

Koroideremi ve Oküler Genetik Çalışmaları

Choroideremia and Ocular Genetic Researches

¹Sadık Görkem ÇEVİK / ORCID No: 0000-0002-5653-5800

²Orçun SÖNMEZ / ORCID No: 0000-0002-5785-5726

³Muhammed İbrahim MENZEK / ORCID No: 0009-0000-3151-5689

¹Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 08/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0525

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gümüşsuyu, İnönü Cd. No:61, 34437 Beyoğlu/İstanbul

Tel./Phone: +902122515900 **E-posta/E-mail:** gorkemcevik@hotmail.com

ÖZ

Koroideremi, Xq21.2 lokusunda yer alan CHM genindeki mutasyonlar sonucu oluşan anterior retinadan başlayıp arka kutba ilerleyen genetik koryoretinal dejenerasyondur. Rab escort proteini (REP-1) sentezinde ortaya çıkan bozukluk, intraselüler lipid membran bağlı moleküllerin taşınması ve trafiğini etkiler. CHM geninin Adenovirüs ilişkili virüslerle (AAV) aktarımı ile REP-1 protein sentezinde artış ve intraselüler taşıma bozukluklarında düzelme saptanmıştır. Yapılan çalışmalarla Timrepigene emparvovec (AAV2-REP1 veya BIIIB111) molekülünün pars plana vitrektomi sonrası subretinal alana enjeksiyonu ile anatomik ve fonksiyonel başarıları değerlendirilmiştir. Rekombinant AAV gen preparatının (4D-110) subretinal yerine intravitreal enjeksiyon sonuçları da hala araştırılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Koroideremi, CHM, Rab escort protein, Timrepigene emparvovec, AAV2-REP1, BIIIB111

Abstract

Choroideremia is a genetic chorioretinal degeneration that starts in the anterior retina and progresses to the posterior pole as a result of mutations in the CHM gene located at the Xq21.2 locus. Defective synthesis of Rab escort protein (REP-1) affects the transport and trafficking of intracellular lipid membrane-bound molecules. Transfer of the CHM gene with Adenovirus-associated viruses (AAV) resulted in increased REP-1 protein synthesis and improved intracellular transport defects. Several clinical studies have evaluated the anatomical and functional success of Timrepigene emparvovec (AAV2-REP1 or BIIIB111) molecule injected into the subretinal space after pars plana vitrectomy. The results of intravitreal injection of recombinant AAV gene preparation (4D-110) instead of subretinal administration are still under investigation.

Keywords: Choroideremia, CHM, Rab escort protein, Timrepigene emparvovec, AAV2-REP1, BIIIB111

Koroideremi

Koroideremi, X'e bağlı resesif kalıtım gösteren nadir genetik koryoretinal bozukluklardan biridir. Temelini Xq21.2 kromozomunda yer alan CHM genindeki mutasyonlar oluşturmaktadır. Fotoreseptör hücreleri, retinal pigment epiteli (RPE) hücreleri ve koryokapillaris tabakalarında progresif dejenerasyon ile kendini göstermektedir.¹ Koroideremi prevalansı dünya çapında 1/50.000-100.000'dir.²

Koroidereminin X'e bağlı resesif kalıtım özelliği nedeniyle hastaların çoğunluğu erkek cinsiyetindedir. Hastalar 5-25 yaş arası başlayan niklatopi (gece körlüğü) ve periferik görme kaybı ile semptom gösterirler. Çoğu hastada merkezi görme, hastalığın ileri dönemlerine kadar etkilenmemektedir. Dejeneratif alanların makulaya ulaşması ile genellikle 5. dekad sonrasında en iyi görme keskinliklerinde azalmakta izlenmektedir.³ Dejenerasyon alanları benek şeklinde pigment kümeleri olarak kendini göstermektedir. Dejenere alanlar genelde anterior retinadan başlayıp arka kutupa doğru ilerlemektedir.⁴ Dejenerasyon alanları incelendiğinde RPE hücreleri ve koryokapilleriste atrofi izlenirken büyük koroidal damarlar ve retinal damarlar korunmaktadır. Spectral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) görüntülemelerinde elipsoid zonda atenüasyon,⁵ dış nükleer tabakada inceltme⁶ ve RPE disfonksiyonuna bağlı dış retinal katlarda tübülayon görünümü bildirilmiştir. Koroideremi tanısında, fundus muayenesi ve dejenere alanlardan geçen OKT kesitleri dışında fundus floresin anjiyografi ve fundus otofloresans görüntüleri de yardımcı olmaktadır. Fundus floresin anjiyografide, arka kutupta koryokapillaris perfüzyonunun mevcut olduğu bölgede hiperfloresans izlenirken dejenerasyon alanları koryokapillaris atrofisi nedeniyle hipofloresan görünümündedir. Fundus otofloresans görüntülemelerde, atrofik alanlar hipofloresans ve keskin sınırlı görünmekteyken, atrofik olmayan alanlarda benek şekilli floresans değişimleri görülmektedir. Bazı erişkin hastalarda kistik maküler ödemin eşlik etmesinin kötü görsel prognoz ile ilişkili olabileceği savunulmuştur.⁵

