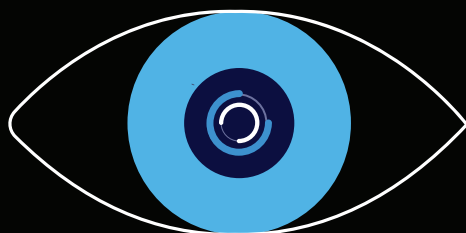


# V Sloveniji imamo približno tisoč bolnikov z genetskimi boleznimi mrežnice in vidnega živca



*Da bi našli bolnike s posebno mutacijo v genu RPE65, za katero obstaja zdravilo, zadnji dve leti vsakega, ki pride v ambulanto na Očesni kliniki v UKC Ljubljana, pošljejo na genetsko testiranje. Tudi tiste, ki jih spremljajo že leta, pove prof. dr. Marko Hawlina, dr. med., specialist oftalmologije na Očesni kliniki UKC Ljubljana. Doslej bolnika s to mutacijo še niso našli, ocenjujejo pa, da jih je v naši državi največ deset.*

---

**Andreja Šalamun**

andreja.salamun@finance.si



BRANKO ČEAK

*Pred nedavnim odobrena genska terapija bolnika z mutacijami gena RPE65 temelji na dostavi pravilne kopije gena v inaktiviranem adenovirusu AAV2. Terapija je seveda uspešnejša v zgodnjih fazah bolezni. Učinek je predvsem v zaznavanju svetlobe in razširitvi vidnega polja, pri nekaterih bolnikih pa tudi v izboljšanju ostrine vida.*

***Prof. dr. Marko Hawlina.***

**V**Sloveniji imamo približno tisoč bolnikov z genetskimi boleznimi mrežnice in vidnega živca, pove dr. Marko Hawlina. Na žalost večina teh bolezni ni ozdravljiva in postopoma napreduje, vendar je napredovanje do popolne slepote na srečo redko, nam je med drugim v pogovoru o redkih genetskih boleznih v oftalmologiji povedal prof. dr. Marko Hawlina.

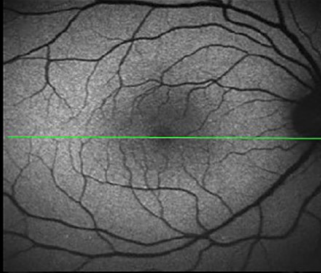
**Katere so redke genetske bolezni v oftalmologiji (natančneje genetske bolezni mrežnice) in kakšne so njihove temeljne značilnosti? Kakšni so simptomi, pri katerih posumite na genetske bolezni mrežnice in kako postavite diagnozo?**

Genetske bolezni mrežnice so skupine bolezni, za katere je značilna postopna izguba fotoreceptorskih celic. Gre za redke bolezni s približno razširjenostjo med ena proti od štiri tisoč do pet tisoč prebivalcev. Klinično jih ločimo glede na to, ali so bolj prizadeti fotoreceptorji periferne mrežnice (paličnice) ali centralne mrežnice (čepnice). V poznih fazah bolezni sta pogosto prizadeti obe vrsti čutnic. Najpogostejša je pigmentna retinopatija (retinitis pigmentosa). Izraža se s prizadetostjo nočnega vida in postopno izgubo perifernega vida. Najpogostejše bolezni, ki okvarijo centralno mrežnico, pa so Stargardtova in Bestova makularna distrofija.

**Kakšne so posledice teh bolezni?**

Pigmentna retinopatija se najprej pokaže s tem, da se otroci težje gibljejo ponoči, pozneje pa se vse bolj zožuje vidno polje, kar vse bolj omejuje gibanje, medtem ko središčni vid dolgo ostane dober. Pri okvarah čepnic pa se od mladosti

# Normalna mrežnica

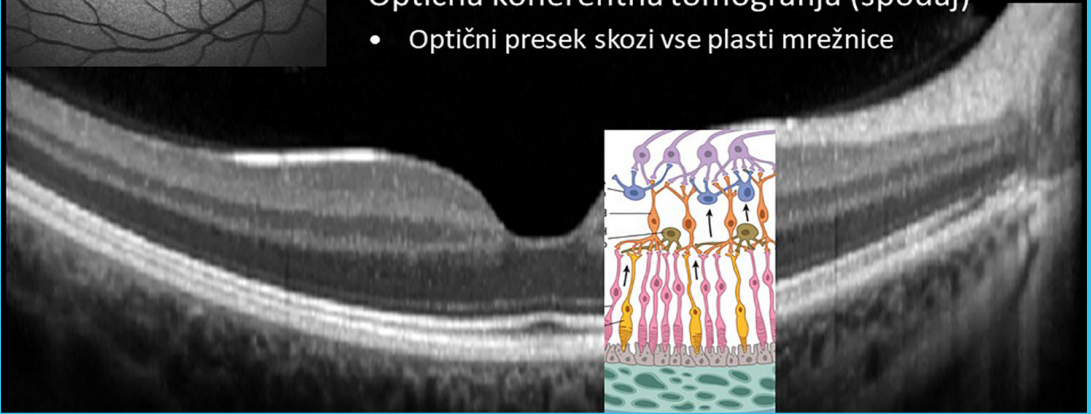


Avtofluorescenca pigmentnega epitelijskega (levo)

