



# Kalıtsal Retina Distrofi Olgularımızda *RPE65* Gen Mutasyon Sıklığı

## Frequency of *RPE65* Gene Mutation in Patients with Hereditary Retinal Dystrophy

© Neslihan Sinim Kahraman\*, © Ayşe Öner\*, © Yusuf Özkul\*\*, © Munis Dünder\*\*

\*Acıbadem Kayseri Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

\*\*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Kalıtsal retina distrofileri nadir görülen ve körlükle sonuçlanabilen genotip ve fenotip olarak heterojen bir grup hastalıktır. Kalıtsal retina distrofisine yol açan gen bozukluklarından birisi de *RPE65* gen mutasyonudur. Kalıtsal retina distrofilerinde genetik tedavi çalışmaları son dönemde sayıca artmış ve bu çalışmalarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. *RPE65* gen mutasyonu ile ilişkili retina distrofisi için Voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna, Spark Therapeutics) gen tedavi ilacı Gıda ve İlaç İdaresi [Food and Drug Administration (FDA)] onayını 2017 yılında almıştır. Bu çalışmada amacımız genetik tedavi şansı olabilecek *RPE65* gen bozukluğu olan olgu sıklığını ve klinik bulgularını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada kliniğimizde 2017-2021 yılları arasında kalıtsal retina distrofisi tanısı alan ve takip edilen olguların kayıtları retrospektif olarak tarandı. Genetik analiz sonuçları bulunan 460 olgu çalışmaya dahil edildi. Genetik tarama sonucunda homozigot (biallelik) *RPE65* mutasyonu olan olguların klinik bulguları incelendi. **Bulgular:** Taranan 460 olgudan sadece 11'inde *RPE65* homozigot gen mutasyonu tespit edildi (%2,39). Olguların genetik sonuçları ayrıntılı sunuldu. Olguların kalıtım paternleri otozomal resesifti. Olguların yaş aralıkları, klinik başlangıç yaşı, klinik bulguları tanımlandı. **Sonuç:** *RPE65* gen mutasyonu oldukça nadir görülen bir bozukluktur. Gen tedavi alternatifinin gündeme gelmesi ile genetik taramalar önem kazanmıştır. Bugüne kadar tedavi şansı olmayan olgularda yeni tedavi yöntemleri umut vericidir. **Anahtar Kelimeler:** *RPE65* geni, herediter retina distrofisi, gen tedavisi

### Abstract

**Objectives:** Hereditary retinal dystrophies are a rare group of diseases which are heterogeneous in genotype and phenotype and result in total blindness. One of the genetic defects that cause hereditary retinal dystrophy is mutation of the *RPE65* gene. Genetic therapy studies in hereditary retinal dystrophies have increased in number recently, and important developments have been reported in these studies. Voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna, Spark Therapeutics), a gene therapy drug for retinal dystrophy associated with *RPE65* mutation, received Food and Drug Administration approval in 2017. This study aimed to investigate the frequency and clinical findings of patients with *RPE65* gene defects, which may be amenable to genetic treatment.

**Materials and Methods:** The data of patients diagnosed with hereditary retinal dystrophy who were followed up between 2017 and 2021 were retrospectively reviewed. Of these, 460 patients with genetic analysis results were included in the study. The clinical findings of patients with homozygous (biallelic) *RPE65* mutation were screened.

**Results:** *RPE65* homozygous gene mutation was detected in only 11 of 460 cases (2.39%). Genetic results of the cases were presented in detail. The inheritance patterns of the cases were autosomal recessive. The demographic data and clinical findings were defined.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Neslihan Sinim Kahraman, Acıbadem Kayseri Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

E-posta: neslihansinim@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-1409-1404

**Geliş Tarihi/Received:** 04.06.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.10.2021

**Cite this article as:** Sinim Kahraman N, Öner A, Özkul Y, Dünder M. Frequency of *RPE65* Gene Mutation in Patients with Hereditary Retinal Dystrophy. Turk J Ophthalmol 2022;52:270-275

©Telif Hakkı 2022 Türk Oftalmoloji Derneği  
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

**Conclusion:** *RPE65* gene mutation is a very rare disorder. Genetic screening has gained importance with the emergence of gene therapy alternatives. New treatment methods are promising in cases for which there was no chance of a cure to date.

