

# HEREDİTER RETİNA HASTALIKLARINDA GEN VE KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

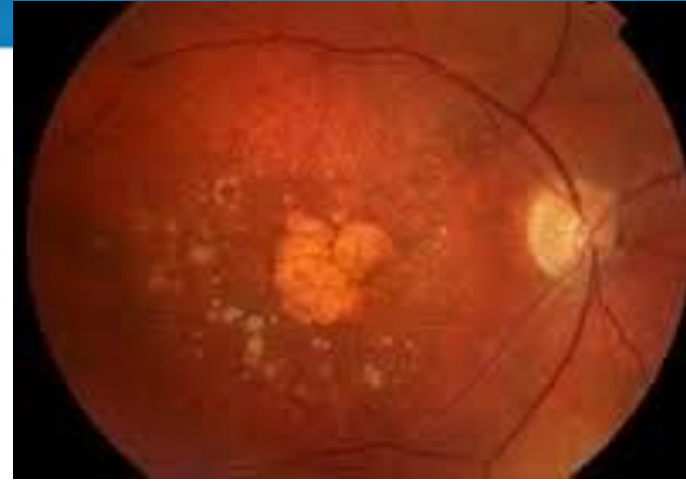
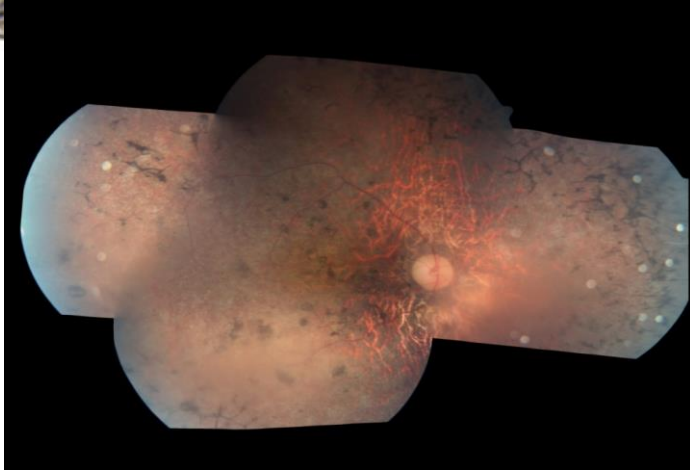
Prof.Dr. Ayşe Öner, FEBO  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları AD KAYSERİ  
50. Ulusal Kongre



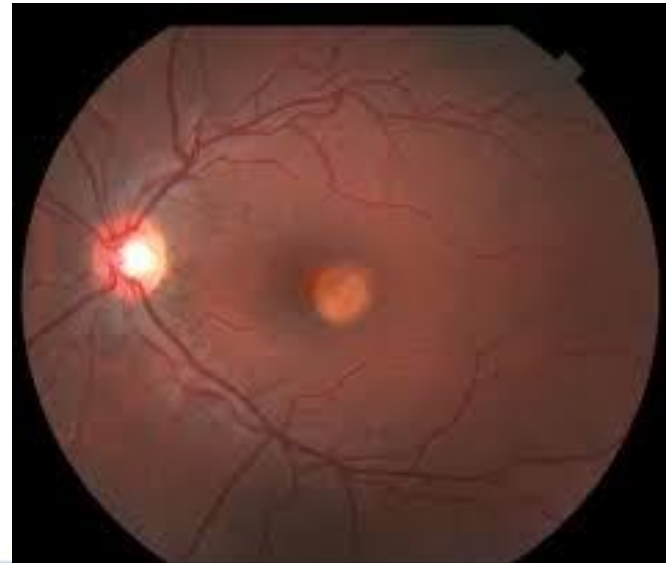


Sunumda adı geçen ürünlerle  
herhangi bir finansal ilintim yoktur.

# HEDEFLENEN RETİNAL HASTALIKLAR



RP, Leber KA, YBMD, BEST, STARGARDTS'





# GEN TEDAVİSİ

- \* Hastalığa neden olan mutasyonlu geni tespit etmek gerekir.
- \* Bu gen bir vektöre yüklenerek göze uygulanır.
- \* Vektör olarak adenovirus, lentivirus ve adeno-associated virus (AAV) kullanılabilir
- \* Okuler gen tedavisinde en çok rekombinant adeno-associated virus (rAAV) kullanılmaktadır.
- \* Diğer viral vektörlerden daha küçük bir volüm gerektirir.
- \* Patojenitesi yoktur.
- \* Kapasitesi 4.7 kb dır.



