

HEREDİTER OPTİK NÖROPATİ VE HEREDİTER GÖZ HASTALIKLARINDA KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ

Osman Ahmet POLAT¹
Hidayet ŞENER²

GİRİŞ

Retina ve optik sinir hastalıklarında görülen herediter genetik bozukluklar, genellikle progresif doğaları ve sonuçta görme kaybına yol açmaları nedeniyle önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Özellikle, retinitis pigmentosa (RP), Leber's Herediter Optik Nöropatisi (LHON), Stargardt hastalığı (STGD) ve Leberin'in konjenital amorozisi gibi çeşitli hastalıklar, retina ve optik sinir hücrelerinin genetik olarak belirlenen bozukluklarına örnek olarak gösterilebilir.¹⁻³ Hastalar için mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır ve genellikle bu rahatsızlıkların ilerlemesini yavaşlatmaktan çok, belirtilerin hafifletilmesine yöneliktir. Ancak, son yıllarda kök hücre tedavisindeki ilerlemeler, bu bozuklukların tedavisine yönelik umut verici bir yaklaşım sunmaktadır.⁴

HEREDİTER RETİNA HASTALIKLARI VE OPTİK NÖROPATİ ETİYOLOJİSİ

RP, ailevi bir genetik bozukluk olup, genellikle genç yetişkinlik döneminden itibaren belirtileri başlar ve zamanla ilerler. Görülme sıklığı 1/3000 ile 1/4000 arasında değişmektedir. RP tüm retina distrofileri arasında en sık görülen gruptur.⁵ Re-

tinal muayene bulguları kemik spikülü benzeri retinal pigmentasyon, balmumu görünümünde optik disk ve arteriollerde incelmedir.⁶ RP, genellikle otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı kalıtım yoluyla geçen genetik bir hastalıktır.⁷ En yaygın görülen mutasyon rodopsin genini ilgilendirir.⁸ Hastalığın temel belirtisi, genellikle gece körlüğü ile başlayan ve zamanla periferik görme kaybına (tünel görme) ve sonunda merkezi görme kaybına yol açan progresif görme bozukluğudur.^{9,10} Optik Koherens Tomografi'de (OCT) özellikle dış retinanın segmentlerinde (fotoreseptör hücre tabakası) yavaşça artan atrofi de görülür.¹¹⁻¹³ Elektoretinogramda (ERG) RP'nin erken evrelerinde genellikle rod hücre fonksiyonunda belirgin azalma görülür. Hastalık ilerledikçe, koni hücre yanıtları da etkilenir.^{14,15} RP hastaları genellikle periferik görme alanındaki daralmayı tariflerler. Tünel görme, hastalığın daha ileri evrelerinde tipiktir ve sonunda merkezi görme de dahil olmak üzere tüm görme alanını etkilenir.^{16,17}

STGD, genellikle çocukluk veya genç yetişkinlik döneminde başlayan ve zamanla ilerleyen genetik bir retinal hastalıktır ve en sık görülen juvenil maküla distorofisidir. Rod dış segmenti

¹ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD., smanahmet@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-3905-4941

² Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD., hidayetsener00@gmail.com, ORCID iD:0000-0001-5836-0170

ile yaptıkları çalışmalarında subtenon uygulama sonrası görme keskinliği, ERG ve görme alanı parametrelerinde olumlu etkiler bildirmişlerdir.^{57,58}

Satarian ve arkadaşları,⁴⁵ ileri düzeyde RP olan hastalarda kemik iliği mezankimal kök hücrelerinin intravitreal enjeksiyonunun güvenlik açısından incelemiştir. Araştırmacılar, intravitreal kemik iliği mezankimal kök hücre enjeksiyonunun RP hastalarında görme fonksiyonunda belirgin bir iyileşme sağlayabileceğini gözlemlemişlerdir. Bazı hastalarda görme keskinliği ve kontrast duyarlılığı gibi görsel parametrelerde belirgin bir artış tespit edilmiştir.

Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (Kök hücre Göz hastalıkları tedavi çalışması) kapsamında 17 RP hastasına subtenon, retrobulber, ± intravitreal ve takibinde intravenöz olarak otolog kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler uygulanmış ve yazarlar tedavinin güvenli olduğunu, hastalıkta stabilite sağladığını ve hastaların yarıya yakınında görme keskinliğinde artış sağladığını bildirmişlerdir.⁵⁹ Aynı çalışma grubu 5 LHON hasta grubunda başka bir tedavi yolu olarak hastalara retrobulber, subtenon, intravitreal ve takibinde intravenöz veya pars plana vitrektomi ile subretinal veya optik sinir içine enjeksiyon ve takibinde intravenöz olarak otolog kemik iliği kaynaklı MKH uygulamışlardır. Yazar uygulama sonrası hastalarda görme keskinliğinde artış ve periferik görmeye iyileşme olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁰ Olumlu sonuçlara rağmen tedavi protokolünün farklı uygulama yollarını aynı anda içermesi ve heterojen olması bu çalışmalar sonuçların yorumlanmasında kısıtlılık oluşturmaktadır. Bunun yanında mitokondrial bir hastalık olan LHON'a yönelik mitokondri transfer ve genetik tedavi araştırmaları devam etmektedir.⁶¹

