differentiation in fetal and infant human retina. *Exp. Eye Res.* 2008; 87(5): 415-426.
40. Radtke ND, Aramant RB, Petry HM, Green PT, Pidwell DJ, Seiler MJ. Vision improvement in retinal degeneration patients by implantation of retina together with retinal pigment epithelium. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146(2): 172-182.
41. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J. Cell. Biochem.* 2006; 98(5): 1076-1084
42. Bharti K, Rao M, Hull SC, Stroncek D, Brooks BP, Feigal E, et al. Cellular therapies for retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(2):1191-1202.
43. Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm (Lond).* 2005; 2: 8.
44. Chen PM, Yen ML, Liu KJ, Sytwu HK, Yen BL. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells. *J Biomed Sci* 2011;18(1):49
45. Guan Y, Cui L, Qu Z, Lu L, Wang F, Wu Y, et al. Subretinal transplantation of rat MSCs and erythropoietin gene modified rat MSCs for protecting and rescuing degenerative retina in rats. *Curr Mol Med.* 2013; 13(9): 1419-1431.
46. Weiss JN, Levy S. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study: Bone marrow derived stem cells in the treatment of retinitis pigmentosa. *Stem Cell Investig.* 2018; 5: 18.
47. Castanheira P, Torquetti L, Nehemy MB, Goes AM. Retinal incorporation and differentiation of mesenchymal stem cells intravitreally injected in the injured retina of rats. *Arq Bras Oftalmol.* 2008; 71(5): 644-650.
48. Haddad-Mashadrizheh A, Bahrami AR, Matin MM, Edalatmanesh MA, Zomorodipour A, Gardaneh M, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells can survive and integrate into the adult rat eye following xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 2013; 20(3): 165-76.
49. Tomita M.,Mori T, Maruyama K, ZahirT, Ward M, Umezewa A, Young MJ. A Comparison of Neural Differentiation and Retinal Transplantation with Bone Marrow-Derived Cells and Retinal Progenitor Cells. *Stem Cells.* 2006; 24(10): 2270-2278.
50. Kuriyan AE, Albin TA, Townsend JH, Rodriguez M, Pandya HK, Leonard RE 2nd, et. al. Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous "Stem Cells" for AMD. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1047-53.
51. Satarian L, Nourinia R, Safi S, Kanavi MR, Jarughi N, Daftarian N, et. al. Intravitreal Injection of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa; a Safety Study. *J Ophthalmic Vis Res* 2017;12(1):58-64.
52. Rong, AJ, Lam BL, Ansari ZA, Albin TA. Vision loss secondary to autologous adipose stem cell injections: a rising problem. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136(1), 97-99.
53. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ. Res.* 2007; 100(9): 1249-1260.
54. Limoli PG, Vingolo EM, Limoli C, Nebbioso M. Stem cell surgery and growth factors in retinitis pigmentosa patients: Pilot study after literature review. *Biomedicines.* 2019; 30;7(4).94.
55. Weiss ML, Medicetty S, Bledsoe AR, Rachakatla RS, Choi M, Merchav S, et al. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells.* 2006;24(3):781-92.
56. Lund RD, Wang S, Lu B, Girman S, Holmes T, Sauve Y, Messina DJ, et al. Cells isolated from umbilical cord tissue rescue photoreceptors and visual functions in a rodent model of retinal disease. *Stem Cells.* 2007; 25(3): 602-611.
57. Özmert E, Arslan U. Management of retinitis pigmentosa by Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells: preliminary clinical results. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 13;11(1):25.
58. Kahraman NS, Oner A. Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cell Implantation In Patients With Retinitis Pigmentosa: 6-month Follow-up Results of a Phase 3 Trial. *IJO.* (In Press)
59. Park SS. Cell therapy applications for retinal vascular diseases: diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; 57(5): 1-10.
60. Siqueira RC, Messias A, Voltarelli JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells for hereditary retinal dystrophy: a phase I trial. *Retina.* 2011; 31(6):1207-14.
61. Siqueira RC, Messias A, Messias K, Arcieri RS, Ruiz MA, Souza NF, et al. Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell -clinical trial) *Stem Cell Research & Therapy.* 2015; 6(1):29.
62. Park SS, Bauer G, Abedi M, Pontow S, Panorgias A, Jonnal R, et al. Intravitreal autologous bone marrow CD34+ cell therapy for ischemic and degenerative retinal disorders: preliminary phase 1 clinical trial findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 56(1): 81-89.
63. Ku CA, Pennesi ME. Retinal Gene Therapy: Current Progress and Future Prospects. *Expert Rev Ophthalmol.* 2015;10(3):281-299.
64. Ramlogan-Steel CA, Murali A, Andrzejewski S, Dhungel B, Steel JC, Layton CJ. Gene therapy and the adeno-associated virus in the treatment of genetic and acquired ophthalmic diseases in humans: Trials, future directions and safety considerations. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019;47(4):521-536.
65. Oner A. Recent Advancements in Gene Therapy for Hereditary Retinal Dystrophies. *Turk J Ophthalmol* 2017;47(6):338-343.
66. Ciulla TA, Hussain RM, Berrocal AM, Nagiel A. Voretigene neparvo-

