

Szemészeti javallat alapján végzett génterápiás kezelés RPE65 biallelikus génmutáció okozta öröklődő ideghártya-dystrophiában

Az első két magyar beteg kezelése

Vizvári Eszter dr.¹ ■ Smeller Lilla dr.¹ ■ Jánossy Ágnes dr.¹
Lőrincz Máté oh.² ■ Janáky Márta dr.¹ ■ Tóth-Molnár Edit dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szemészeti Klinika, Szeged

²Koppenhágai Egyetem, Egészségügyi és Orvostudományi Kar, Koppenhága, Dánia

Bevezetés: A Leber-féle congenitalis amaurosis az örökletes ideghártya-dystrophiák csoportjába tartozó, genetikailag igazolható olyan kórkép, mely már fiatalkorban jelentős látásromláshoz vezet. A betegség először a látótér koncentrikus beszűkülését, idővel pedig a centrális látás elvesztését okozza. A voretigén neparvovec (Luxturna®, Novartis Pharmaceuticals AG, Bazel, Svájc) terápia révén az RPE65-gén mutációja következtében kialakuló ideghártya-dystrophia az első olyan szemészeti kórkép, mely esetén lehetőség van génterápia alkalmazására.

Célkitűzés: Az RPE65 biallelikus génmutáció miatt voretigén neparvovec génterápiában elsőként részesült magyar betegek kezelési eredményeinek bemutatása.

Módszer: Genetikai vizsgálattal igazoltan RPE65 biallelikus génmutációban szenvedő két betegünk egy-egy szemén voretigén neparvovec génterápiában részesült. A kezelést megelőzően, valamint az utánkövetés időszakában vizsgáltuk a legjobb korrigált látásélességet, a centrális retinavastagságot, a látótérszűkület mértékét, valamint elektrofiziológiai vizsgálatokat végeztünk.

Eredmények: A kezelés hatására mind a legjobb korrigált látásélesség (a testvérpár idősebb tagjánál +3, a fiatalabb testvérnél +10 betű), mind a látótérszűkület mértéke javulást mutatott mindkét beteg esetében. A látásfunkciók változása jelentős életminőség-javulást eredményezett betegeink mindennapi életében.

Következtetés: Betegeink posztoperatív eredményei korrelálnak a klinikai vizsgálatok eredményeivel.

Orv Hetil. 2022; 163(48): 1923–1931.

Kulcsszavak: Leber-féle congenitalis amaurosis, retinitis pigmentosa, retinadystrophia, biallelikus génmutáció, génterápia, RPE65

Gene therapy treatment based on an ophthalmic indication in hereditary retinal dystrophy caused by RPE65 biallelic gene mutation

Treatment of the first two Hungarian patients

Introduction: Leber's congenital amaurosis is a genetically determined disease belonging to the group of hereditary retinal dystrophies that leads to significant visual impairment in childhood. The disease initially causes a concentric narrowing of the visual field and, with time, loss of central vision. The RPE65 gene mutation-related retinal dystrophy is the first ophthalmic disease for which gene therapy is available using voretigene neparvovec (Luxturna®, Novartis Pharmaceuticals AG, Basel, Switzerland).

Objective: To present the treatment outcomes of Hungarian patients who were the first to receive voretigene neparvovec gene therapy for the RPE65 biallelic gene mutation.

Method: Two patients with RPE65 biallelic gene mutations confirmed by genetic testing received voretigene neparvovec gene therapy in one eye each. Before treatment and during the follow-up period, we assessed the best corrected visual acuity, the central retinal thickness, the degree of visual field defects and performed electrophysiological studies.

Results: Both the best corrected visual acuity (+3 letters in the older sibling and +10 letters in the younger sibling) and the degree of visual field narrowing improved in both patients. The change in visual function resulted in a significant improvement in the quality of life of our patients.

Conclusion: Postoperative outcomes of our patients correlate with the results of clinical trials.

Keywords: Leber's congenital amaurosis, retinitis pigmentosa, retinal dystrophy, biallelic gene mutation, gene therapy, RPE65

Vizvári E, Smeller L, Jánossy Á, Lőrincz M, Janáky M, Tóth-Molnár E. [Gene therapy treatment based on an ophthalmic indication in hereditary retinal dystrophy caused by RPE65 biallelic gene mutation. Treatment of the first two Hungarian patients]. *Orv Hetil.* 2022; 163(48): 1923–1931.

(Beérkezett: 2022. július 29.; elfogadva: 2022. szeptember 7.)