**Keywords:** *RPE65* gene, hereditary retinal dystrophy, gene therapy

## Giriş

Kalıtsal retina distrofileri nadir görülen ve körlükle sonuçlanabilen genotip ve fenotip olarak heterojen bir grup hastalıktır. Bugüne kadar 250'ye yakın genetik mutasyon tanımlanmış olup çalışmalar ile yeni mutasyonlar literatüre eklenmektedir. Hastalık geniş bir klinik spektrumda ortaya çıkmaktadır. Klinik antiteler çoğu zaman kesin sınırlarla ayıramamakta, bulgularda çakışmalar olmaktadır.<sup>1,2,3</sup>

Kalıtsal retina distrofisine yol açan gen bozukluklarından birisi de *RPE65* gen mutasyonudur. Klinikte bu mutasyon Leber'in konjenital körlüğü (LKK2), ciddi erken başlangıçlı retinal distrofi pigmentosa (CEBARD) ("severe early childhood-onset retinal dystrophy") ve sendromik olmayan retinitis pigmentosa (RP20) olgularında görülebilmektedir.<sup>2,4,5</sup> Gen bozukluğunun yol açtığı CEBARD ve LKK benzer özellikler göstermektedir. Temel olarak klinik bulguların ilk birkaç ay içerisinde ortaya çıktığı durumda LKK tanısı koyulabilir.<sup>1,2,3</sup> Bebeklik döneminde başlayan LKK'de ilerleyici görme azalması, niktalopi, nistagmus, zayıflamış pupiller reaksiyon, fotofobi ve azalmış elektroretinografi (ERG) yanıtları gibi özellikler görülmektedir. Hastalık ilerleyici özellikte olup 3. ve 4. dekada geldiğinde körlük ile sonuçlanabilir. CEBARD klinik olarak daha ılımlı olup başlangıcı 4-6 yaşları arasında olmaktadır.<sup>6,7,8</sup>

*RPE65* geni retina pigment epitel hücresinde A vitamini metabolizmasında görev alır. Bu gendeki mutasyonun tahmini prevalansı 1/50.000-100.000 olup oldukça nadirdir ve toplumlar arasında farklılık göstermektedir.<sup>9,10,11</sup>

Kalıtsal retina distrofilerinde genetik tedavi çalışmaları son dönemde sayıca artmış ve bu çalışmalarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. *RPE65* gen mutasyonu ile ilişkili retina distrofisi için Voretigene neparovec-rzyl (Luxturna, Spark Therapeutics) gen tedavi ilacı Gıda ve İlaç İdaresi ["Food and Drug Administration" (FDA)] onayını 2017 yılında almıştır. Kalıtsal retina hastalığı için Amerika'da onay alan ilk ürün olan Luxturna, Avrupa Birliği'ne üye 28 ülkede de Kasım 2018'de klinik kullanım onayını alarak, kullanıma girmiştir.<sup>12,13</sup>

Gen tedavilerinin gündeme gelmesi ile genetik analiz yapılması daha da önemli hale gelmiştir. Hastalığın genetik ve klinik bulgular açısından heterojen olması tanıda zorluklara yol açmaktadır. Bu nedenle gen analizinin yapılması hastalığın temelindeki genetik bozukluğu tanımlamak, genotip ile fenotip arasındaki ilişkiyi anlamak ve tanıyı kesinleştirmek açısından da önem kazanmaktadır. Böylece ileride gündeme gelecek genetik tedavi alternatifleri açısından hastalara danışmalık yapılabilir.

Genetik analizin faydalı olacağı diğer bir nokta da aileye genetik danışma verilmesine imkan sağlamasıdır. Hastalığa neden olan genin saptanması ve geçiş paterninin bilinmesi, akraba evliliklerinin yüksek olduğu ülkemizde hastalıktan korunma açısından da önemlidir. Taşıyıcıların tespiti, gebelik

öncesi danışma, prenatal tanı, hastalığın kesin tanısı ve klinik seyri genetik analiz ile mümkün olabilmektedir.<sup>14</sup>

Bu çalışmamızda kliniğimizde herediter retina distrofisi tanısı ile takip edilen ve genetik analizleri yapılmış olan hastaların sonuçları değerlendirildi. Genetik tedaviye uygun olan olguları belirlemek açısından *RPE65* gen mutasyonunu taşıyan olguların genetik ve klinik özellikleri araştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

### Olguların Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi

Bu çalışmada kliniğimizde 2017-2021 yılları arasında kalıtsal retina distrofisi tanısı alan ve takip edilen olguların kayıtları retrospektif olarak tarandı. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (2021-09/14). Genetik analiz sonuçları bulunan 460 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların klinik muayene bulguları incelenerek en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Snellen eşeli ile 3 metre mesafeden ölçülmüş, desimal ve logMAR'a çevrilerek kaydedilmiştir. Ayrıntılı fundus muayenesi, Humprey 30-2 program ile görme alanı (Carl Zeiss Meditec AG, Almanya), optik koherens tomografi (OKT) ile santral maküla kalınlıkları, tam alan flaş ERG (Metrovision, Fransa) sonuçları değerlendirilmiştir.