Hastalığın patogenezinde yer alan CHM geni, Rab escort proteini (REP-1) isimli proteini kodlamaktadır.¹ Bu protein, intraselüler çeşitli lipid membran bağlı yapıların taşınması ve trafiğinde görevlidir. Lipit yapıları veziküller, GTP bağlayan Rab proteinleri tarafından yönlendirilir. Rab proteinlerinin lipid membranına bağlanması ve gerekli yerlere yönlendirilmesi için prenil grubu ile bağlanması gerekmektedir (prenilasyon). REP-1 proteini, Rab proteinini bağlayarak bu prenilasyon olayını gerçekleştiren Rab GGTaz (geranilgeraniltransferaz) kompleksine getirir. Ek olarak

REP-1 proteini, prenilenmiş Rab proteininin hedef moleküle taşınmasında da görev almaktadır.⁷ CHM geni aslında birçok yerde eksprese edilirken primer etkilenen yerin retina olmasının nedeni retinadaki Rab proteinlerinin REP-2 yerine daha çok REP-1 proteinini tercih etmesindendir.^{5,8}

Koroideremi tablosuna sebep olan birçok CHM geni mutasyonu belirlenmiştir. Fakat mutasyon çeşitlerinin hastalığın prognozuna bir etkisi olmadığı saptanmıştır çünkü belirlenen mutasyonlarda genel olarak REP-1 proteininin ekspresyonu tamamen bulunmamaktadır. Mutasyon farklılığının hastalık prognozuna etkisinin olmaması, monogenik bir hastalık olması ve CHM geninin nispeten küçük büyüklükte olması (1.9 kb) nedeniyle koroideremi tedavisinde gen tedavisi umut verici görünmektedir.⁹ Adenovirüs ilişkili virüsler (adeno associated virüs -AAV) ana tercih iken fare çalışmalarında lentivirüs taşıyıcıları da denenmiş fakat lentivirüs taşıyıcıların fotoreseptörlere afinitelerinin sınırlı olduğu görülmüştür.¹⁰

Koroideremi hastalarından alınmış fibroblast ve lenfosit kültürlerinde yapılan çalışmalarda AAV taşıyıcıları ile REP-1 protein sentezinde artış, fagositoz ve hücre içi taşıma defektlerinde düzelme olduğu görülmüştür. Tolmachova ve ark. AAV2 isimli taşıyıcıyı geliştirerek insan ve fare fotoreseptör ve RPE hücrelerinde CHM geni ekspresyonunda artış saptamışlardır.¹⁰

Preklinik çalışmalarda ortaya çıkan bu umut verici sonuçlar sonucunda, ilki 2011 de başlayan ve daha sonra da sayısı çoğalan çok merkezli klinik çalışmalar ortaya çıkmaya başlamıştır (Tablo).