- Ploskovni prikaz pigmentnega epitelijskega

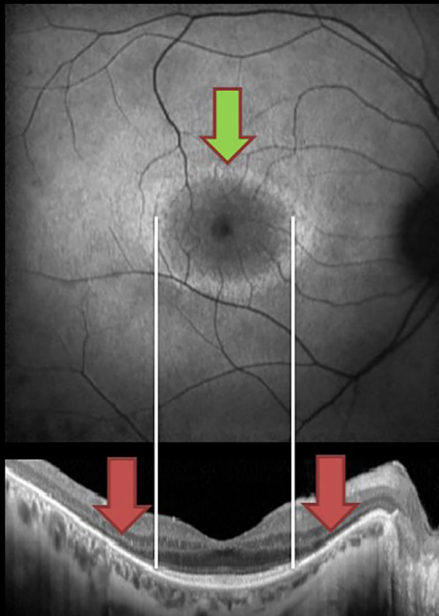
Optična koherentna tomografija (spodaj)

- Optični preseki skozi vse plasti mrežnice

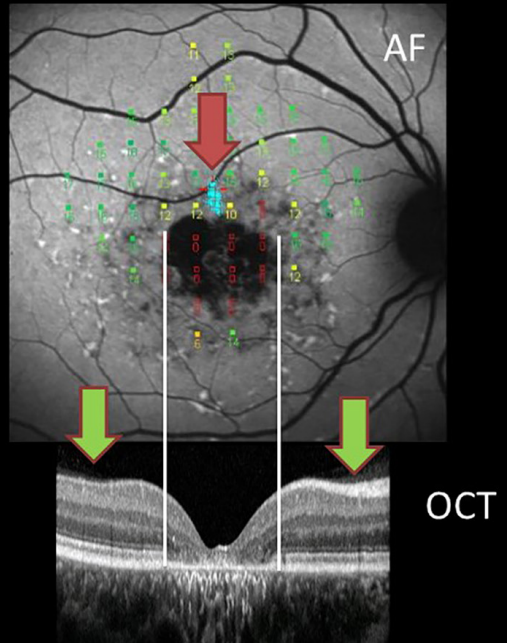


ARHIV PROF. DR. MARKA HAVLINE

## Pigmentna retinopatija



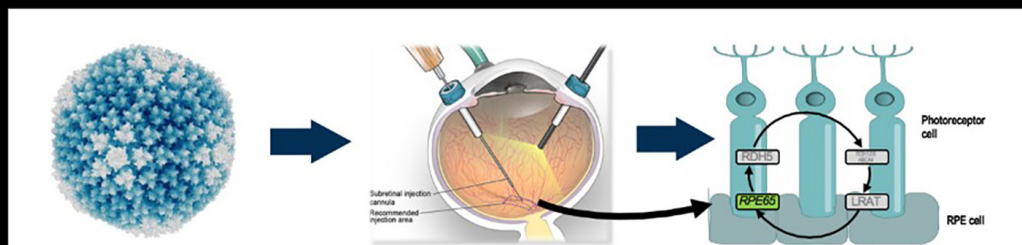
## Stargardtova distrofija



ARHIV PROF. DR. MARKA HAVLINE

# Vnos gena z virusnim vektorjem

- Vnos normalnega gena v celice z virusnimi vektorji
- Vstop preko operacije z odstranitvijo steklovine in injekcijo tekočine z virusnim vektorjem pod mrežnico



poslabšuje centralni in barvni vid, težje je brati in prepoznati oblike, vendar vidno polje navadno ostaja normalno, zato gibanje ni zelo prizadeto.

**Koliko bolnikov imamo v Sloveniji? Na kaj so ti »obsojeni«, s kakšnimi izzivi se spoprijemajo?**

V Sloveniji imamo približno tisoč bolnikov z genetskimi boleznimi mrežnice in vidnega živca. Na žalost večina teh bolezni ni ozdravljiva in postopoma napreduje. Vendar je napredovanje do popolne slepote na srečo redko.

**Kako ste te bolezni odkrivali nekoč? Kaj pa danes? Katere nove možnosti imajo danes bolniki?**

Včasih smo imeli na voljo le pregled vida, vidnega polja in očesnega ozadja z oftalmoskopom. Danes imamo zelo napredne metode, ki z lasersko tehnologijo zaznajo spremembe že zelo zgodaj. Poleg slikovne diagnostike uporabljamo tudi elektrofiziološko diagnostiko, ki nam daje oceno delovanja mrežnice, še preden se razvijejo kakršnekoli spremembe na očesnem ozadju. To je pomembno zlasti pri zgodnji diagnostiki otrok.