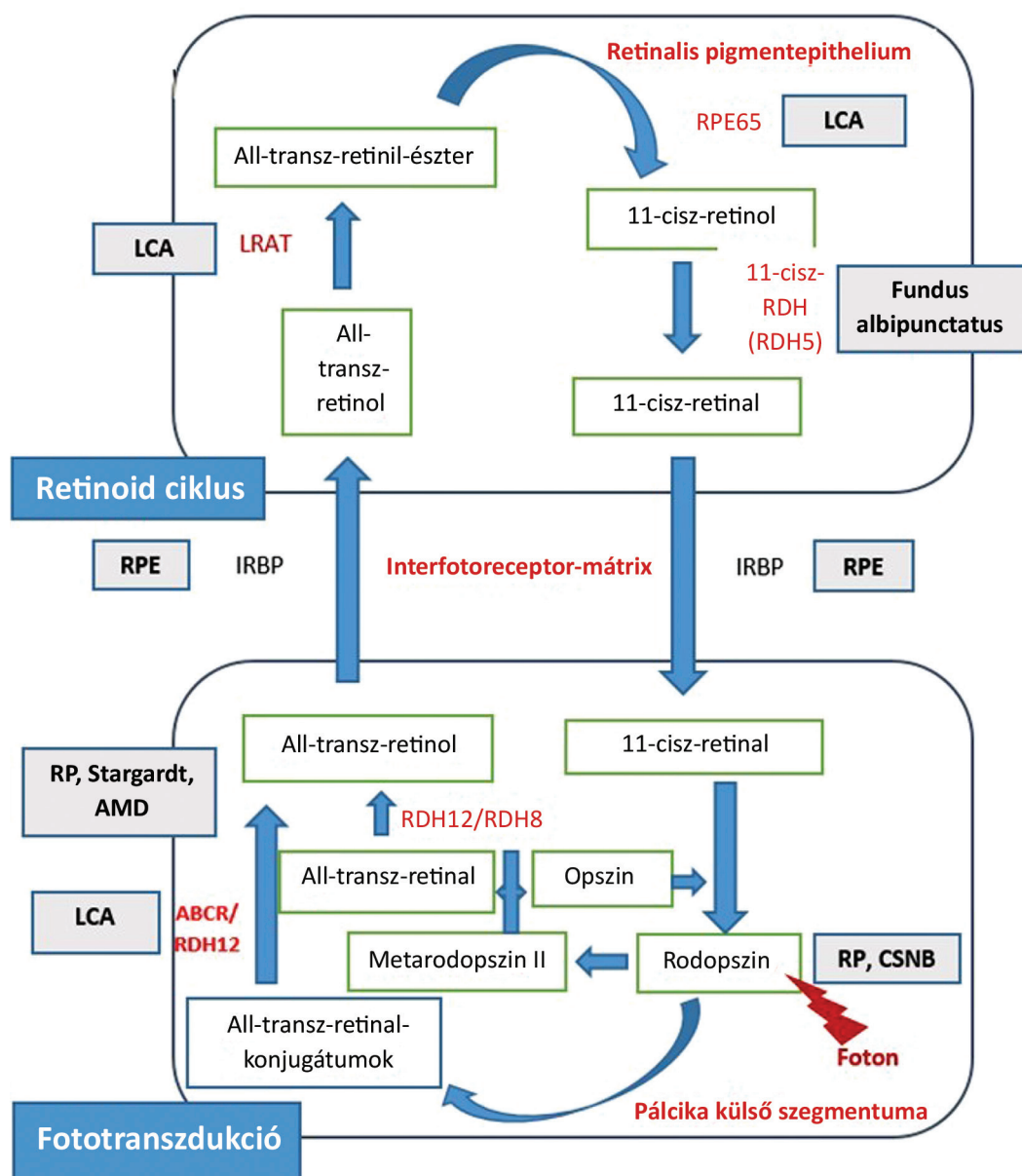
Rövidítések

AAV2 = (adeno-associated virus serotype 2) adenovírus 2-es típusa; BCVA = (best corrected visual acuity) legjobb korrigált látásélesség; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; ERG = elektroretinogram; ETDRS = (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) Korai Kezelésű Diabeteses Retinopathia Tanulmány; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; FST = (full-field light sensitivity threshold) teljes fényérzékenységi küszöb; fVEP = (flash visual evoked potentials) villanófényrel vizuálisan kiváltott potenciál; MLMT = (multi-luminance mobility test) többféle fényerejű mobilitási teszt; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; OCT = (optical coherence tomography) optikaikoherencia-tomográfia; RPE = retinalis pigmentepithelium

Az öröklődő ideghártya-betegségek a szemészeti kórképek olyan heterogén csoportját alkotják, amelyet különböző mértékű látásromlás és a retina degeneratív elváltozásai jellemeznek. A tünetek széles skálán mozoghatnak, a tünetmentes esetektől a mérsékelt fokú látásromláson, szürkületi vakságon át egészen a teljes látásvesztésig. A betegségek hátterében napjainkra több mint 270 gén szerepét igazolták [1]. A betegségek lefolyása alapján történő klasszifikáció megkülönböztet stacioner (például congenitalis stacioner farkasvakság) és progresszív csoportot (például retinitis pigmentosa, Leber-féle congenitalis amaurosis). A retinitis pigmentosa az egyik leggyakoribb és talán legismertebb öröklődő ideghártya-dystrophia, melyet a retinalis fotoreceptorok és pigmenthámrétegek degenerációja jellemez. A betegség első leírása a 18. század első felére esik [2]. A szemtükrözés felállítását követően pár évvel *Donders* ismertette a kórképre jellemző szemfenéki eltéréseket, és ő használta első alkalommal a retinitis pigmentosa elnevezést [3]. A Leber-féle congenitalis amaurosis a progresszív öröklődő retinabetegségek egyik legsúlyosabb típusa, kialakulásában legalább 28 különböző géndefektusnak lehet szerepe [4, 5]. A betegség az első leírójáról, *Theodor Leber*-ről kapta az elnevezést [6]. A betegség korai életkorban kez-

dődik, jelentős látásromlással, a látótér koncentrikus beszűkülésével és idővel a funkcionális látás teljes elvesztésével jár. A retinitis pigmentosa egyik ritka típusának, valamint a Leber-féle congenitalis amaurosis egyes eseteinek (LCA2 típus) genetikai hátterében az RPE65-gén mutációja áll [7]. Az RPE65-gén az 1. kromoszóma 1p31-es lókuszán helyezkedik el, és egy 65 kD tömegsúlyú, a retinalis pigmentepitheliumra (RPE) specifikus protein expresszáldásáért felelős, melynek fontos szerepe van a vizuális (retinalis) kaszkádban (*1. ábra*) [8]. A fotoreceptorok és a retinalis pigmentepithelium rétegeiben lezajló fototranszdukciónál a beérkező foton hatására az opszinreceptor kromofór molekulája, amely eddig 11-cisz-retinal formában volt jelen, izomerizáció révén 11-transz-retinal formába alakul át. Az all-transz-retinal visszaalakítása nagyrészt a pigmenthám feladata, és ennek a reizomerizációnak nélkülözhetetlen eleme az RPE65-enzim [8, 9]. Az RPE65-defektus esetén a pigmentepithelsejtekben lecsökken a 11-cisz-retinal szintje, és a retinalis észterek felhalmozódása vezet a pigmentepithelium-fotoreceptor rétegek fokozatos és progresszív degenerációjához. A fotoreceptor-réteg pálcikáinak 11-cisz-retinal-deficienciája okozza a már korai életkorban megjelenő és súlyos szürkületi vakságot. Az RPE65-gén mutációja eltérő módon érinti a különböző fotoreceptorsejteket. A pálcikákkal szemben a csapok rendelkeznek egy alternatív, RPE65-független 11-cisz-retinal transzdukciónál úttal, melynek köszönhetően fiatal betegekben a csapokhoz kötődő látásfunkciók egy ideig még megtartottak maradhatnak. Az RPE65-gén mutációja áll a Leber-féle congenitalis amaurosis esetei mintegy 3–16%-ának és az autoszomális recesszíven öröklődő retinitis pigmentosa 2%-ának hátterében.