Koroideremi ile İlgili Oküler Genetik Çalışmalar

İnsanlar üzerinde ilk çalışma 2011'de AAV2.REP1 isimli vektör virüsü kullanarak başlamıştır (NCT01461213). Bu çalışma Oxford Üniversitesi merkezli Londra, Manchester, Oxford ve Southampton'da bulunan kuruluşlarla düzenlenen çok merkezli faz 1-2 çalışmasıdır. MacLaren ve ark. yaptığı bu çalışmada 14 erkek hastanın tek gözlerine düşük ve yüksek doz AAV2-REP1 vektörünün pars plana vitrektomi (PPV) sonrası retinotomi ile subretinal alana enjeksiyonu sonucunda en iyi görme keskinlikleri karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu olarak tedavi almayan diğer gözleri kullanılmıştır. Tedavi grubunda 2 yıl sonunda ortalama görme keskinlikleri 4.5 harf ile iyileşme gösterirken, işlem görmeyen gözlerde 2 yılda 1.5 harf kaybı gözlemlenmiştir. İşlem sonrası komplikasyon gelişmeyen gözlerde ise kendi başlangıç görme keskinliklerine göre 5.5 harf kazanım izlenmiştir. Komplikasyonsuz işlem gören 12 gözün 6'sında,

Tablo: Koroideremi ile ilgili tamamlanmış ve devam eden klinik genetik çalışmalar

Çalışma Adı	Merkez/firma	Faz	Tarih	Hasta sayısı	Primer hedef
NCT01461213	Oxford Üniversitesi Birleşik Krallık	1-2	2011-2017	14	AAV-REP1 vektörünün iki farklı dozda subretinal uygulamasının güvenlik ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek
NCT02077361	Alberta Üniversitesi Kanada	1-2	2017-2022	6	Subretinal rAAV2-REP1 vektörü uygulanan hastalarda oküler ve sistemik yan etkileri değerlendirilmek
NCT02553135	Miami Üniversitesi ABD	2	2015-2018	6	AAV2-REP1 vektörünün subretinal uygulanması sonrası EİDGK'deki değişimi incelemek
NCT02671539 (THOR)	Tübingen Üniversitesi	2	2016-2018	6	AAV2-REP1 vektörünün subretinal uygulanması sonrası EİDGK'deki değişimi incelemek
NCT02407678 (REGENERATE)	Oxford Üniversitesi Birleşik Krallık	2	2016-2021	30	AAV2-REP1 vektörünün subretinal uygulanması sonrası EİDGK'deki değişimi incelemek
NCT03507686 (GEMINI)	Biogen ABD, Fransa, Almanya	2	2017-2022	66	Bilateral BIIB111 tek doz ardışık subretinal uygulamasının güvenliğini değerlendirmek
NCT03584165 (SOLSTICE)	Biogen ABD, Brezilya, Kanada, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Hollanda, Birleşik Krallık	3	2018-2026 (tahmini)	330	BIIB111 subretinal enjeksiyonunun 5 yıla varan güvenlik sonuçlarını incelemek
NCT03496012 (STAR)	Biogen ABD, Kanada, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Hollanda, Birleşik Krallık	3	2017-2020	169	BIIB111 tek doz subretinal enjeksiyonunun güvenlik ve etkinliğini değerlendirmek
NCT04483440	4D molecular therapeutics ABD	1	2020-2027 (tahmini)	13	4D-110 tek doz intravitreal enjeksiyonunun güvenlik, tolere edilebilirlik ve ön etkilerini değerlendirmek

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

tedavi görmeyen 12 göze göre görme keskinlikleri 1 sıra (5 harf) kazanım göstermiştir. Komplikasyon gelişen 2 gözde ise komplikasyonlar 1 hastada inflamasyon (vitrit ve koroidit), 1 hastada cerrahiye sekonder retinada incleme olarak saptanmıştır. (Bu gözlerde sırasıyla 15 ve 14 harf kaybı yaşanmıştır). Bu yüzden çalışmanın yarısında protokol değişikliğine gidilmiştir. Bu değişiklikler otomatik subretinal enjeksiyon sistemi, intra-operatif OKT ve uzatılmış post-operatif immünosüpresyon tedavisidir. En son takiplerde elde edilen gözlemlerde; 2-5 yıllık gibi bir sürenin sonunda 12 gözün hepsinde görme keskinliği ya aynı devam etmiş ya da görme keskinliğinde artış (gözler arasındaki ortalama 16,0 harflik (>3 satır) bir fark) izlenmiştir.¹¹

Bu çalışma daha birçok çalışmanın temelini oluşturmuş ve Alberta, Miami ve Tübingen merkezli çalışmalarda aynı vektörün daha yüksek dozlarda subretinal enjeksiyonu sonrası takipleri gerçekleştirilmiştir.