# GEN TEDAVİSİ

- \* Herediter retina hastalıklarında bilinen 120 den fazla gen ve 3000 den fazla allel bulunmaktadır.
- \* Aynı aile içinde aynı genin farklı mutasyonları söz konusu olabilmektedir.
- \* Bu durum hastalıkla ilgili değerlendirmeleri karmaşık hale getirmektedir.
- \* Genetik mühendisliğindeki teknolojik gelişmeler tanı ve tedavi aşamasında yeni yaklaşımlara imkan sağlamıştır.
- \* Yeni teknolojik gelişmelere rağmen test edilen hastaların yaklaşık %50 'sinde genetik bozukluk tespit edilebilmektedir.
- \* Ayrıca bu test ve tedaviler oldukça maliyetlidir.





# GEN TEDAVİSİ KLİNİK ÇALIŞMALAR

## RPE65 Mutasyonlu LEBER KA

- \* RPE65 gen mutasyonu olan LKA'lu olgularda
- \* Subretinal RPE65 genini taşıyan rAAV2
- \* 2- 3 yıllık takip
- \* Okuler ve sistemik yan etki görülmemiş.
- \* Olguların çoğunda görme keskinliği, görme alanı ve retinal hassasiyette artış izlenmiştir.

- \* Jacobson SG, et al. Gene Therapy for Leber Congenital Amaurosis caused by RPE65 mutations: Safety and Efficacy in Fifteen Children and Adults Followed up to Three Years Arch Ophthalmol . 2012 January ; 130(1): 9–24.
- \* Testa F.et al. Three Year Follow-Up after Unilateral Subretinal Delivery of Adeno-Associated Virus in Patients with Leber Congenital Amaurosis Type2. Ophthalmology . 2013 June ; 120(6): 1283–1291
- \* Baainbridge JWG. Et al Long-Term Effect of Gene Therapy on Leber's Congenital Amaurosis. N Engl J Med. 2015 May 14; 372(20): 1887–1897
- \* Weleber RG. Results at 2 Years after Gene Therapy for RPE65-Deficient Leber Congenital Amaurosis and Severe Early-Childhood-Onset Retinal Dystrophy. Ophthalmology. 2016 Jul;123(7)



# ÇALIŞMA YAPILAN HASTALIKLAR

- \* MERTK (mer proto-onkogen tirozin kinaz) mutasyonu bulunan OR- RP
- \* RHO gen mutasyonu bulunan RP
- \* CHM mutasyonu bulunan X- R koroideremi
- \* ABCA4 mutasyonu olan Stargardts' distrofisi
- \* BEST 1 mutasyonu olan Best Distrofisi
- \* MYO7A mutasyonu olan Usher Sendromu
- \* Anti VEGF gen bileşenlerine bakılarak YBMD tedavisi üzerinde çalışılmaktadır.



# GELECEKTE GEN TEDAVİSİ

- AAV2 vektörü RPE hücreleri ile iyi uyum sağlar. Diğer retinal hücrelerle özellikle de fotorseptörlerle iyi uyum sağlayacak vektörlere ihtiyaç vardır.
- AAV nin 4.7 kb lik kapasitesi daha büyük genlerde olan mutasyonu tedavi etmeyi engellemektedir. Daha büyük genler için hala daha büyük kapasiteli vektörlere ihtiyaç vardır.
- Vektör toksisitesi ile ilgili bazı veriler mevcuttur. Bu konuda çözüm aranmaktadır.
- Yeni geliştirilen DNA nanopartikül teknolojisi ile bu problemler çözülebilecektir.