Az RPE65-gén defektusa következtében kialakuló retinadystrophia klinikai tünetei a következők: nystagmus, renyhe pupillareflexek, korai életkorban megjelenő nyctalopia, progresszíven romló koncentrikus látótér-szűkülés, az életkorral párhuzamosan fokozatosan és folyamatosan romló látásélesség. Elektrofiziológiai vizsgálat során az elektroretinogram (ERG) a pálcikák funkcióvesztése miatt minimális aktivitást vagy annak



1. ábra

Vizuális kaszkád [8]

A fototranszdukció során a beérkező foton hatására az opszinreceptor kromofór molekulája (11-cisz-retinal) izomerizáció révén 11-transz-retinal formába alakul át. Az all-transz-retinal reizomerizációjának nélkülözhetetlen eleme az RPE65-enzim. RPE65-defektus esetén a pigmentepithelsejtekben lecsökken a 11-cisz-retinal szintje, és a retinalis észterek felhalmozódása vezet a pigmentepithelium-fotoreceptor rétegek fokozatos és progresszív degenerációjához.

ABCR = retinaspecifikus ATP-kötő kazetta transzporter; AMD = időskori maculadegeneráció; CSNB = veleszületett stationer farkasvakság; IRBP = interfotoreceptor retinoidkötő fehérje; LCA = Leber-féle congenitalis amaurosis; LRAT = lecitin-retinol-aciltranszferáz; RP = retinitis pigmentosa; RPE = retinalis pigmentepithelium; RDH = retinol-dehidrogenáz

teljes hiányát mutatja [10]. A szemfenéki képen változatos eltérések láthatók: nervus opticus abnormalitások (halvány látóidegfő, atrophia, papillaoedema, drusen papillae, pseudopapilla-oedema), perifériás ideghártya-eltérések (hipo- és hiperpigmentációk, „só-bors” retinopathia, csontsejtek előfordulása), a macula területét érintő elváltozások (maculopathia, maculaoedema). A különböző refrakciós defektusok közül gyakrabban fordul elő nagy fokú hyperopia, ritkábban nagy fokú myopia. A Leber-féle congenitalis amaurosis diagnózisának felállítása

klinikai vizsgálatokon alapszik, azonban a szemfenéki és az elektrofiziológiai vizsgálatok mellett ma már elengedhetetlen a genetikai szűrővizsgálatok elvégzése is. A legjobb korrigált látásélességet (BCVA) ETDRS-táblán vizsgáljuk, a szemfenéki kép változásának utánkövetéséhez fontos a színes fundusfotó és az autofluoreszcens felvételek készítése. Az ezeken a felvételeken látható fluoreszcenciacsökkenés (centrális/diffúz hipofluoreszcencia) pathognomicus, oka a pigmentepithelsejtek pusztulása miatt a lipofuscin mennyiségének csökkenése.

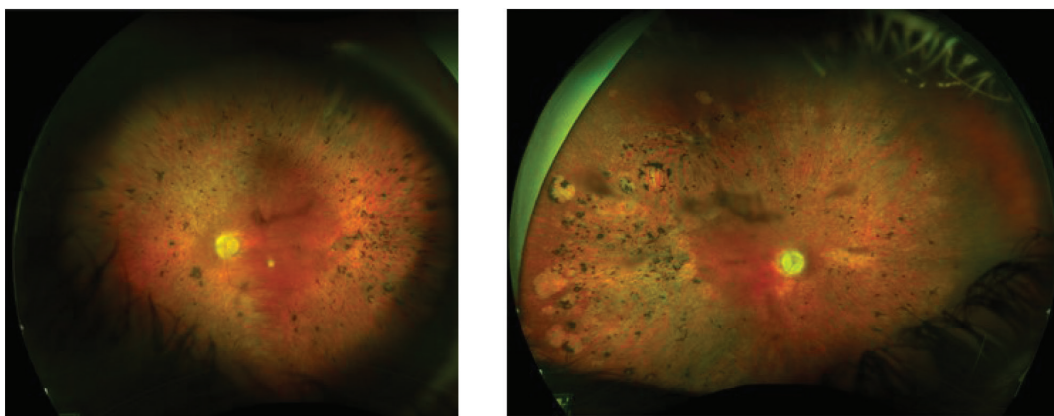
A betegség bizonyos stádiumában előfordulhat pericentrális hiperfluoreszcenciás gyűrű, mely mutatja a még funkcionális és a már diszfunkcionális retinaterületek határát. Az autofluoreszcens felvétel hipofluoreszcenciás területei korrelálnak az olyan funkcionális vizsgálatok eredményeivel, mint az elektroretinogram és a perimetria [11–13]. Optikaikoherencia-tomográfia (OCT) segítségével pontosan azonosíthatók a retina különböző rétegei, köztük a külső-belső fotoreceptor-réteg (ellipszoid zóna) és a pigmentepithel-réteg is. Így ez a noninvasív vizsgálat a maculaedema azonosítása mellett segítheti a betegség progressziójának utánkövetését is. Az OCT-felvétel alapján megállapítható a centrális retina vastagsága, 100 mikron érték alatt az atrophia és a funkcionális retinasejtek vesztesége jelentős mértékű [14]. A látótérvizsgálat (kinetikus és statikus perimetria) a koncentrikus látótérszűkület mértékét mutatja, az alsó retinaterületek atrophiaja miatt először általában a felső látótérhatárok szűkülnek [15]. Jellemző lehet a közép-perifériára lokalizálódó, a betegség progressziójával párhuzamosan növekvő méretű scotomák jelenléte is. A 'full-field light sensitivity threshold' (FST-) teszttel a teljes retina területének ingerlése során meghatározható a retina különböző területeinek fényérzékenységi küszöbe sötét adaptációt követően. A vizsgálat előnye, hogy a centrális fixáció hiánya (nystagmus) esetén is kivitelezhető [16]. A retinitis pigmentosa típusos eseteiben a színlátás általában megtartott marad, amíg a látásélesség jobb mint 20/40. A retinitis pigmentosa azon altípusaiban, amelyeknél a centrális csapok már a betegség korai stádiumában károsodottak (ERG-felvételen mind a csapok, mind a pálcikák defektusa kimutatható), a színlátás súlyos mértékben károsodott lehet, még relatíve jó perifériás látás mellett is [17]. A kontrasztérzékenység változása a színlátáshoz hasonlóan a centrális látásélesség változásával korrelál [18]. A funkcionális látás a vizuális képességtől függő, a különböző tevékenységek önálló elvégzésének készségét jelentő fogalom, mely az egyén életminőségének és a mindennapi életben mutatott teljesítőképességének kulcsfontosságú eleme. Értékelése a klinikai gyakorlatban magában foglalja a látásélesség különböző távolságokból való mérése mellett a vizsgált alany vizuális viselkedésének eltérő körülmények közötti megfigyelését is. A 'multi-luminance mobility test' (MLMT-) vizsgálat során meghatározásra kerül az a legalacsonyabb megvilágítási szint, amely mellett a vizsgált személy sikeresen teljesíti az akadálypályát. Ez a vizsgálat különösen informatív olyan betegségek esetén, mint például az RPE65-gén mutációja, amikor a fényérzékelési képesség jelentős mértékben csökkent [19].