2017-2022 yılları arasında Alberta Üniversitesi'nde (Kanada) 6 erkek hastanın tek gözüne PPV sonrasında retinotomi ile AAV2-REP1 vektör enjeksiyonu gerçekleştirilmiştir. (NCT02077361). Bu çalışma faz 1-2 çalışması olup, 2 yıllık sonuçlarında; 1 hasta kendi başlangıç görme keskinliğine göre 8 harf kaybetmiş fakat 1 hastada 15 harften fazla kazanım elde edilmiştir. Geri kalan hastalarda

ise anlamlı bir kazanç sağlanmamıştır. Mikroperimetre incelemelerinde 2 yıllık izlem sonucunda anlamlı fark bulunamamıştır. Fundus otofloresans incelemelerinde ise rezidü sağlıklı RPE hücrelerinin azalma hızında, tedavi görmeyen gözlerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. 1 hastada ise lokalize intraretinal immün yanıtı bağlı ciddi bir komplikasyon izlenmiştir.¹²

2015-2018 yılları arası Miami Üniversitesi merkezli yapılan faz 2 çalışmada (NCT02553135) 6 erkek hastanın tek gözüne AAV2-REP1 vektörü subretinal alana uygulanmış olup bir gözde 10 harf, bir başka gözde ise 5 harflik kazanım sağlanmıştır. Alberta merkezli çalışmaya benzer olarak mikroperimetri değişiminde anlamlı fark bulunmamıştır. Ciddi komplikasyon izlenmemiştir, bu durum Oxford merkezli çalışmada kullanılan intra-operatif OKT görüntülemenin yardımcı olmasının bir sonucu olabilir.¹³

2016-2018 yılları arası Tübingen Üniversitesi merkezli yapılan faz 2 THOR (Tübingen Choroideremia Gene Therapy Trial) isimli çalışmada (NCT02671539), 6 erkek hastanın tek gözüne 0.1 ml subretinal rAAV2-REP1 vektör enjeksiyonu yapılmıştır. 1 yıllık izlem sonucunda 4 gözde en iyi görme keskinliklerinde minör değişiklikler izlenmiştir. 1 göz diğer gözlerden farklı olarak 17 harf kazanımı sağlamış olup başka bir gözde görme keskinliğinde 14 harf kaybı izlenmiştir. Ciddi bir komplikasyon izlenmemiştir.¹⁴

2016'da başlayan Oxford ve Londra merkezli REGENERATE (REPl Gene Replacement Therapy for Choroideremia) çalışmasında (NCT02407678) (faz 2, açık etiketli) ise 26 erkek hastanın tek gözüne vitrektomi sonrası subretinal AAV2-REPl vektörü uygulanmıştır. 2 yıllık sonuçlarda tedavi uygulanan ve uygulanmayan gözlerde başlangıç görme keskinliklerine göre anlamlı fark bulunamamıştır. Mikroperimetri incelemelerinde ise tedavi uygulanan gözlerde, kontrol gözlerle göre daha fazla kayıp gözlemlenmiştir. (Tedavi grubu: -3.67 ± 0.59 , kontrol grubu: -1.11 ± 0.19). Benzer biçimde fundus otofloresans görüntülerde ise tedavi grubunun rezidü RPE alanında kontrol gözlerle göre daha fazla kayıp izlenmiştir. (Tedavi grubu: $-5.18 \pm 0.80 \text{ mm}^2$, kontrol grubu: $-2.47 \pm 0.37 \text{ mm}^2$) 2 yıllık izlemde 1 hastada immünsupresif tedaviye yanıt vermeyen post-operatif inflamasyon, 3 hastada görme keskinliğinin değişmediği fundus otofloresans etkilenimi ve retinal hassasiyet azalımı ile kendini gösteren koroidit, 1 hastada da belirgin görme keskinliği azalması izlenmiştir.¹⁵