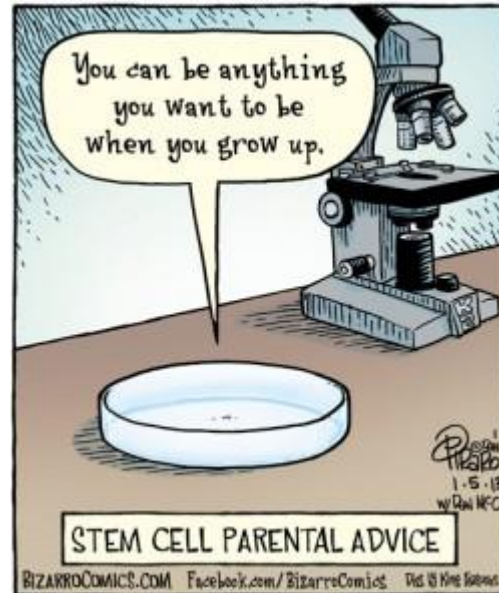
İdeal olan mutasyon ve  
vektörden bağımsız gen tedavisi



# KÖK HÜCRE NEDİR?

## Kök Hücre:

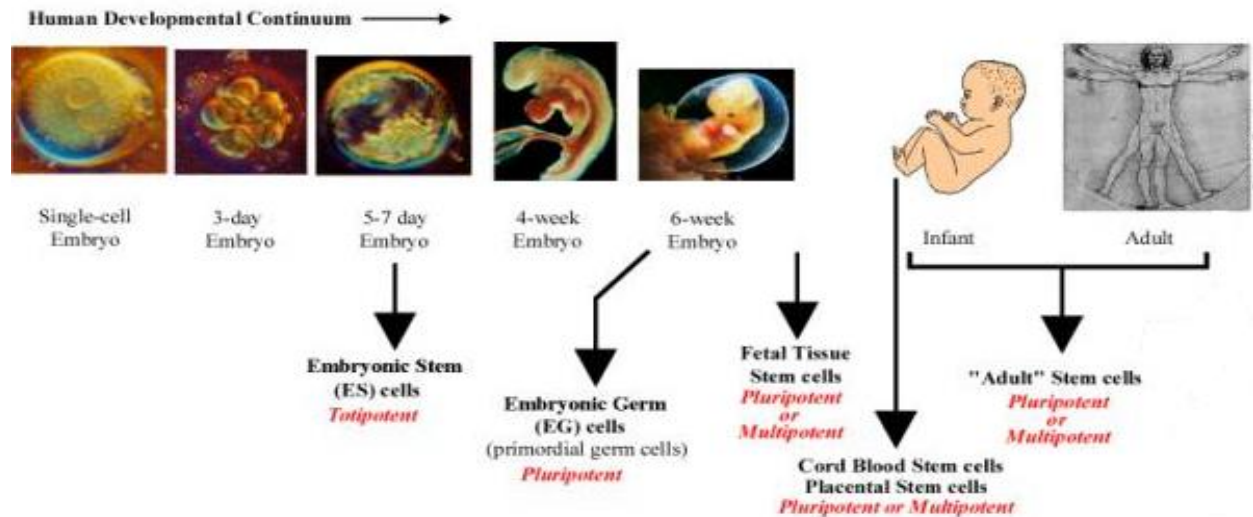
- \* Hücrenin özelleşmemiş en temel ve saf halidir.
- \* Vücuttaki pek çok hücre tipine differensiye olabilir.
- \* Hasarlı hücre ve dokuları onarabilir.



# KÖK HÜCRE TİPLERİ

- 1- EMBRYONİK KÖK HÜCRE
- 2- ERİŞKİN KÖK HÜCRE
  - Mesenkimal KH
  - İndüklenmiş pluripotent KH (İPKH)
- 3-KORDON KANI KÖK HÜCRESİ
- 4- AMNİOTİK SIVI KÖK HÜCRESİ