A voretigén neparvovec az első szemészeti génterápia, melyet a biallelikus RPE65 által közvetített öröklött retina-dystrophiák kezelésére fejlesztettek. A voretigén neparvovec beadása pars plana vitrectomia során subretinálisan történik, így a gyógyszer közvetlenül a fotoreceptorok és a retinalis epithelsejtek sejtmembránjához kerül, azokhoz a retinalis területekhez, amelyek az RPE65-gén

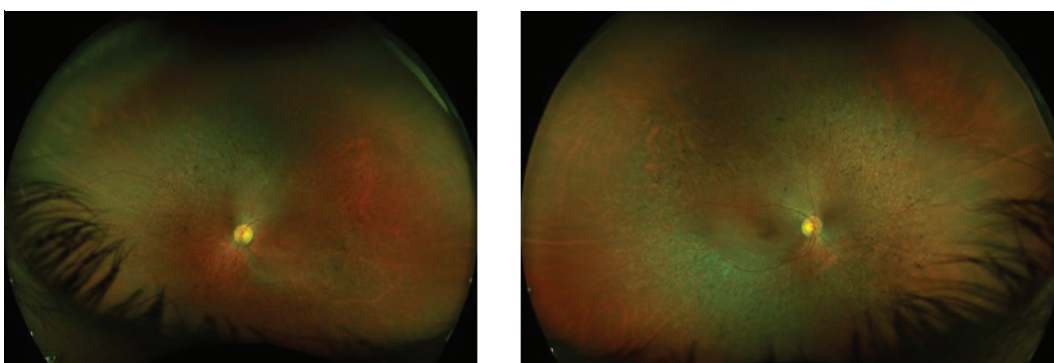
mutációja következtében elsősorban károsodnak [20]. Klinikai vizsgálatok alapján a voretigén neparvovec kezelése szignifikáns mértékben javította az RPE65-gén mutációjában szenvedő betegek látásélességét és funkcionális látását [21, 22]. Az I., II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok igazolták a készítmény biztonságosságát és hosszú távú hatékonyságát. Ezen eredmények alapján a gyógyszer forgalomba hozatalát 2017-ben az Egyesült Államokban az FDA, 2018-ban az Európai Unióban az EMA engedélyezte. A kezelés részletes genetikai és szemészeti vizsgálatokat követően végezhető olyan gyermek és felnőtt betegeknél, akik igazoltan RPE65 biallelikus génmutációban szenvednek, és megfelelő mennyiségű viabilis retinalis sejttel rendelkeznek. A terápia nemzetközileg akkreditált szemészeti központokban történik.

Betegek és módszer

Klinikánkon egy testvérpár mindkét tagjánál kisgyermekkorban Leber-féle congenitalis amaurosiszt diagnosztizáltak (1. beteg: férfi, születési év 1986; 2. beteg: nő, születési év 1993). A szemfenéki kép és a nystagmus mellett a diagnózist az elektrofiziológiai vizsgálat során kioltott ERG-görbe igazolta. A 2019-ben elvégzett genetikai vizsgálat mindkét beteg esetén az RPE65-génben homozigóta formában jelen lévő, aminosavcserével járó mutációt detektált. A tünetmentes szülők genetikai vizsgálata heterozigóta hordozó állapotot mutatott, igazolva ezzel betegeink biallelikus mutációját. Betegeink legjobb korrigált látásélességét ETDRS-táblán vizsgáltuk, a retina szerkezetéről OCT- (Spectralis OCT; Heidelberg Engineering Inc., Franklin, MA, USA) felvételeket készítettünk, a fundus állapotát ultraszéles látószögű szemfenéki kamerával (California; Optos, Dunfermline, Egyesült Királyság) rögzítettük (2. ábra). A látóterdefektusok meghatározására kinetikus és statikus (Humphrey Perimeter; ZEISS, Jena, Németország) látótérvizsgálatokat végeztünk. A vizsgálati eredmények alapján (RPE65 biallelikus génmutáció, megfelelő mennyiségű viabilis retinasejtek jelenléte) betegeink megfeleltek a voretigén neparvovec génterápia kritériumainak, ezért a kezelés elvégzésének támogatására a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) felé egyedi méltányossági kérelmet nyújtottunk be. A készítmény alkalmazási előírása szerint a kezelés mindkét szemén elvégzendő, a két szem kezelése között minimum 6 napnak el kell telnie. A kezelés költséges, összege körülbelül 850 000 USD szemenként. A beadott vizsgálati eredmények és a Szemészeti Szakmai Kollégiumtól kért szakmai vélemény alapján a voretigén neparvovec kezelésre benyújtott kérelem pozitív elbírálásban részesült, de támogatást csak betegenként egy szem kapott (a NEAK-engedély száma: FS032/171-47/2020). Irodalmi adatok nem állnak rendelkezésre egy szem kezelésével kapcsolatban, így a kezelésre kerülő szem kiválasztása komoly szakmai dilemma elé állított minket. A klinikai vizsgálatok során és egyéb szemészeti betegségek esetén a klini-



1. beteg: ultraszéles látószögű színes fundusfotó, jobb és bal szem (preoperatív)



2. beteg: ultraszéles látószögű színes fundusfotó, jobb és bal szem (preoperatív)