- vec-rzyl for treatment of RPE65-mediated inherited retinal diseases: a model for ocular gene therapy development. *Expert Opin Biol Ther.* 2020; 20(6): 565-578.
67. LUXTURNA (voretigene neparovec-rzyl) US Full Prescribing Information. 2017; Available from: http://sparktx.com/LUXTURNA_US_Prescribing_Information.pdf.
 68. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, Robbie S, Henderson R, Balaggan K, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008; 358(21): 2231-9.
 69. Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, Cideciyan AV, Schwartz SB, Wang L, 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): 979-90.
 70. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh EN Jr, Mingozzi F, Bennicelli J, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2240-8.
 71. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase I dose-escalation trial. *Lancet.* 2009;374(9701):1597-605.
 72. Testa F, Maguire AM, Rossi S, Pierce EA, Melillo P, Marshall K, et al. Three-year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with Leber congenital Amaurosis type 2. *Ophthalmology.* 2013;120(6):1283-91.
 73. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology.* 2019; 126(9): 1273-1285.
 74. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10097): 849-60.
 75. Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Schwartz SB, Heon E, et al. Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness. *N Engl J Med* 2015; 372(20): 1920-6.
 76. Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, Robbie SJ, Barker SE, Ripamonti C, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2015; 372(20): 1887-97.
 77. Johnson S, Buessing M, O'Connell T, Pitluck S, Ciulla TA. Cost-effectiveness of Voretigene Neparovec-rzyl vs Standard Care for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. *JAMA Ophthalmol.* 2019; 137(10): 1115-23.
 78. LaVail MM, Yasumura D, Matthes MT, Yang H, Hauswirth WW, Deng WT, Vollrath D Gene Therapy for MERTK-Associated Retinal Degenerations. *Adv Exp Med Biol.* 2016;854:487-493.
 79. Ghazi NG, Abboud EB, Nowilaty SR, et al. Treatment of retinitis pigmentosa due to MERTK mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: results of a phase I trial. *Hum Genet.* 2016;135(3):327-343.
 80. Moore NA, Morral N, Ciulla TA, Bracha P. Gene therapy for inherited retinal and optic nerve degenerations. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18(1): 37-49.
 81. Pawlyk BS, Bulgakov OV, Sun X, Adamian M, Shu X, Smith AJ, et al. Photoreceptor rescue by an abbreviated human RPGR gene in a murine model of X-linked retinitis pigmentosa. *Gene Ther* 2016; 23(2): 196-204.



Prof. Dr. Ayşe Öner

1996 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuş, 2002 yılında Erciyes Üniversitesi Göz Hastalıkları AD'dan Göz Hastalıkları İhtisasını almıştır. 2008 yılında Doçent, 2013 yılında Profesör ünvanını kullanmaya hak kazanmıştır. 2008 yılında European board of Ophthalmology sınavına katılarak başarılı olmuş ve FEBO ünvanını almıştır. Erciyes Üniversitesi'nde çok sayıda tez yönetmiş, akademik ve idari görevlerde bulunmuştur. Türk Oftalmoloji Derneğinin, Tıbbi Retina, Vitreoretinal Cerrahi ve Elektrodiagnostik Birimlerine üyedir ve aktif olarak birim çalışmalarına katılmaktadır. Ayrıca American Academy of Ophthalmology ve Euretina üyelikleri mevcuttur. Yurt dışı ve yurt içi hakemli dergilerde 100'ü aşkın yayını mevcuttur. Ayrıca yurt dışı ve yurt içi toplantılarda 100'ü aşkın bildiri ve sunum yapmıştır. Şu anda Acıbadem Sağlık Grubu bünyesinde çalışmaktadır. Tıbbi retina, vitreoretinal cerrahi ve elektrodiagnostik özel ilgi alanlarıdır.