SONUÇ

Hereditör retina ve optik sinir hastalıklarında kök hücre tedavisi, araştırılması gereken ve umut vaat eden bir potansiyel sunmaktadır. Bununla

birlikte, bu alandaki araştırmalar hala erken aşamada olup, etkinliğin ve güvenliğin klinik ölçekte doğrulanması gerekmektedir. Teknik ve etik zorlukların üstesinden gelmek ve hastalar için umut vaat eden bir tedavi yöntemi geliştirmek için daha fazla araştırma gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Ret Eye Res.* 2018;66:157-186.
2. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Ret Eye Res.* 2011;30(2):81-114.
3. Allikmets R, Singh N, Sun H, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet.* 1997;15(3):236-246.
4. Öner A. Stem Cell Treatment in Retinal Diseases: Recent Developments. *Turk J Ophthalmol.* 2018;48(1):33-38.
5. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J. Rare Dis.* 2006;1:40.
6. Bhatti MT. Retinitis pigmentosa, pigmentary retinopathies, and neurologic diseases. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2006;6(5):403-413.
7. Manley A, Meshkat BI, Jablonski MM, Hollingsworth TJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Pathogenesis Underlying Inherited Retinal Dystrophies. *Biomolecules.* 2023;13(2).
8. Zhen F, Zou T, Wang T, Zhou Y, Dong S, Zhang H. Rhodopsin-associated retinal dystrophy: Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Front. Neurosci.* 2023;17:1132179.
9. Grover S, Fishman GA, Brown J, Jr. Patterns of visual field progression in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1998;105(6):1069-1075.
10. Xu M, Zhai Y, MacDonald IM. Visual Field Progression in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(6):56.
11. Iovino C, Iodice CM, Pisani D, et al. Clinical Applications of Optical Coherence Tomography Angiography in Inherited Retinal Diseases: An Up-to-Date Review of the Literature. *J Clin Med.* 2023;12(9).
12. Adilovic M, Ignjatovic E, Cabric A. Optical Coherence Tomography (OCT) Diagnostic of Retinitis Pigmentosa - Case Study. *Acta Inform. Med.* 2022;30(4):329-333.
13. Oh JK, Nuzbrokh Y, Lima de Carvalho JR, Jr., Ryu J, Tsang SH. Optical coherence tomography in the evaluation of retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet.* 2020;41(5):413-419.
14. Vincent A, Robson AG, Holder GE. Pathognomonic (diagnostic) ERGs. A review and update. *Retina.* 2013;33(1):5-12.
15. Creel DJ. Electroretinograms. *Handbook of clinical neurology.* 2019;160:481-493.