2. ábra | Ultraszéles látószögű színes szemfenéki felvételek (Optos, California)

kai gyakorlatban elsőként a rosszabb látásélességgel rendelkező szem kerül kezelésre, majd szövődímentesség esetén ezt követi a másik szem kezelése. A vizsgálati eredmények, a betegek életkora és a kezelés várható eredményei alapján mindkét betegünk esetében a jobb látásélességgel rendelkező bal szem kezelését javasoltuk. A látásélesség, a látótér és az OCT-felvételek alapján a jobb visussal rendelkező szemek kezelésétől vártunk nagyobb mértékű javulást. Választásunkat (megismételt részletes szemészeti vizsgálat alapján) az operációt végző team is megerősítette. A fentiek alapján betegünk kezelésére előzetes egyeztetést és megfelelő előkészítést követően 2021. 10. 20-án került sor a Zágrábi Egyetem Szemészeti Klinikáján (University Eye Department, University Hospital “Sveti Duh”, Zagreb, Croatia). A betegek a perioperatív időszakban immunszuppresszív terápiában részesültek. A műtétet megelőzően 3 nappal *per os* prednizolonterápiát indítottunk 1 mg/tskg dózisban (max. dózis: 40 mg/tskg/nap), utána a 7. napot követően a szteroidterápiát fokozatosan csökkenő tendenciával leépítettük, majd leállítottuk. A sebészeti beavatkozás során pars plana vitrectomiát (standard ‘core’ vitrectomia, üvegtesti határhártya leválasztása) követően subretinalis injekció formájában került beadásra a készítmény (1,5 × 10¹¹ vektorgenom/0,3 ml) (3 bleb, blebtávolság a foveától minimum 2 mm). A műtét utolsó lé-

péseként folyadék-levegő-csere biztosította a gyógyszer optimális subretinalis eloszlását. Nem várt mellékhatás sem a műtéti beavatkozás alatt, sem a posztoperatív időszakban nem történt.

Eredmények

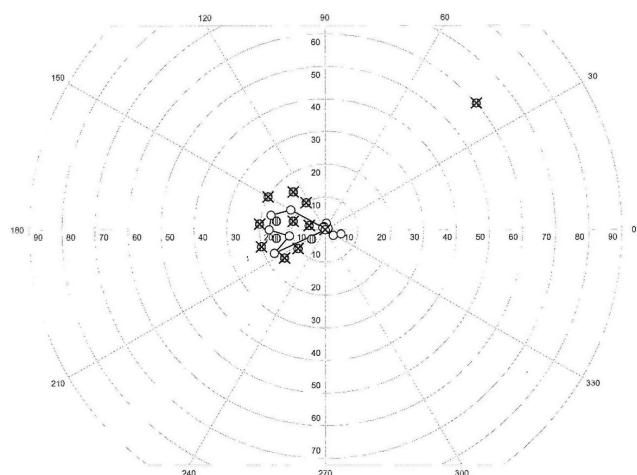
Első betegünk a testvérpár 35 éves férfi tagja, akinek látásélessége a bal szemén a beavatkozást közvetlenül megelőzően 31 betű volt (ETDRS). A kezelésre nem került jobb szem látásélessége csupán fényérzés. A posztoperatív 21. napon betegünk visusa változatlanul 31 betű volt. A beavatkozást 2 hónappal követően a bal szem látásélessége 3 betűnyi javulást mutatott (34 betű), ez alapján a visus gyakorlatilag stabilnak volt tekinthető, klinikailag szignifikáns javulás nélkül (a látásélesség értékelése során ETDRS-táblán az 5 betűnyi romlást és javulást változatlan látásélességgé értékeljük). A beteg és környezete azonban jelentős mértékű funkcionális látásjavulásról számolt be (az utcán a páciens önállóan közlekedik, amire 25 éves kora óta nem volt képes; észleli a járdaszegélyeket, este is képes forgalmas helyen közlekedni, a félhomályt jól tolerálja, a lakáson belül világítás használatára későbbi napszakban van szüksége, a telefon háttérvilágításának fényerejét csökkentette, a különböző tárgyak apró részleteit észreveszi). A látásfunkciók válto-

zásának objektivizálására perimetriai vizsgálatokat végeztünk. Automata kinetikus 90° perimetriai vizsgálattal a beavatkozást megelőzően temporalisan 10° látótérhatár volt csupán rögzíthető. A posztoperatív vizsgálat a korábbiakhoz képest jelentős javulást mutatott: superior 10°, temporalis 15°, inferior 5–10°, nasalis 10° látótérhatárok. A látótér javulása igazán a 3. ábrán látható. Az OCT-vizsgálat kivitelezését a centrális fixáció hiánya (nystagmus) nehezítette; B-scan-felvételen mértük a centrális retina vastagságát, mely a műtét előtt 246 µm, a műtétet követő 60. napon 235 µm volt. A posztoperatív felvételeken a fotoreceptor-rétegek kontúrja kifejezettebb lett (4. ábra).

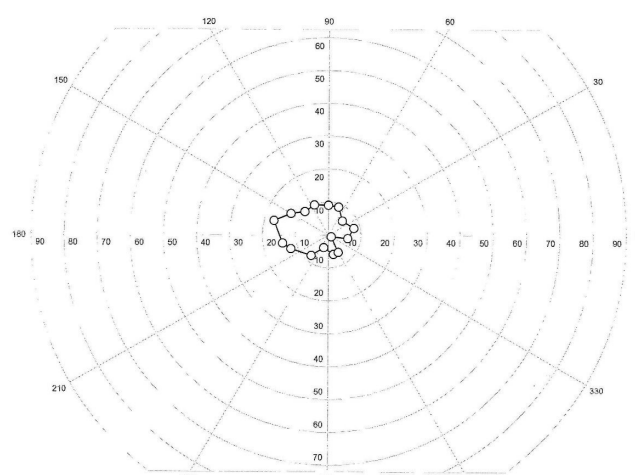
Második betegünk a testvérpár fiatalabb nőtagja, aki a génterápia elvégzésekor 28 éves volt. Látásélessége a bal szemén a beavatkozást közvetlenül megelőzően 24 betű volt (ETDRS). A kezelésre nem került jobb szem látásélessége 5 betű. A posztoperatív 21. napon betegünk visusa 23 betű, majd a beavatkozást 2 hónappal követően 31 betű volt, azaz a kezelés hatására 10 betűnyi javulást mutatott (az ETDRS-táblán 2 sor). A látásélesség objek-

tíven mérhető javulása mellett testvéréhez hasonlóan jelentős szubjektív látásfunkció-változást is észrevett mind a beteg saját maga, mind a környezete. A testvéréhez hasonló változások mellett (a fényviszonyoktól való függőség csökkenése, a környezet apró részleteinek észlelése stb.) betegünk az olvasási képességének és sebességének javulását említette mint az egyik legjelentősebb, a kezelés hatására bekövetkező változást. Automata kinetikus 90° perimetriai vizsgálattal a beavatkozást megelőzően: superior 10°, temporalis 50–65°, inferior 10°, nasalis 10° látótérhatárok. A posztoperatív vizsgálat a korábbiakhoz képest jelentős javulást mutatott: superior 10°, temporalis 70–75°, inferior 10°, nasalis 10° látótérhatárok (3. ábra). OCT/B-scan felvételen mértük a centrális retina vastagságát, mely a műtét előtt 280 µm, a műtétet követő 60. napon 260 µm volt.