### Genetik Testler

Olguların genetik analizleri değerlendirildiğinde üniversite, eğitim araştırma hastaneleri ve özel genetik tanı merkezlerinde inceleme yapıldığı saptandı. İlgili merkezlerdeki testleri çalışan genetik uzmanları ile görüşülerek veri kullanımı konusunda izin alındı. Altmış olguda tüm ekzom sekanslama, 17 olguda klinik ekzom sekanslama (KES) ve çoğunluğu oluşturan 333 olguda ise kalıtsal retina hastalığına yönelik, *RPE65* genini de içeren retinitis pigmentosa (RP) panelinin çalışıldığı görüldü. Bunların dışında kalan 50 olguda da sadece *RPE65* gen taraması yapıldığı saptandı. Genetik analizlerin hastaların periferik kanlarından, DNA izolasyonu yapılarak yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisi ile değerlendirildiği görüldü.

## Bulgular

Çalışmaya kliniğimizde takip edilen ve genetik analiz kayıtları olan 460 olgu dahil edildi. Genetik tarama sonucunda homozigot (biallelik) *RPE65* mutasyonu olan olguların klinik bulguları incelendi. *RPE65* geni ile beraber başka gen mutasyonu olan olgular ve *RPE65* heterozigot mutasyonu olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Taranan 460 olgudan sadece 11'inde *RPE65* homozigot gen mutasyonu tespit edildi (%2,39). Olguların 5'i kadın 6'sı erkekti. Olguların ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapılmış olup EİDGK, fundus muayenesi, görme alanı, OKT ve ERG tetkikleri değerlendirildi.

Olguların kalıtım paternleri otozomal resesifti. Genetik analiz sonuçlarında *RPE65* geninde bulunan mutasyon varyantları patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önem bulunmayan bozukluk olarak raporlanmış ve benign durumlar raporlamaya dahil edilmemişti. Her olgunun rapor ayrıntıları Tablo 1'de gösterildi. Olgu no. 2, 3, 4 ve 11'in sonuç kısmında *RPE65* geni ile ilgili patojenik ve muhtemel patojenik mutasyonların otozomal resesif LKK2 ve RP20'ye, otozomal dominant koroidal tutulumlu RP'ye de yol açabileceği bildirilmişti. Olgu no. 7'nin raporunda ilgili mutasyonun RP20'ye yol açtığı raporlanmıştı. Hastaların fundus muayenelerinde erken dönem olgularda perifer retinada pigment değişiklikleri, yama tarzında atrofi alanları izlenirken ileri evre olgularda optik diskte solukluk, damarlarda daralma ve periferde yaygın kemik spekülleri izlenmişti. Olgu 5'in fundus foto, OKT maküla görüntüsü ve görme alanı sonucu Şekil 1'de görülmektedir. Tüm olgularda perifer retinada yaygın atrofi olmakla beraber olgu no. 1, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9'da subfoveal alanda dış segment iç segment bileşkesinin bir miktar korunduğu gözlemlendi. Diğer olgularımızda dış segmentte yaygın bozulma ve atrofi tespit edildi (Şekil 2,3).

*RPE65* homozigot pozitif olguların yaşı, tanı yaşı, EİDGK, görme alanı ortalama sapmaları ve OKT santral maküla kalınlıkları Tablo 2'de gösterildi. Olgu no. 1, 8, 9, 10 ve 11'de bu bulgulara nistagmus eşlik etmekteydi. Aynı zamanda 4 olguda 2 diyoptri üzerinde hipermetropi ve astigmatizma, 3 olguda miyopik astigmatizma mevcuttu. Kalan 4 olguda refraksiyon bozuklukları 2 diyoptrinin altındaydı.

Olguların tam alan flaş ERG bulguları incelendiğinde olguların büyük çoğunluğunda yanıtların silik olduğu görüldü. Olgulardan 8, 9 ve 10 numaralı olanlar kardeşti. Diğer olguların akrabalık ilişkileri olmayıp bağımsız olgularıdır.