## Stem Cells





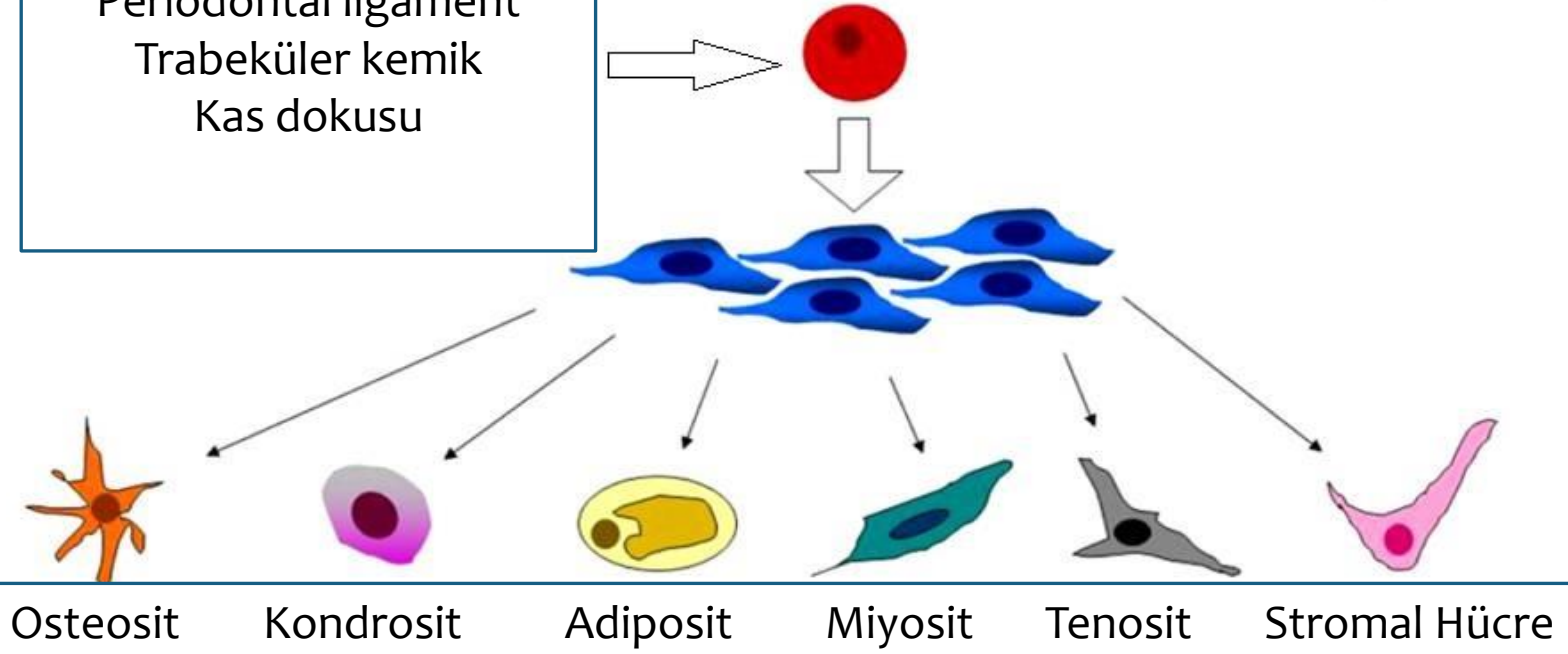
# ÜLKEMİZDE KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

- \* İnsan embriyonik kök hücre kullanımı yasaktır (2005)
- \* Erişkin kök hücre ve İPKH kullanımı için ise Lokal Etik Kurumdan ve Sağlık Bakanlığı'ndan (Doku ve hücre nakli birimi) onay gereklidir.

(TCK: 90)

# ERİŞKİN KÖK HÜCRE KAYNAKLARI

Kemik iliği  
Yağ Doku  
Diş  
Periferik kan  
Periodontal ligament  
Trabeküler kemik  
Kas dokusu



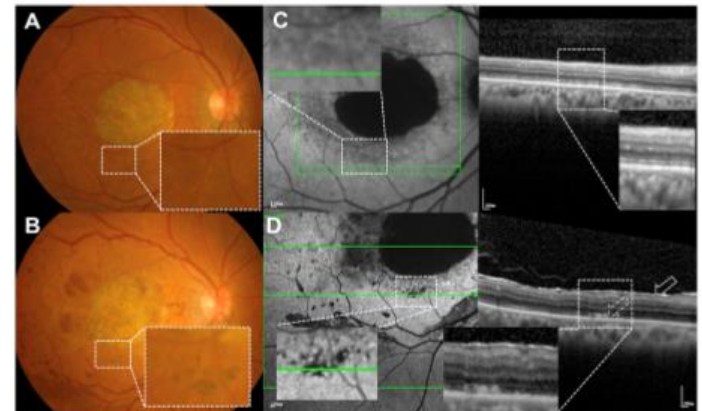


# Gözde Kök Hücre Kullanımı

- \* Çok küçük dozlar yeterli olur.
- \* Cerrahi yaklaşım kolaydır.
- \* Nakledilen hücre kolayca izlenir.
- \* Gözün immün yapısı uygundur.
- \* Diğer göz kontrol olarak kullanılabilir.
- \* Ekstraoküler yayılım söz konusu değildir.