## **Kako poteka zdravljenje tovrstnih bolezni? Kakšne metode zdravljenja uporabljate v Sloveniji in kakšne v svetu?**

Trenutno za večino genetskih oblik pigmentne retinopatije ni registriranega znanstveno potrjenega zdravila. Bolnikom svetujemo zdravo prehrano z veliko antioksidanti, odsvetujemo pa kajenje in izpostavljanje močni sončni svetlobi. Če se pojavijo komplikacije, kot sta zgodnejša siva mrena in otekline mrežnice (cistoidni makularni edem), lahko te ustrezno obravnavamo. Bolniki s sivo mreno navadno pridobijo nekaj izboljšanja vida z operacijo sive mreže, cistoidni makularni edem pa lahko poskusimo zmanjšati z uporabo kapljic ali tablet, ki odvajajo tekočino iz mrežnice. Druge alternativne pristope, ki bi lahko škodili očem, odsvetujemo. Med nami in drugimi centri v svetu pri tem ni razlik.

## **Kakšni so trendi na tem področju? Kako vi vidite možnosti genetskega zdravljenja?**

Razumevanje bolezenskih procesov, ki jih v fotoreceptorjih povzroči okvarjen gen, je pomembno za razvoj možnih terapevtskih strategij. V teku so številne klinične raziskave z namenom ustaviti napredovanje bolezni ali celo povrniti vid. V svetu poteka več kot 200 registriranih kliničnih študij, ki so dostopne na spletni strani <https://clinicaltrials.gov/>.

Čeprav so mutacije številnih vrst bolezni znane, pa je za zdaj na voljo le eno registrirano genetsko zdravljenje za paciente s prizadetostjo gena RPE 65 (voretigene neparvoec, Luxturna Novartis). Okvara tega gena, ki sicer skrbi za pravilno obnavljanje vidnega pigmenta, povzroča eno obliko tako imenovane Leberjeve amavroze, če se izrazi v zgodnjem otroštvu, oziroma pigmentne retinopatije, če se izrazi pozneje v življenju. Incidenca bolnikov z mutacijo v genu RPE 65 je približno ena na 200 tisoč prebivalcev, kar je izredno redko.

## **Če se ne motim, v Sloveniji še ni odkritih bolnikov s posebno mutacijo, za katero obstaja zdravilo, veliko pa se ukvarjate z vzpostavljanjem registra in iščete bolnike tudi med tistimi, ki ste jih že obravnavali, torej »za nazaj«. Zakaj je to smiselno?**

V Sloveniji naj bi bilo bolnikov z mutacijo v genu RPE65 največ deset, vendar doslej res še nismo odkrili nobenega s to mutacijo. V zadnjih dveh letih vsakega pacienta, ki pride v našo ambulanto, pošljemo na genetsko testiranje. Včasih to ni bilo možno in morda se med temi pacienti skrivajo tudi tisti, ki imajo to mutacijo. Bolezen je zelo heterogena in včasih napreduje razmeroma počasi. Kljub slabotni funkciji mrežnice je temeljna sestava fotoreceptorjev pogosto še ohranjena in to omogoča široko terapevtsko okno za zdravljenje z genetsko terapijo.

---

***V Sloveniji imamo približno tisoč bolnikov z genetskimi boleznimi mrežnice in vidnega živca. Na žalost večina teh bolezni ni ozdravljiva in postopoma napreduje. Vendar je napredovanje do popolne slepote na srečo redko.***



---

### **Kako pravzaprav deluje genska terapija in kakšni so učinki?**

Genska terapija sloni na tehnologiji vgrajevanja pravilne kopije genetskega zapisa v genetski zapis celic prejemnika ali na tehnologiji izrezovanja škodljivih delov genskega zapisa. Pred nedavnim odobrena genska terapija bolnika z mutacijami gena RPE65 temelji na dostavi pravilne kopije gena v inaktiviranem adenovirusu AAV2. Terapija je seveda uspešnejša v zgodnjih fazah bolezni. Učinek je predvsem v zaznavanju svetlobe in razširitvi vidnega polja, pri nekaterih bolnikih pa tudi v izboljšanju ostrine vida. Aplikacija zdravila zahteva kompleksen poseg v oko z operacijo v splošni anesteziji, kjer najprej odstranimo steklovino, potem pa z zelo tanko iglo pod mrežnico vbrizgamo tekočino, ki vsebuje pravilne kopije genskega zapisa, vgrajene v inaktiviran adenovirus. Virus s svojo sposobnostjo prehajanja skozi membrane celic dostavi pravilen delček DNK v celico, kjer se ta vgradi v genom in začne proizvajati funkcionalne proteine.

Dozdajšnje študije so pokazale, da je učinek zdravila dosežen že v enem do dveh mesecih po aplikaciji in da se po le eni aplikaciji vzdržuje, glede na bolnike z najdaljšim spremljanjem, že šest let. To pomeni, da pravilno kopijo genetskega zapisa uspešno vgradimo v celični genom in vnovične aplikacije zdravila niso potrebne. To je seveda ohrabrujoč dokaz zasnove delovanja genske terapije, ki v tem primeru ne le upočasni proces propadanja celic, ampak precej izboljša funkcijo preostalih celic in s tem tudi vidno polje ter zaznavo v slabši svetlobi. Žal pa ta terapija še ni dostopna za pogostejše vrste pigmentne retinopatije druge bolezni mrežnice.