2017'de başlayıp 2022'de sonuçlanan GEMINI (NCT03507686) çalışması ABD, Fransa ve Almanya merkezli olup diğer çalışmalardan farklı olarak timrepigene emparvovec (BIIB111) partiküllerini her iki göze farklı zamanlarda uygulayarak hem başlangıç duruma göre değişimi hem de ikinci işlemin ne zaman uygulanması gerektiği sorularını araştırmıştır. Faz 2 ve açık etiketli bir çalışma olup 66 erkek hasta ile başlanmış, 53 hasta ile ikinci işlem sonrası 12 aylık izlem sonucunda çalışmaları tamamlanmıştır. Uzun süreli etkilerini incelemek için ayrıca aktif devam etmekte olan SOLSTICE (NCT03584165) isimli çalışma yapılmaktadır. GEMINI çalışmasında ayrıca STAR çalışmasından da hastalar kabul edilmiştir. 3 grup olarak ikinci işlem zamanı planlanmıştır: kısa intra-operatif pencere (ilk işlemden <6 ay sonra ikinci göze işlem yapılmış), orta intra-operatif pencere (ilk işlemden 6-12 ay sonra ikinci göze işlem uygulanmış), uzun intra-operatif pencere (ilk işlemden >12 ay sonra ikinci göze işlem yapılmış). Çalışma sonunda gelişen komplikasyonlar ve post-operatif tedavi süreleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Her iki göze işlem uygulanması ve kontrollü retinal dekolmanına sebep olunmasına rağmen en iyi görme keskinlikleri genel olarak stabil izlenmiştir. 12. ayın sonunda her iki gözde de görme keskinliğinde istatistiksel anlamlı olmayan azalma izlenmiştir. Bazı hastalarda ilk göze uygulanan işlem sonrası ile diğer göz işlem zamanı arasında, işlem görmeyen gözde sporadik >10 veya >15 harf kazanımı gözlemlenmiştir. Genel olarak işlem sonrası beklenen minör operatif komplikasyonlara bağlı görme keskinliklerindeki düşüş, post-operatif 30 güne kadar devam etmiş ve devamında görme keskinliği stabil izlenmiştir. Sonuçlara göre görme keskinliğindeki düşüş için iki adet risk faktörü saptanmıştır: hastanın yaşı ve düşük başlangıç görme keskinliği. Gelişen

yan etki ve komplikasyonların büyük çoğunluğunun çalışma molekülünden ziyade (46 yan etki 19/66 hasta, %28,8) uygulanan prosedüre bağlı olduğu gözlemlenmiştir (502 yan etki 65/66 katılımcıda %98,5), bazı yan etkilerin ise her iki duruma da bağlı olduğu düşünülmüştür. 5 hastada (%7,6) ciddi yan etki gelişimi izlenmiştir (vitre hemorajisi, makula deliği gelişimi, retina dekolmanı, traksiyonel retina dekolmanı, koroidal neovaskülarizasyon). GEMINI çalışmasında ayrıca hastalarda transgenik REPl'e karşı gelişen antikorlar (anti-drug antibodies-ADA) ve AAV2 kapsidine karşı oluşan nötralize antikorlar (NAbs) post-operatif incelenerek gelişen immünolojik yan etkiler ile bağlantısı araştırılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların pre-operatif tamamında ADA negatif iken, NAbs genel popülasyona uygun olarak 1/3 pozitif gözlemlenmiştir. Sonuçlara göre NAbs pozitifliğinin, ilk göze uygulanan işlem sonrası gelişen intra-oküler inflamasyon veya ilaç ilişkili yan etki insidansında artış ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Fakat ikinci göze uygulanan operasyon aralığının bu duruma bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.¹⁶