# Klinik Çalışmalar -EKH

- \* Faz1-2 prospektif çalışma subretinal hEKH-derived RPE
  - \* 9 Stargardt's makula distrofisi ve 9 kuru tip AMD.
  - \* Toplam 18 olgu ortalama 22 ay takip
  - \* 10 gözde görme keskinliğinde artış
  - \* 13 (72%) gözde subretinal pigmentasyonda artış
  - \* Görme ile ilişkili hayat kalitesinde artış
- \* Schwartz SD 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 Feb 7;385(9967):509-16.
- \* 4 AMD, 4 SMD olgusu 1 yıl takip
  - \* İnflamasyon ve okuler komplikasyon
  - \* 1 olguda KNVM ve ERM
  - \* 1 yılda tüm olgularda görme artışı
- \* Song WK et al. Stem Cell Reports. 2015 May 12;4(5):860-72.Epub 2015 Apr 30. Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients.





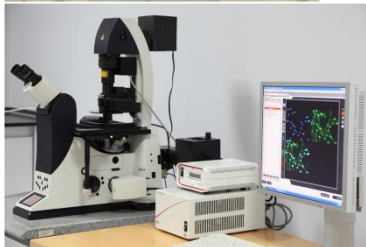


# Klinik Çalışmalar-MKH

- \* 6 gözde 6 aylık takip
  - \* Enflamasyon ve tümör oluşumu yok
  - \* Hepsinde görme artışı
  - \* 1 olguda KNVM
- \* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Dec 9;56(1):81-9. Intravitreal autologous bone marrow CD34+ cell therapy for ischemic and degenerative retinal disorders: preliminary phase 1 clinical trial findings. Park SS et al .
- \* 20 RP olgusu intravitreal KI-derive KH
  - \* KMÖ de düzelme
  - \* 3 ayda görme artışı, 1 yılda eskiye dönüş
  - \* Okuler ve sistemik komplikasyon yok
- \* Siqueira et al. Stem Cell Research & Therapy (2015) 6:29 Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell -clinical trial)
- Siqueira, R.C.; et al. Resolution of macular oedema associated with retinitis pigmentosa after intravitreal use of autologous BM-derived hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Trans. 2013, 48, 612–613