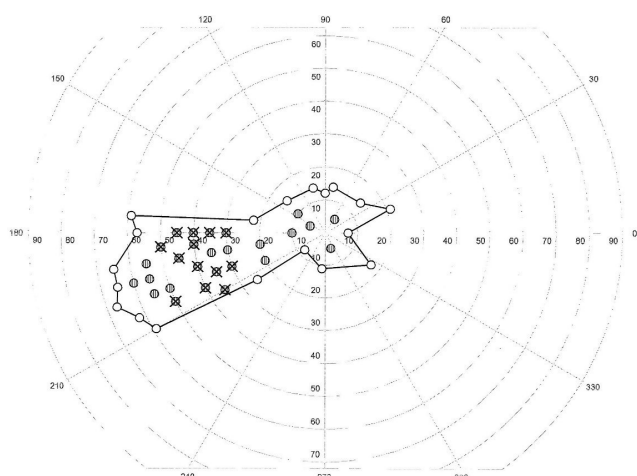
Mindkét betegnél történt elektrofiziológiai vizsgálat is. A congenitalis amaurosis diagnózisát a már fiatal életkorban kioltott ERG igazolta. A génterápia hatásának vizsgálatára a beavatkozást követően 'flash'-VEP (fVEP)-vizsgálatot is végeztünk: a műtét előtti és utáni eredmé-



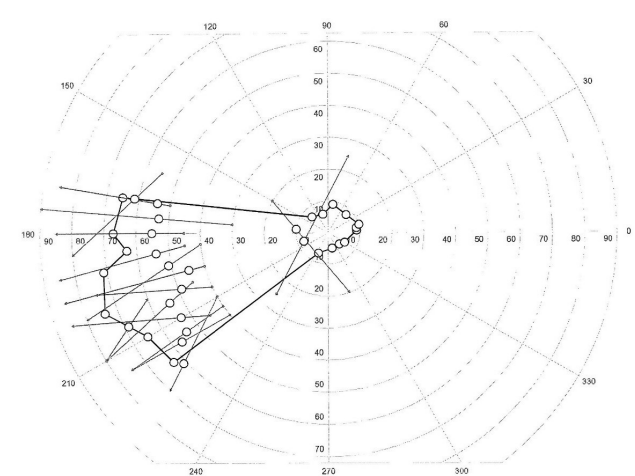
1. beteg: automata kinetikus 90° perimetria (preoperatív)



1. beteg: automata kinetikus 90° perimetria (posztoperatív)

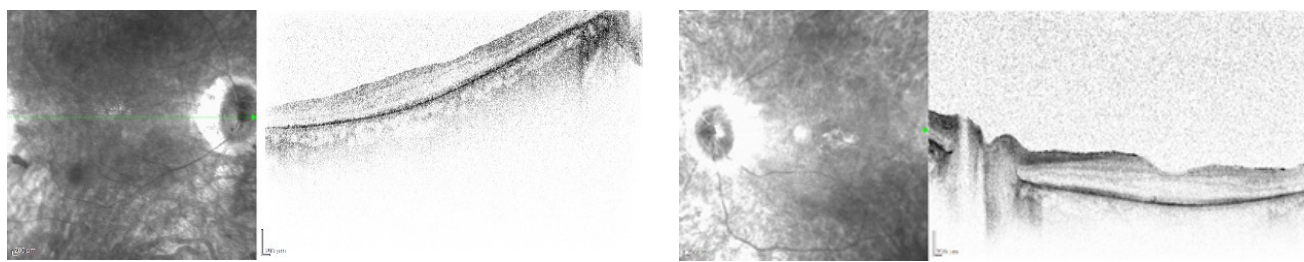


2. beteg: automata kinetikus 90° perimetria (preoperatív)

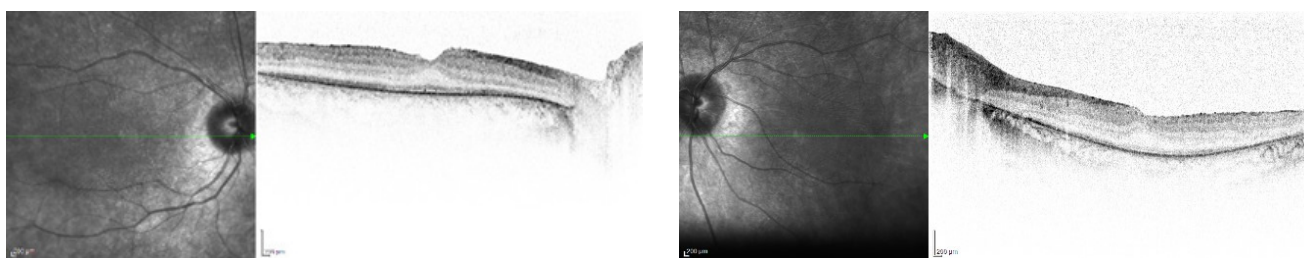


2. beteg: automata kinetikus 90° perimetria (posztoperatív)

3. ábra | Látótér (ZEISS Humphrey Perimeter)



1. beteg: OCT, jobb és bal szem (preoperatív)



2. beteg: OCT, jobb és bal szem (preoperatív)

4. ábra

Optikaikoherencia-tomográfia (Heidelberg, Spectralis, SLO-infravörös- és B-scan-felvételek)

OCT = optikaikoherencia-tomográfia; SLO = pásztázó lézeres oftalmoszkóp

nyeket összehasonlítva amplitúdónövekedést detektálhattunk (5. ábra). Az első beteg esetén a génterápiát megelőzően rögzített 0,98 mV (mikrovolt) amplitúdó a kezelés után 1,88 mV értéket mutatott, a második betegnél a beavatkozás előtt 0,39 mV, a kezelést követően 4,2 mV értéket rögzítettünk.