2017'de başlayıp, 2020'de biten açık etiketli, paralel kontrol grubuna sahip, randomize faz 3 çalışması olan STAR çalışması (NCT03496012) ABD, Kanada, Danimarka, Finlandiya, Almanya, Fransa, Hollanda ve Birleşik Krallık ülkelerinde bulunan toplam 18 merkezli, 169 erkek hastayı kapsayan bir çalışma olup çalışmada Biogen yapımı olan timrepigene emparvovec (BIIB111/AAV2-REPl) vektörü kullanılmıştır. STAR, çalışma hastalarını üç grupta incelemiştir: işlem görmeyen kontrol grubu (62 hasta), düşük doz (1×10^{10} genom partikülü) BIIB111 enjeksiyonu yapılan hastalar (34 hasta), yüksek doz (1×10^{11} genom partikülü) BIIB111 enjeksiyonu yapılan hastalar (65 hasta). 1 yıllık izlem sonunda en iyi görme keskinlikleri, korunmuş fundus otofloresans alan miktarı, total makular hacim değişimi, elipsoid zon kalınlık değişimi, koroid kalınlığı değişimi, mikroperimetri ölçümleri ile retinal hassasiyet değişimi, kontrast değişimi ve renkli görme skoru incelenmiştir. En iyi görme keskinliklerinde 15 harften fazla kazanım düşük doz BIIB111 uygulanan gözlerde %2,9, yüksek doz BIIB111 uygulanan gözlerde %4,6 izlenmiştir. (p: 0.245) Kontrol grubunda görme keskinliğinde 2.3 harf kaybı yaşanırken, düşük doz tedavi grubunda 1.5, yüksek doz tedavi grubunda 0.3 harf kaybı gözlemlenmiştir. Total korunmuş fundus otofloresans alanlarında ise kontrol grubunda 0.38 mm^2 azalma görülürken, düşük doz grubunda 0.54 mm^2 , yüksek doz grubunda 0.51 mm^2 azalma izlenmiştir. SD-OKT görüntüleme yardımıyla elde edilen total makuler hacimde, kontrol grubunda 0.08 mm^3 azalma izlenirken, düşük doz tedavi grubunda 0.28 mm^3 , yüksek doz tedavi grubunda 0.20 mm^3 kayıp izlenmiştir. Ortalama retinal hassasiyet değişimi için kullanılan mikroperimetri ölçümlerinde kontrol grubunda 0.34 dB, düşük doz tedavi grubunda 0.29

dB, yüksek doz tedavi grubunda 0.50 dB azalma izlenmiştir. Kontrast hassasiyet skoru ve renkli görme skorlarında da benzer şekilde kontrol grubuna göre işlem gören hastalarda daha yüksek skor göstermiştir. Ciddi yan etki olarak düşük doz tedavi grubunda 1 hastada retinal vasküler oklüzyon, 5 hastada görme keskinliğinde azalma, yüksek doz tedavi grubunda ise 5 hastada görme keskinliğinde azalma, 1 hastada non-enfeksiyöz retinit, 1 hastada maküler delik gelişimi izlenmiştir.¹⁷

2020'de başlamış Amerika Birleşik Devletleri'nde yer alan 2 merkezli, açık etiketli faz 1 çalışmada (NCT04483440) ise geliştirilmiş rekombinant AAV gen preparatının (4D-110) subretinal yerine intravitreal enjeksiyon sonuçları incelenmektedir. Çalışma aktif olarak devam ederken sonuçları henüz yayımlanmamıştır.¹⁸

Sonuç

Sonuç olarak, gen terapisi; diğer birçok hastalık gibi koroideremi hastalarında da umut vadetmektedir. Fakat yapılan çalışmalara rağmen uzun dönem etkileri nedir, hangi moleküller seçilmeli, kullanılan virüs ilişkili partiküllerin viridansı nasıl azaltılmalı, hangi hastaya ne zaman işlem yapılmalı, cerrahi müdahalede nelere dikkat edilmeli, post-operatif takip nasıl olmalı gibi birçok soruyu yanıtlamak için devam eden ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Leroy BP, Puech B, De Laey J, Holder G. Inherited chorioretinal dystrophies. 4th Edition. Springer: 2014:171-180.
2. Cremers FP, van de Pol DJ, van Kerkhoff LP, Wieringa B, Ropers HH. Cloning of a gene that is rearranged in patients with choroideraemia. *Nature*. 1990;347(6294):674-677. doi:10.1038/347674a0
3. Roberts MF, Fishman GA, Roberts DK, et al. Retrospective, longitudinal, and cross sectional study of visual acuity impairment in choroideraemia. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(6):658-662. doi:10.1136/bjo. 86.6.658
4. Rosenberg T, Schwartz M. Age differences of visual field impairment and mutation spectrum in Danish choroideremia patients. *Acta Ophthalmol*. 1994;72(6):678-682. doi:10.1111/j.1755-3768.1994.tb04679.x