## Tartışma

Retina pigment epitelinde eksprese olan *RPE65* (retina pigment epiteline spesifik protein 65 kDa) geni A vitamini metabolizmasında görev almaktadır. All-trans retinil esterin 11-cis retinale izomerizasyonunda görevli enzimi kodlamaktadır. Bu gendeki mutasyon retina pigment epitel hücrelerinde retinil ester birikimine yol açar. Görsel siklus bozulur ve elektriksel uyarı oluşturulamaz. Retina pigment epiteli ve nöral retinada meydana gelen dejenerasyon görme kaybı ile sonuçlanır.<sup>5,15</sup>

*RPE65* gen mutasyonu sıklığı toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. *RPE65* gen mutasyonunun klinik olarak yol açtığı hastalıklardan birisi olan RP20, otozomal resesif geçişli RP'lerin %1-2'sini oluşturmaktadır.<sup>5</sup> *RPE65* gen mutasyonu sonucu oluşan LKK olgularının tarandığı çalışmalarda prevalans coğrafik bölgeye göre %1 ile %16 arasında değişiklik göstermektedir.<sup>11,16,17,18,19</sup> Bizim çalışmamızda sadece LKK değil tüm kalıtsal retina distrofisi olan olguların genetik sonuçları taranmış 460 olgu içerisinde 11 olguda (%2,39) homozigot *RPE65* gen mutasyonu olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalar ve literatüre eklenen yeni mutasyonlar ile bugüne kadar *RPE65* geninde 138 farklı mutasyon tespit edilmiştir.<sup>20</sup> *RPE65* gen mutasyonunun fenotipe yansımaları olgular arasında farklılık gösterebilir.<sup>21</sup> Bizim olgularımızın altısı (3 olgu kardeş) bebeklik döneminde kliniğin ortaya çıkması, nistagmus ve zayıf pupiller reaksiyon varlığı ve ERG'nin silik olması nedeniyle LKK tanısı ile uyumlu bulundu. Diğer 5 olgu 5 yaş sonrası dönemde tanı almıştı. Bu olguların tanısının CEBARD veya RP20 olabileceği düşünüldü. CEBARD ve LKK'nin değerlendirildiği bir çalışmada *RPE65* geninin daha çok CEBARD'ye yol açtığı bildirilmiştir.<sup>8</sup> Bizim olgularımızın kalan 5'inin tanısının CEBARD olması daha olasıdır.

**Tablo 1. Hastalarımızın genetik analiz sonuçları**

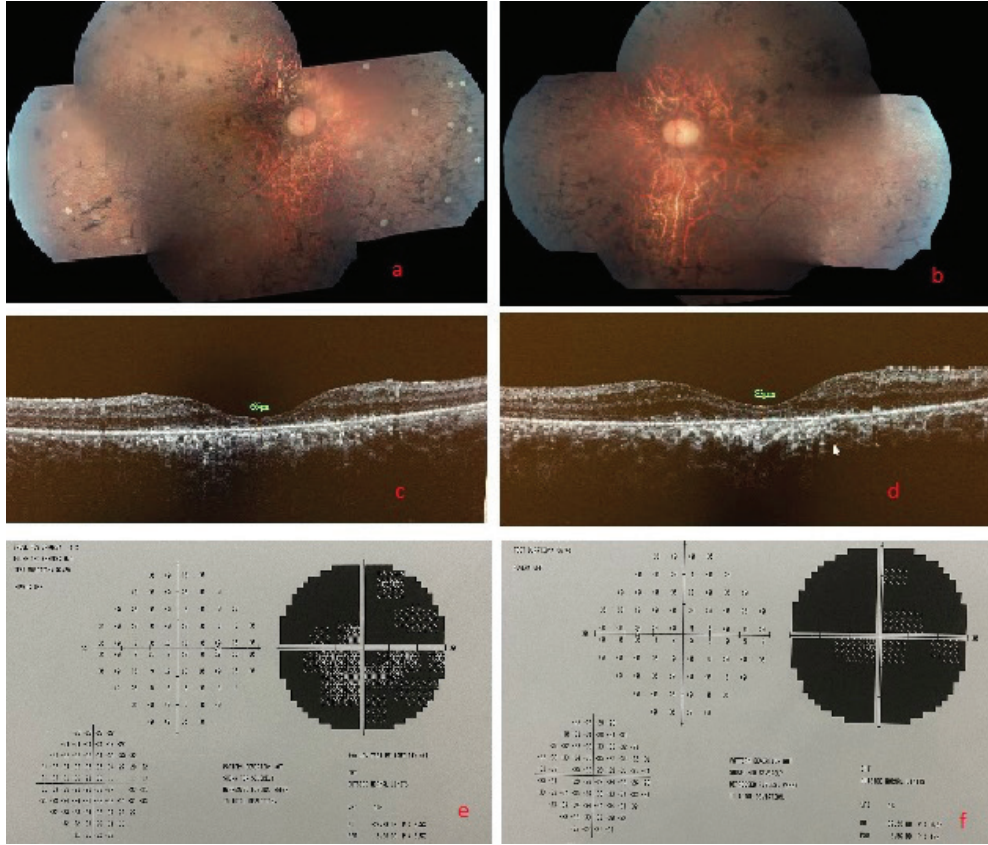
Hasta No	Çalışılan test	Gen	Ekzon	Varyant	Aminoasit değişimi	Zigosite	Patojenite	Kalıtım
1	KES	<i>RPE65</i> NM_000329	?	c.858+1G>T	Belirtilmemiş	Homozigot	P	OR
2	RP PANELİ	<i>RPE65</i> NM_000329	5	c.433G>C	p.Ala145Pro	Homozigot	KÖB	OR
3	RP PANELİ	<i>RPE65</i> NM_000329	3	c.138del	p.Pro47Glnfs*47	Homozigot	P	OR
4	RP PANELİ	<i>RPE65</i> NM_000329	3	c.138del	p.Pro47Glnfs*47	Homozigot	P	OR
5	RP PANELİ	<i>RPE65</i> NM_000329	6	c.499G>T	P.Asp167Tyr	Homozigot	MP	OR
6	RP PANELİ	<i>RPE65</i> NM_000329	2	c.34delT	p.Tyr12Thrfs*19	Homozigot	MP	OR
7	RP PANELİ	<i>RPE65</i> NM_000329.2	9	c.908-999_169del	Belirtilmemiş	Homozigot	MP	OR
8	RP PANELİ	<i>RPE65</i> NM_000329.2	10	c.1039C>T	p.Arg347Cys	Homozigot	P	OR
9	RP PANELİ	<i>RPE65</i> NM_000329.2	10	c.1039C>T	p.Arg347Cys	Homozigot	P	OR
10	RP PANELİ	<i>RPE65</i> NM_000329.2	10	c.1039C>T	p.Arg347Cys	Homozigot	P	OR
11	RP PANELİ	<i>RPE65</i> NM_000329	14	c.1460T>C	p.Leu487Pro	Homozigot	MP	OR