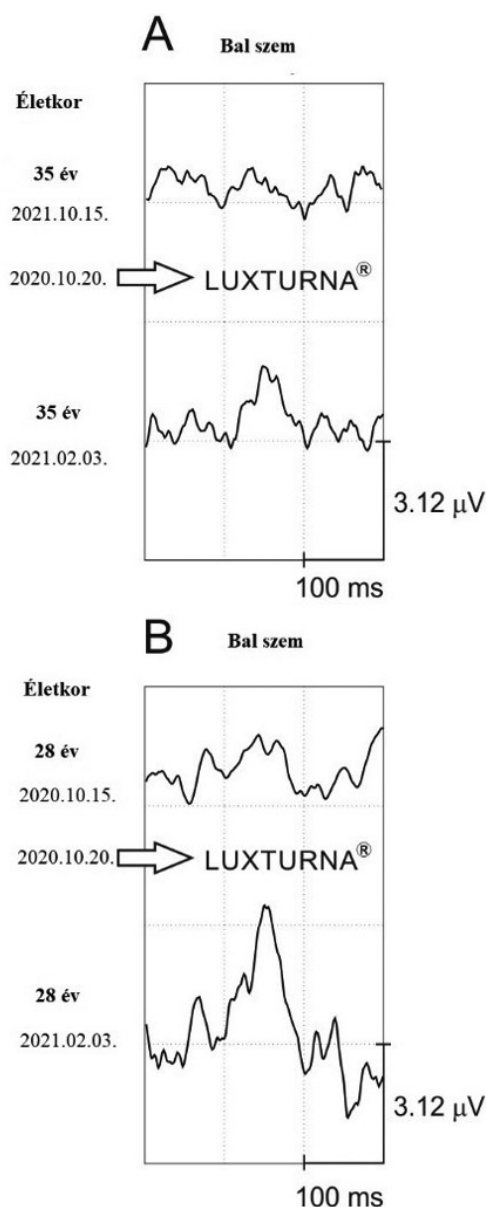
Az RPE65-mutációt hordozó betegek génterápiája esetén a kezelés hatásossága és a látásfunkciók objektív javulása az MLMT-tesztrel vagy az azzal korreláló FST-tesztrel vizsgálható, ezek azonban hazánkban jelenleg még nem érhetők el, így betegeinknél ilyen vizsgálatok elvégzésére nem volt lehetőségünk.

Megbeszélés

A szem mint immunprivilegizált szerv kiválóan alkalmas a génterápiára. Az anatómiai viszonyoknak (vér-retinagát) és a lokális immunregulációnak köszönhetően immuntolerancia jellemzi. A szemészeti génterápia nem igényel szisztémás/intravénás beavatkozást, kis mennyiségű vektor alkalmazásával is elérhető a kívánt terápiás hatás. A terápia során alkalmazott vektor (AAV2) kedvező biztonsági profillal rendelkezik (nem patogén, immunogenitása minimális, „helper” vírus nélkül képtelen a szaporodásra, és előállítása úgy is lehetséges, hogy csak a génterápiához átadandó genetikai információkat tartalmazza) [23]. A kezelés hatásosságának megítélése, a beteg posztoperatív utánkövetése noninvazív módszerekkel kivitelezhető (például BCVA, OCT, MLMT, ERG). A vizsgálatokat az EMA elvárása alapján 5 éven keresztül rendszeresen végezzük. A voretigén neparvovec (Luxturna®) beadása pars plana vitrectomia során subretinalisan történik, a fotoreceptorsejtek és a pigmentepithel-

sejtek közötti térbe. Jól ismert tény, hogy a retinalis pigmentepithelsejtek nem osztódnak, így a terápia során a szembe juttatott virális genom stabil marad, és a kezelés elvégzése a beteg élete során mindössze egyszer szükséges. A kezelés biztonságos, a lehetséges szövődmények elsősorban a műtėti beavatkozással kapcsolatosak (például maculalyuk, retinaleválás, endophthalmitis, cataracta, glaucoma) [24, 25]. Betegeink esetében nem fordultak elő mellékhatások. A voretigén neparvovec megjelenését megelőzően az RPE65-gén mutációjában szenvedő betegek kezelése (a többi, öröklődő retinadystrophiában szenvedőhöz hasonlóan) a betegek látássegítő eszközökkel történő ellátását és pszichés vezetését jelentette, melyekre a génterápia mellett továbbra is szükség van. A különböző tréningek lehetőséget nyújtanak a tájékozódást és mobilitást segítő technikák elsajátítására, az optikai (szemüveges korrekciók, közeli és távoli nagyításra való készülékek) és nem optikai (nagy intenzitású lámpák, kontrasztjavító szűrők) segédeszközök pedig megkönnyíthetik a betegek oktatásban, foglalkoztatásban való részvételét, és mérsékelhetik a csökkent látásfunkciókból adódó nehézségeket.

Napjainkban a génterápiának köszönhetően olyan kezelésre van lehetőség, mely a betegek látásélességét és funkcionális látását jelentős, korábban elképzelhetetlen mértékben javítja. A páciensek életminősége javul, önállóságuk növekedésének köszönhetően kevésbé szorulnak környezetük segítségére. A munkaképesség javulása révén tartósan képesek aktív dolgozói tevékenységet folytatni. Az fVEP-vizsgálatok eredményeiben látható javulás jól mutatja, hogy már 3 hónappal a beavatkozást követően is növekedett a génterápia hatására a látvány feldolgozásáért felelős agyi területekhez (a látókéreghez)



5. ábra

Elektrofiziológiai vizsgálat, fVEP (Roland Consult GmbH, Wiesbaden)

A betegek látásfunkcióiban bekövetkezett változások objektív követésére vizuális kiváltott potenciálokot használtunk "flash" stimulációval (fVEP)

fVEP = villanófényrel vizuálisan kiváltott potenciál

eljutott információ mennyisége. A műtét előtti kivizsgálás fontos eleme az OCT-vizsgálat. A retina szerkezetének állapota meghatározhatja, illetve nagymértékben befolyásolhatja a génterápia eredményességét. Fontos a keresztmetzeti OCT-felvételeken a fotoreceptor-réteg azonosítása, a centrális retina vastagságának meghatározása, valamint a maculoedema diagnosztizálása (az utóbbi jelenléte ellenjavallhatja a génterápia elvégzését). A retina vastagságának meghatározásakor elemezni kell a különböző rétegek szerkezeti átalakulását, hiszen a belső retinarétegek másodlagos átépüléséből adódó vastagodás elfedheti a külső rétegek atrophijából származó elvéko-

nyodást. A retina külső nukleáris rétegének OCT-vel történő topográfiai elemzése ugyancsak segítheti a betegség progressziójának megítélését [26, 27]. Betegeink esetén az OCT-felvételek elkészítését nagyban nehezítette a nystagmus, emiatt nem volt lehetőségünk sorozat-B-scan-felvételek készítésére, a különböző retinalis rétegek topográfiai elemzésére. A pre- és posztoperatív OCT-felvételeket összehasonlítva azonban így is megállapítható, hogy a posztoperatív felvételeken a fotoreceptor-rétegek kontúrja kifejezettebb lett (4. ábra).