5. Abbouda A, Avogaro F, Moosajee M, Vingolo EM. Update on gene therapy clinical trials for choroideremia and potential experimental therapies. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2021;57(1):64. doi:10.3390/medicina57010064
6. Xue K, Oldani M, Jolly JK, et al. Correlation of optical coherence tomography and autofluorescence in the outer retina and choroid of patients with choroideremia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(8):3674-3684. doi:10.1167/iov.15-18364
7. Pereira-Leal JB, Hume AN, Seabra MC. Prenylation of Rab GTPases: molecular mechanisms and involvement in genetic disease. *FEBS Letters*. 2001;498(2-3):197-200. doi:10.1016/s0014-5793(01)02483-8
8. McCulloch JC. The pathologic findings in two cases of choroideremia. *Transactions-American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1950;54:565-572.
9. Black A, Vasireddy V, Chung DC, et al. Adeno-associated virus 8-mediated gene therapy for choroideremia: preclinical studies in vitro and in vivo models. *J Gene Med*. 2014;16(5-6):122-130. doi:10.1002/jgm.2768
10. Tolmachova T, Tolmachov OE, Wavre-Shapton ST, Tracey-White D, Futter CE, Seabra MC. CHM/REP1 cDNA delivery by lentiviral vectors provides functional expression of the transgene in the retinal pigment epithelium of choroideremia mice. *J Gene Med*. 2012;14(3):158-168. doi:10.1002/jgm.1652
11. MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9923):1129-1137. doi:10.1016/S0140-6736(13)62117-0
12. Dimopoulos IS, Hoang SC, Radziwon A., et al. Two-year results after AAV2-mediated gene therapy for choroideremia: the Alberta experience. *Am J Ophthalmol*. 2018;193:130-142. doi:10.1016/j.ajo.2018. 06.011
13. Lam BL, Davis JL, Gregori NZ, et al. Choroideremia gene therapy phase 2 clinical trial: 24-month results. *Am J Ophthalmol*. 2019;197:65-73. doi:10.1016/j.ajo.2018.09.012
14. Fischer MD, Ochakovski GA, Beier B, et al. Efficacy and safety of retinal gene therapy using adeno-associated virus vector for patients with choroideremia: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(11):1247-1254. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.3278
15. Cehajic-Kapetanovic J, Bellini MP, Taylor LJ, et al. Gene therapy for choroideremia using an adeno-associated viral vector encoding Rab escort protein 1: the REGENERATE open-label trial. *Nat Instit Health Care Res*. 2024. doi:10.3310/WARA5730
16. MacLaren RE, Audo I, Fischer MD, et al. An open-label phase II study assessing the safety of bilateral, sequential administration of retinal gene therapy in participants with choroideremia: the GEMINI study. *Human Gene Therapy*. 2024;35(15-16):564-575. doi:10.1089/hum. 2024.017
17. Biogen, Efficacy and Safety of BIIB11 for the Treatment of Choroideremia (STAR). (NCT03496012). 2017-2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03496012?term=NCT03496012&rank=1>
18. 4D Molecular Therapeutics, Dose Escalation Study of Intravitreal 4D-110 in Patients With Choroideremia. (NCT04483440). 2020-. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04483440?term=NCT04483440&rank=1>



Doç. Dr. Sadık Görkem ÇEVİK

1983 yılında Ankara'da doğmuştur. 2007 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuş olup uzmanlık eğitimini 2014 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamlamıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından 2014 yılında Bursa ilinde "yılın doktoru" ödülü ile ödüllendirilmiştir. 2015 ve 2016 yıllarında da Bursa İli içinde hizmet eden doktorlar arasında "üstün hizmet teşekkür belgesi" ile onurlandırılmıştır. European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO) Advanced Surgical Retina Esaso Module 4 sertifikasına sahiptir. Türk Oftalmoloji Derneği (TOD), European Society of Cataract and Refractive Surgery (ESCRS), American Academy of Ophthalmology ve Euretina üyeliği mevcuttur. Pek çok uluslararası ve ulusal makale ve bildirilerde yer almıştır. Sadık Görkem Çevik, 2021 yılından itibaren Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina biriminde Doçent Doktor olarak çalışmalarını sürdürmektedir.