KES: Klinik ekzom sekanslama, RP: Retinitis pigmentosa, P: Patojenik, MP: Muhtemel patojenik, KÖB: Klinik önemi bilinmeyen, OR: Otozomal resesif

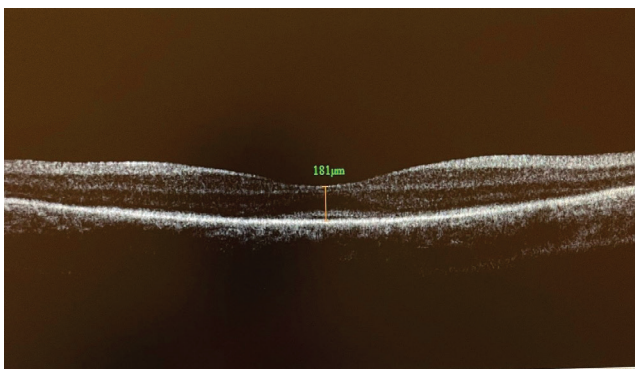
Bilindiği gibi, altta yatan genetik bozukluk ortaya çıkacak klinik ve hastalık seyri ile ilgili fikir vermektedir. Ancak klinik açıdan hastalar arasında hatta aynı bozukluğu taşıyan aile bireyleri arasında bile fark olabileceği bildirilmiştir.<sup>8</sup> Olgularımızın hepsinde *RPE65* gen mutasyonu olmasına karşın başlangıç yaşları ve klinik seyirleri hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bizim olgularımızdan LKK ile uyumlu olan olgu no. 3 ve 4 aynı mutasyonu taşımakta olup (c.138del) benzer

klinik özellikler ile seyretmişlerdir. Yine kardeş olan olgu no. 8, 9 ve 10'un (c.1039C>T) klinik bulguları aynı olup, bebeklik döneminde bulguları başlamış ve hastalık hızlı ilerlemiştir.