# GENKÖK ve EÜTF Çalışmamız

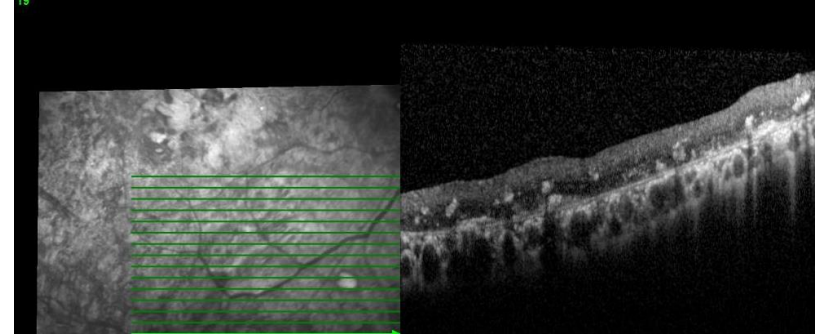
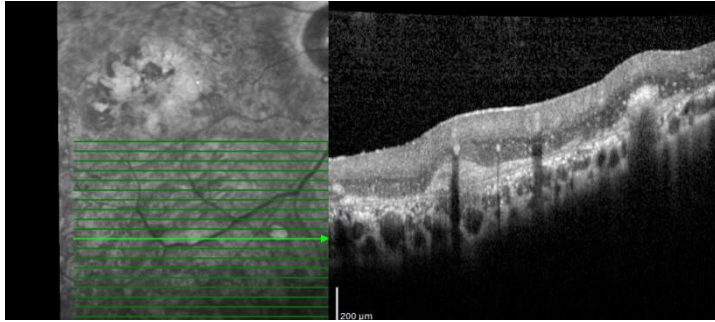
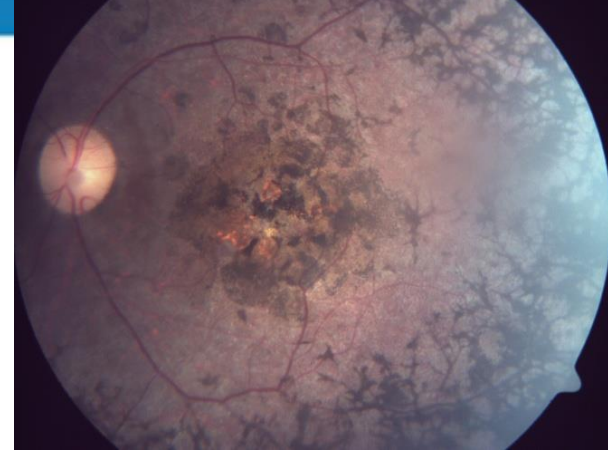
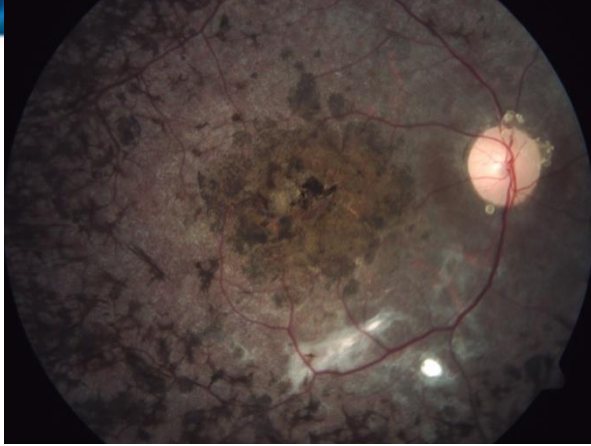
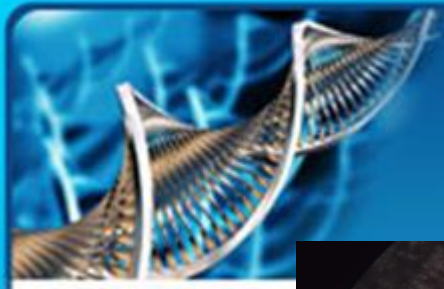
- Faz 1 güvenilirlik çalışması
- 14 olgu opere edildi.
- Tüm olgularda total/totale yakın görme alanı defekti mevcuttu.
- Olguların yarısı p +
- En iyi gören olgumuz 1 mps.
- Tüm olgularda ERG silik.
- Görmesi düşük olan göz opere edildi.
- Adipoz dokudan derive edilmiş allojenik mezenkimal KH kullanıldı.
- 23 gauge ile total vitrektomi sonrası 1.000.000 subretinal mezenkimal KH enjekte edildi.





# SONUÇLAR

- \* 14 olgunun takipleri devam ediyor.
- \* Hiçbir olguda sistemik komplikasyon olmadı.
- \* 5 olguda okuler komplikasyon gelişti.
- \* 1 olguda enjeksiyon sahasında KNVM (Cerrahi travma).
- \* 5 olguda ERM ve 2 olguda periferal membranlar (KH'lerin subretinal alandan retina yüzeyine dağılımı)
- \* 3 olguda belirgin görme artışı.
- \* Görme artışı olan olgular preop görmesi iyi olanlar.
- \* Görme artışı olmayan diğer olguların 7 si p (+)
- \* Çalışma yayınlanmak üzere 'Stem Cell Research and Therapy ' dergisinde kabul edilmiştir. Adipoz doku kaynaklı MKH sonuçlarını içeren ilk yayın olacaktır.



6. Ayda fundus görünümü  
1 hafta ve 6. ayda enjeksiyon alanında OCT görünümü