Betegeink kezelése óta még csupán rövid idő telt el, a terápia hatásának megítéléséhez hosszabb távú utánkövetés szükséges. Betegeink kezelésének rövid távú eredményei korrelálnak az irodalomban közölt, randomizált klinikai vizsgálatok eredményeivel.

Következtetés

A voretigén neparvovec génterápia Európában 2018 óta elérhető kezelés. Megfelelő diagnosztikai módszerekkel kiszűrhetők azok a betegek, akiknél felmerül az RPE65-gén mutációjának lehetősége. Típusos szemfenéki kép esetén az OCT- és FAF-felvételek segíthetnek a megfelelő diagnózis felállításában, melyet az ERG-eredmény megerősíthet. Amennyiben a beteg és a család genetikai vizsgálata igazolja az RPE65 biallelikus génmutációt, és a szemészeti vizsgálat alapján a retina viabilis sejtjei megfelelő mennyiségűek, szakmailag indokolt a voretigén neparvovec génterápia elvégzése. Hazánkban ehhez egyedi méltányossági kérelem benyújtása szükséges. A kérelem pozitív elbírálása esetén a beteg kezelésére teljes mértékben finanszírozott módon szemészeti génterápiás központban van lehetőség.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. E.: Betegvizsgálat, betegkövetés, a fotódokumentáció elkészítése, a publikáció megírása. S. L.: Betegvizsgálat, fotódokumentáció. J. Á.: Elektrofiziológiai vizsgálatok elvégzése és értékelése. L. M.: Adatgyűjtés. J. M.: Betegvizsgálat, a betegek hosszú távú utánkövetése, elektrofiziológiai vizsgálatok elvégzése és értékelése. T.-M. E.: Betegkövetés, a publikáció megírása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönettel tartoznak a Zágrábi Egyetemi Kórház Szemészeti Klinikája igazgatójának, *Mladen Bušić* professzor úrnak, és munkatársainak, *Mirjana Bjelošnak*, *Jurica Predovićnak*, *Damir Bosnarnak* és *Borna Sarićnak* a betegek kezelésének szervezése során nyújtott értékes segítségért és a génterápiás beavatkozás elvégzéséért.

Irodalom

- [1] Stone EM, Andorf JL, Whitmore SS, et al. Clinically focused molecular investigation of 1000 consecutive families with inherited retinal disease. *Ophthalmology* 2017; 124: 1314–1331.
- [2] Ovelgün RF. Nyctalopia haerediotria. *Acta Physico Med. (Nuremberg)* 1744; 7: 76–77. obs. 28. [Latin]
- [3] Donders FC. Hereditary congenital retinal torpor. [Torpeur de la rétine congénitale héréditaire.] *Ann Ocul. (Paris)* 1855; 34: 270. [French]
- [4] Chacon-Camacho OE, Zenteno JC. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. *World J Clin Cases* 2015; 3: 112–124.
- [5] Padhy SK, Takkar B, Narayanan R, et al. Voretigene neparvovec and gene therapy for Leber's congenital amaurosis: review of evidence to date. *Appl Clin Genet.* 2020; 13: 179–208.
- [6] Leber T. Retinitis pigmentosa und angeborene Amaurose. [Über Retinitis pigmentosa und angeborene Amaurose.] *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1869; 15: 13–20. [German]
- [7] den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2008; 27: 391–419.
- [8] Dhurandhar D, Sahoo NK, Mariappan I, et al. Gene therapy in retinal diseases: a review. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69: 2257–2265.
- [9] Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, et al. RPE65 is the isomero-hydrolase in the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102: 12413–12418.
- [10] Berson EL. Retinitis pigmentosa and allied diseases: applications of electroretinographic testing. *Int Ophthalmol.* 1981; 4: 7–22.
- [11] von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79: 407–412.
- [12] Robson AG, Saihan Z, Jenkins SA, et al. Functional characterisation and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90: 472–479.
- [13] Robson AG, Michaelides M, Saihan Z, et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol.* 2008; 116: 79–89.
- [14] Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92: 1065–1068.
- [15] Schachar AP. Retinitis pigmentosa and allied disorders, psychophysical findings, perimetry. In: Schachar AP, Wilkinson CP, Hinton DR, et al. *Ryan's retina*. Sixth edition. Vol. II. Elsevier, Edinburgh, New York, NY, 2018; pp. 870–875.
- [16] Roman AJ, Schwartz SB, Aleman TS, et al. Quantifying rod photoreceptor-mediated vision in retinal degenerations: dark-adapted thresholds as outcome measures. *Exp Eye Res.* 2005; 80: 259–272.
- [17] Fishman GA, Young RS, Vasquez V, et al. Color vision defects in retinitis pigmentosa. *Ann Ophthalmol.* 1981; 13: 609–618.
- [18] Alexander KR, Derlacki DJ, Fishman GA. Visual acuity vs letter contrast sensitivity in retinitis pigmentosa. *Vision Res.* 1995; 35: 1495–1499.
- [19] Chung DC, McCague S, Yu ZF, et al. Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 46: 247–259.
- [20] Padhy SK, Takkar B, Narayanan R, et al. Voretigene neparvovec and gene therapy for Leber's congenital amaurosis: review of evidence to date. *Appl Clin Genet.* 2020; 13: 179–208.
- [21] Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, et al. Treatment of Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular sub-retinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. *Hum Gene Ther.* 2008; 19: 979–990.
- [22] Simonelli F, Maguire AM, Testa F, et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. *Mol Ther.* 2010; 18: 643–650.
- [23] Naso MF, Tomkiewicz B, Perry WL 3rd, et al. Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy. *BioDrugs* 2017; 31: 317–334.
- [24] Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. 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.
- [25] Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, safety, and durability of voretigene neparvovec-rzyl in RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: results of phase 1 and 3 trials. *Ophthalmology* 2019; 126: 1273–1285.
- [26] Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. Defining the residual vision in Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 2368–2375.
- [27] Maguire AM, Bennett J, Aleman EM, et al. Clinical perspective: treating RPE65-associated retinal dystrophy. *Mol Ther.* 2021; 29: 442–463.

(Vizvári Eszter dr.,
 Szeged, Korányi fasor 10–11., 6726
 e-mail: vizvari.eszter@med.u-szeged.hu)