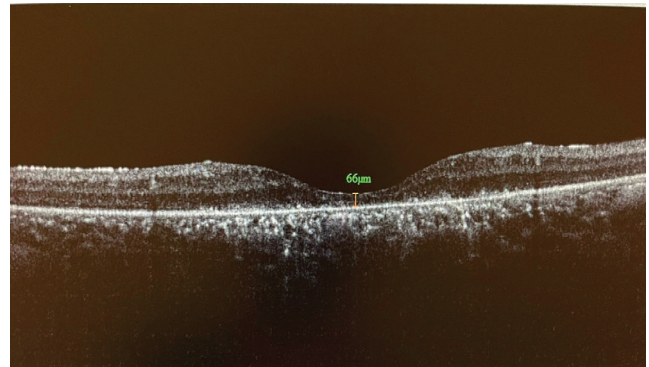
Daha önce yapılan olguların doğal klinik seyirlerinin araştırıldığı çalışmalarda hastalık seyirinin heterojen olduğu başlangıç yaşı, klinik bulgular, hastalık şiddetinin olgular arası farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Görme seviyesinin ilk dekatta anlamlı derecede düşük olduğu, 2 ve 3. dekatta



**Şekil 1.** Olgu 5'e ait sağ ve sol fundus fotoğrafında periferde kemik spikülleri, optik disklerde solukluk, retinada yaygın atrofi ve damarlardaki incelleme görülmektedir (a ve b). Yine olgunun optik koherens tomografide maküla kalınlıkları (c ve d) ve görme alanındaki daralma görülmektedir (e ve f)



**Şekil 2.** Olgu 1'e ait optik koherens tomografi görüntüsünde santral maküla kalınlığı ve retinada dış segment iç segment bileşkesindeki bir miktar korunma görülmektedir



**Şekil 3.** Olgu 5'e ait optik koherens tomografi görüntüsünde santral maküla kalınlığı ve retinada dış segment iç segment bileşkesinin tamamen bozulduğu, yaygın dejenere bir retina görülmektedir

**Tablo 2.** Hastalarımızın klinik bulguları

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Tanı yaşı	GK (desimal) sağ/sol	GK (logMAR) sağ/sol	GA OS değeri sağ/sol	OKT SMK (µm) sağ/sol
1	K	25 y	5 y	0,05/0,05	1,3/1,3	32,95/32,75	181/170
2	K	33 y	11y	1 M EH/1 M EH	2,3/2,3	33,52/33,56	160/185
3	E	26 y	4 a	P/P	2,5 /2,5	33,83/33,81	165/155
4	K	15 y	5 a	0,05/0,05	1,3/1,3	27,89/28,21	194/214
5	E	29 y	7 y	0,3/0,05	0,5/1,3	29,99/32,50	66/83
6	K	12 y	6 y	2 M PS/2 M PS	2,3/2,3	31,13/29,79	160/148
7	E	11 y	6 a	0,3/0,15	0,5/0,8	26,53/27,41	190/210
8	K	13 y	4 a	0,05/0,05	1,3/1,3	30,41/30,98	111/120
9	E	11 y	3 a	2 M PS/2 M PS	2,3/2,3	34,68/34,42	84/80
10	E	3 y	3 a	0,1/0,1	1/1	-	95/90
11	E	46 Y	7 y	P/P	2,5/2,5	32,82/32,82	74/79

E: Erkek, K: Kadın, y: Yıl, a: Ay, GK: Görme keskinliği, M: Metre, PS: Parmak sayma, EH: El hareketi, P: Persepsiyon (ışık algısı), GA: Görme alanı, OS: Ortalama Sapma, OKT: Optik koherens tomografi, SMK: Santral maküla kalınlığı, -: Hasta teste koöperere olamamıştır.

görme keskinliği ve görme alanındaki bozulmanın ilerlediği belirtilmiştir. Yaş ilerledikçe görme keskinliğinde azalma ve görme alanındaki kayıpta artış kesin olsa da kişiler arasında farklılıklar olabileceği vurgulanmıştır. Aynı hastada yıllar içinde yavaş bir progresyon süreci görülebileceği gibi, stabil bir seyir sonrası hızlı bir bozulma şeklinde de klinik seyir olabilir.<sup>22,23</sup>

Bizim olgularımızın hepsinde ilk dekatta anlamlı görme kaybı mevcuttu. Klinik bulgulara bakıldığında 22 gözün 19'unda EİDGK 20/400 (0,05 desimal, 1,3 logMAR) düzeyinin altındadır. Santral 10 derecelik görme alan kaybı da bulunan bu olgular Dünya Sağlık Örgütü ICD-10 kodlamasına göre legal olarak körlük seviyesindedir.<sup>24</sup> Literatürde benzer bir çalışmada görme kaybının ilk dekatta başlayarak kademeli olarak ilerlediği ve ikinci dekatta legal körlük düzeyine (logMAR 1,0, Snellen 20/200) geldiği belirtilmiştir.<sup>25</sup>

Gen tedavisi ile ilgili çalışmalar son dönemlerde hızlanmış ve randomize kontrollü Faz 3 çalışmaları tamamlanan Luxturna FDA onayını almıştır. Faz 3 çalışmasında ilacın etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiş, hastalarda ışık duyarlılığında artış, görme alanı ve farklı aydınlatmada yapılan mobilite testlerinde iyileşme gözlenmiştir.<sup>26</sup>