16. Berni A, Arrigo A, Bianco L, et al. New insights in the multimodal imaging of retinitis pigmentosa. *Eur J Ophthalmol.* 2023;11206721231172863.
17. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet.* 2006;368(9549):1795-1809.
18. Cideciyan AV, Aleman TS, Swider M, et al. Mutations in ABCA4 result in accumulation of lipofuscin before slowing of the retinoid cycle: a reappraisal of the human disease sequence. *Hum. Mol. Genet.* 2004;13(5):525-534.
19. Strauss RW, Ho A, Muñoz B, et al. The Natural History of the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease (ProgStar) Studies: Design and Baseline Characteristics: ProgStar Report No. 1. *Ophthalmology.* 2016;123(4):817-828.
20. Molday RS, Garces FA, Scortecchi JF, Molday LL. Structure and function of ABCA4 and its role in the visual cycle and Stargardt macular degeneration. *Prog Ret Eye Res.* 2022;89:101036.
21. Ergun E, Hermann B, Wirtitsch M, et al. Assessment of central visual function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(1):310-316.
22. Vasireddy V, Wong P, Ayyagari R. Genetics and molecular pathology of Stargardt-like macular degeneration. *Prog Ret Eye Res.* 2010;29(3):191-207.
23. Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, Moore AT. Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(3):232-258.
24. Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, Moore AT, Michaelides M. Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. *British J Ophthalmol.* 2019;103(5):711-720.
25. Iovino C, Ramtohl P, Au A, et al. Vitelliform maculopathy: Diverse etiologies originating from one common pathway. *Surv Ophthalmol.* 2023;68(3):361-379.
26. Johnson AA, Guziewicz KE, Lee CJ, et al. Bestrophin 1 and retinal disease. *Prog Ret Eye Res.* 2017;58:45-69.
27. Tsang SH, Sharma T. Best Vitelliform Macular Dystrophy. *Advances in experimental medicine and biology.* 2018;1085:157-158.
28. Vargas M, Mitchell A, Yang P, Weleber R. Bietti Crystalline Dystrophy. *GeneReviews.* 1993-2023, University of Washington, Seattle..
29. Wakabayashi T, Chang E, Nudleman E, El-Rayes EN, Yonekawa Y. Typical and atypical clinical presentations of X-Linked retinoschisis: A case series and literature review. *Surv Ophthalmol.* 2023;68(3):347-360.
30. Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial Retinopathies. *Int J Molecular Sci.* 2021;23(1).
31. Chi SC, Cheng HC, Wang AG. Leber Hereditary Optic Neuropathy: Molecular Pathophysiology and Updates on Gene Therapy. *Biomedicines.* 2022;10(8).
32. Tăbăcaru B, Stanca HT. Further advances in the diagnosis and treatment of Leber's Hereditary Optic Neuropathy - a review. *Rom J Ophthalmol.* 2022;66(1):13-16.
33. Alonso-Alonso ML, Srivastava GK. Current focus of stem cell application in retinal repair. *World J Stem Cells.* 2015;7(3):641-648.
34. KAHRAMAN NS, Ayşe Ö. Stem cell treatment in degenerative retinal and optic nerve diseases. *Trak. Univ. J. Nat. Sci.* 2019;20:11-16.
35. Scopetti M, Santurro A, Gatto V, et al. Mesenchymal stem cells in neurodegenerative diseases: Opinion review on ethical dilemmas. *World J Stem Cells.* 2020;12(3):168-177.
36. Chung Y, Klimanskaya I, Becker S, et al. Human embryonic stem cell lines generated without embryo destruction. *Cell stem cell.* 2008;2(2):113-117.
37. Zarbin M. Cell-Based Therapy for Degenerative Retinal Disease. *Trends Mol. Med.* 2016;22(2):115-134.
38. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science.* 2007;318(5858):1917-1920.
39. Harasymiak-Krzyżanowska I, Niedojadło A, Karwat J, et al. Adipose tissue-derived stem cells show considerable promise for regenerative medicine applications. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2013;18(4):479-493.
40. Nayak K, Misra M. A review on recent drug delivery systems for posterior segment of eye. *Biomed. Pharmacother.* 2018;107:1564-1582.
41. Halasz K, Kelly SJ, Iqbal MT, Pathak Y, Sutariya V. Micro/Nanoparticle Delivery Systems for Ocular Diseases. *Assay Drug Dev Technol.* 2019;17(4):152-166.
42. Karamali F, Behtaj S, Babaei-Abraki S, et al. Potential therapeutic strategies for photoreceptor degeneration: the path to restore vision. *J. Transl. Med.* 2022;20(1):572.
43. Kennelly KP, Holmes TM, Wallace DM, O'Farrelly C, Keegan DJ. Early Subretinal Allograft Rejection Is Characterized by Innate Immune Activity. *Cell Transplant.* 2017;26(6):983-1000.
44. Kuriyan AE, Albin TA, Townsend JH, et al. Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous "Stem Cells" for AMD. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1047-1053.
45. Satarian L, Nourinia R, Safi S, 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.
46. Mandal A, Pal D, Agrahari V, Trinh HM, Joseph M, Mitra AK. Ocular delivery of proteins and peptides: Challenges and novel formulation approaches. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018;126:67-95.
47. Varela-Fernández R, Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A, et al. Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye: Biopharmaceutic and Pharmacokinetic Considerations. *Pharmaceutics.* 2020;12(3).
48. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet.* 2012;379(9817):713-720.
49. Song WK, Park KM, Kim HJ, et al. Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients. *Stem cell Rep.* 2015;4(5):860-872.
50. Lu B, Malcuit C, Wang S, 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.

51. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1038-1046.
52. Carr AJ, Vugler AA, Hikita ST, et al. Protective effects of human iPS-derived retinal pigment epithelium cell transplantation in the retinal dystrophic rat. *PLoS one.* 2009;4(12):e8152.
53. Tucker BA, Park IH, Qi SD, et al. Transplantation of adult mouse iPS cell-derived photoreceptor precursors restores retinal structure and function in degenerative mice. *PLoS one.* 2011;6(4):e18992.
54. Li Y, Tsai YT, Hsu CW, et al. Long-term safety and efficacy of human-induced pluripotent stem cell (iPS) grafts in a preclinical model of retinitis pigmentosa. *Mol. Med.* 2012;18(1):1312-1319.
55. Oner A, Gonen ZB, Sinim N, Cetin M, Ozkul Y. Sub-retinal 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.
56. Brown C, Agosta P, McKee C, et al. Human primitive mesenchymal stem cell-derived retinal progenitor cells improved neuroprotection, neurogenesis, and vision in rd12 mouse model of retinitis pigmentosa. *Stem Cell Res. Ther.* 2022;13(1):148.
57. Ozmert E, Arslan U. Management of retinitis pigmentosa by Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells: preliminary clinical results. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):25.
58. Ozmert E, Arslan U. Management of retinitis pigmentosa by Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: prospective analysis of 1-year results. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):353.
59. 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.
60. Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS): bone marrow-derived stem cells in the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *Neural Regen Res.* 2016;11(10):1685-1694.
61. Mohana Devi S, Abishek Kumar B, Mahalaxmi I, Balachandrar V. Leber's hereditary optic neuropathy: Current approaches and future perspectives on Mesenchymal stem cell-mediated rescue. *Mitochondrion.* 2021;60:201-218.