Gen tedavisi için uygun olgular biallelik (homozigot) *RPE65* gen mutasyonu taşıyan, 3 yaş ve üzeri, görme keskinliği 20/60 (0,33 desimal) ve altında olan ve görme alanında 20 dereceden daha fazla daralma olan olgular olarak belirlenmiştir. Gen tedavisinin etkinlik gösterip retina pigment epitel fonksiyonunu düzenleyebilmesi için retinada canlı hücre kalmış olması önemlidir. İleri evre olgularda dış retina katlarında yaygın dejenerasyon tedavi etkinliğini düşürmektedir. Bunun için de retinal kalınlığın 100 mikron üzerinde olması ve hastanın görme düzeyinin farklı aydınlatma koşullarında uygulanacak mobilite testlerini yapabilecek düzeyde olması gerektiği bildirilmiştir. Retinal dejenerasyonun ileri seviyede olmaması ve erken dönemde tedavinin yapılması önerilmektedir. İlacın prospektüs bilgisinde 1 yaş üzeri olgularda kullanılabilceği

bildirilse de vitrektomiye bağlı komplikasyonlar açısından 3 yaş üzeri olguların alınmasının daha doğru olacağı konusunda fikir birliğine varılmıştır.<sup>12,13,26,27,28</sup>

Çalışmamızdaki tüm olgular 3 yaş üzeri olmasına karşın hasta no. 2, 3 ve 11'in görme keskinlikleri mobilite testi için yeterli düzeyde olmayıp, hasta no. 5, 9, 10 ve 11'in maküla kalınlıkları 100 mikron altındadır. Bu olguların gen tedavisi açısından belirlenen kriterlere göre uygun olmadığı söylenebilir. Geriye kalan 5 olgu tedavi kriterlerini karşılamaktadır.

#### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Olgular kronik ve ilerleyici olduğu için daha uzun süreli takipler ile progresyonu hakkında daha ayrıntılı bilgi elde edilebilir. Ancak hastalığın heterojen olması ve olguların klinik seyri arasında farklılıklar olmasından dolayı klinik seyir ön görülemeyebilir. Yine olguların nadir görülmesinden dolayı izlenen mutasyonlar ve klinik arasında korelasyon kurulamamıştır. Daha çok katılımlı ve daha uzun süreli takipli çalışmalar ile bu veriler elde edilebilir.

#### Sonuç

*RPE65* gen mutasyonu oldukça nadir görülen, LKK2 ve RP20 kliniklerine yol açabilen bir bozukluktur. Gen tedavi alternatifinin gündeme gelmesi ile genetik taramalar önem kazanmıştır. Bugüne kadar tedavi şansı olmayan olgularda yeni tedavi yöntemleri umut vericidir. Genetik analizlerin yapılması hastaların klinik tanı, seyir ve genotip ilişkilendirilmesi açısından yol gösterici olup, gündeme gelecek yeni gen terapileri açısından da önem taşımaktadır.

**Teşekkür:** Çalışmamıza genetik analiz sonuçları ile katkıda bulunan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Munis Dünder ve Dr. Öğr. Gör. Muhammed Ensar Doğan'a, yine diğer kliniklerde görev yapmakta olan meslektaşlarımız Dr. Bülent Uyanık'a, Dr. Nefise

Kandemir'e, Dr. Özlem Akgün Doğan'a, Dr. Hakan Bağış Erdem'e ve Doç. Dr. Serdar Ceylaner'e değerli katkıları için teşekkür ederiz.

#### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu (ATADEK) 2021-09/14.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

**Konsept:** A.Ö., **Dizayn:** A.Ö., **Veri Toplama veya İşleme:** A.Ö., N.S.K., Y.Ö., M.D., **Analiz veya Yorumlama:** A.Ö., N.S.K., Y.Ö., M.D., **Literatür Arama:** A.Ö., N.S.K., **Yazan:** A.Ö., N.S.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

- Lorenz B, Gyürüs P, Preising M, Bremser D, Gu S, Andrassi M, Gerth C, Gal A. Early-onset severe rodcone dystrophy in young children with RPE65 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2735-2742.
- 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;101:1147-1154.
- 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;49:5235-5242.
- Sevik MO, Şahin Ö. Leber Konjenital Amorozi. *Güncel Retina* 2021;5:173-184.
- Öner A. Recent Advancements in Gene Therapy for Hereditary Retinal Dystrophies. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47:338-343.
- Allikmets R. Leber congenital amaurosis: a genetic paradigm. *Ophthalmic Genet.* 2004;25:67-79.
- Redmond TM, Poliakov E, Yu S, Tsai JY, Lu Z, Gentleman S. Mutation of key residues of RPE65 abolishes its enzymatic role as isomerohydrolase in the visual cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:13658-13663.
- Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:379-398.
- den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27:391-419.
- Stone EM. Leber congenital amaurosis - a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:791-811.
- Mamatha G, Srilekha S, Meenakshi S, Kumaramanickavel G. Screening of the RPE65 gene in the Asian Indian patients with leber congenital amaurosis. *Ophthalmic Genet.* 2008; 29:73-78.
- U.S. Food & Drug Administration. FDA approves novel gene therapy to treat patients with a rare form of inherited vision loss. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-gene-therapy-treat-patients-rare-form-inherited-vision-loss>. Accessed 10 June 2020.
- European Medicines Agency. Luxturna Authorisation Details. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>. Accessed 10 June 2020.
- LUXTURNA (voretigene neparvovec-rzyl) US Full Prescribing Information. 2017; Available from: [http://sparktx.com/LUXTURNA\\_US\\_Prescribing\\_Information.pdf](http://sparktx.com/LUXTURNA_US_Prescribing_Information.pdf).
- Cai X, Conley SM, Naash MI. RPE65: role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet.* 2009;30:57-62.
- Verma A, Perumalsamy V, Shetty S, Kulm M, Sundaresan P. Mutational screening of LCA genes emphasizing RPE65 in South Indian cohort of patients. *PLoS One.* 2013;8:e73172.
- Li Y, Wang H, Peng J, Gibbs RA, Lewis RA, Lupski JR, Mardon G, Chen R. Mutation survey of known LCA genes and loci in the Saudi Arabian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:1336-1343.
- Xu F, Dong Q, Liu L, Li H, Liang X, Jiang R, Sui R, Dong F. Novel RPE65 mutations associated with Leber congenital amaurosis in Chinese patients. *Mol Vis.* 2012;18:744-750.
- Simonelli F, Ziviello C, Testa F, Rossi S, Fazzi E, Bianchi PE, Fossarello M, Signorini S, Bertone C, Galantuomo S, Brancati F, Valente EM, Ciccodicola A, Rinaldi E, Auricchio A, Banfi S. Clinical and molecular genetics of Leber's congenital amaurosis: a multicenter study of Italian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:4284-4290.
- Stenson PD, Mort M, Ball EV, Evans K, Hayden M, Heywood S, Hussain M, Phillips AD, Cooper DN. The human gene mutation database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet.* 2017;136:665-677.
- Weleber RG, Michaelides M, Trzupke KM, Stover NB, Stone EM. The phenotype of severe early childhood onset retinal dystrophy (SECORD) from mutation of RPE65 and differentiation from leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:292-302.
- Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, Pennesi ME, Leroy BP, Hamel CP, Pierce E, Sallum J, Larsen M, Stieger K, Preising M, Weleber R, Yang P, Place E, Liu E, Schaefer G, DiStefano-Pappas J, Elci OU, McCague S, Wellman JA, High KA, Reape KZ. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol.* 2019;199:58-70.
- Paunescu K, Wabbels B, Preising MN, Lorenz B. Longitudinal and cross-sectional study of patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with RPE65 mutations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:417-426.
- WHO. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. Geneva; Protection of the human environment occupational and environmental health series. 1999.
- Ciulla TA, Hussain RM, Berrocal AM, Nagiel A. Voretigene Neparvovec-rzyl for Treatment of RPE65-Mediated Inherited Retinal Diseases: A Model for Ocular Gene Therapy Development. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20:565-578.
- Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Wittes J, Pappas J, Elci O, McCague S, Cross D, Marshall KA, Walshire J, Kehoe TL, Reichert H, Davis M, Raffini L, George LA, Hudson FP, Dingfield L, Zhu X, Haller JA, Sohn EH, Mahajan VB, Pfeifer W, Weckmann M, Johnson C, Gewaily D, Drack A, Stone E, Wachtel K, Simonelli F, Leroy BP, Wright JF, High KA, Maguire AM. 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;390:849-860.
- Sengillo JD, Justus S, Tsai YT, Cabral T, Tsang SH. Gene and cell-based therapies for inherited retinal disorders: An update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016;172:349-366.
- Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, Sumaroka A, Swider M, Iwabe S, Roman AJ, Olivares MB, Schwartz SB, Komáromy AM, Hauswirth WW, Aguirre GD. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:517-525.