



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Inherited retinal degenerations: clinical characterization on the road to therapy

Talib, M.

Citation

Talib, M. (2022, January 25). *Inherited retinal degenerations: clinical characterization on the road to therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3250802>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3250802>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

8.2

DUTCH SUMMARY (NEDERLANDSE SAMENVATTING)

Retinale dystrofieën omvatten relatief zeldzame maar ernstige oorzaken van progressief verlies van het visuele functioneren door degeneratie van het netvlies. Er is sprake van aanzienlijke genetische en klinische variabiliteit. Mutaties in hetzelfde gen kunnen leiden tot verschillende ziektebeelden, bijvoorbeeld retinitis pigmentosa of kegeldystrofie. Omgekeerd kunnen mutaties in verschillende genen leiden tot hetzelfde ziektebeeld. De leeftijd waarop patiënten voor het eerst klachten ondervinden kan variëren per diagnosegroep en zelfs binnen dezelfde familie. Dit geldt ook voor de snelheid waarmee het zicht vervolgens verslechtert. Verder zal bij sommige patiënten vooral het centrale zicht aangetast zijn, terwijl bij andere het perifere gezichtsveld en het nachtzicht verminderd zullen zijn. Voor de meeste retinale dystrofieën is er nog geen effectieve behandeling beschikbaar. Wel worden er preklinische studies en fase I/II gentherapie trials uitgevoerd voor verschillende subtypes van retinale dystrofieën. Recent werd de eerste retinale gentherapie goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration voor *RPE65*-geassocieerde retinale dystrofieën, voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna®).

Ondanks deze snelle ontwikkelingen op het gebied van gentherapiestudies, is het inzicht in het klinische ziektespectrum en het lange-termijn ziektebeloop nog opvallend beperkt. De eerder benoemde klinische variabiliteit vormt een uitdaging zowel in de evaluatie van een potentieel behandel-effect in toekomstige klinische trials, als in het samenstellen van inclusiecriteria voor dergelijke trials. Dit proefschrift heeft als doel op deze uitdagingen in te haken, door gedetailleerde klinische beschrijvingen te geven van enkele vormen van retinale dystrofieën. Een goed inzicht in de klinische kenmerken, variabiliteit en lange-termijn uitkomsten van retinale dystrofieën is van groot belang voor het stellen van een adequate diagnose en voor het informeren van de patiënt over de prognose en het te verwachten beloop. Daarnaast is zulke informatie van cruciaal belang voor de opzet van lopende en toekomstige gentherapietrialen en voor de interpretatie van de resultaten die hieruit voortvloeien.

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie in zowel de retinale anatomie en functie, als de technieken die gebruikt worden om deze te evalueren. Ook bevat het een beschrijving van de initiële ziektepresentatie en klinische bevindingen van verschillende vormen van retinale dystrofieën. Tevens bevat het een kort overzicht van de verschillende opkomende experimentele therapeutische opties.

Hoofdstuk 2 beschrijft de klinische eigenschappen en het fenotypische spectrum van retinale dystrofieën die geassocieerd zijn met mutaties in *CRB1*. Dit is een van de belangrijke genen die geassocieerd is met retinale dystrofieën zoals Leber congenitale amaurosis (LCA), retinitis pigmentosa (RP) en maculadystrofie en waar bovendien momenteel gentherapie voor wordt ontwikkeld. Dit gen is eerder ook geassocieerd met disorganisatie van de structuur van de netvliessen, wat de werkzaamheid van gentherapie zou kunnen belemmeren. **Hoofdstuk 2.1** biedt het grootst beschreven retrospectieve cohort uit de literatuur. De meeste patiënten (91%)

hadden *CRB1*-RP, waarbij de eerste symptomen op een mediane leeftijd van 4 jaar ontstonden, met een jaarlijkse achteruitgang van de visus en het gezichtsveld van respectievelijk 0.05 logMAR en 5%. De mediane leeftijden waarop slechthziendheid en blindheid werden bereikt, waren respectievelijk 18 en 44 jaar. Frequente bevindingen waren niet-detecteerbare staaf- en kegelresponsen op het electroretinogram (50%), cystoïde vochtcollecties in de macula (50%), hypermetropie (98%), glasvochtafwijkingen zoals cellen en/of sluiers (54%) en papildrusen (20%). Een opmerkelijke bevinding bij patiënten waarvan OCT scans beschikbaar waren, was de aanwezigheid van relatief goed identificeerbare retinale weefsellagen in de macula in 91% van de patiënten. Bij patiënten met Leber congenitale amaurosis (LCA) was er sprake van vroegtijdige visuele beperking of blindheid, met vroege degeneratie van de macula. Net als in *CRB1*-RP kwamen hypermetropie (100%) en glasvochtafwijkingen zoals cellen en/of sluiers (40%) veel voor. Er was een beperkte beschikbaarheid van retinale beeldvorming, waardoor de aanwezigheid van cystoïde vochtcollecties in de macula en de mate van retinale organisatie niet goed geëvalueerd konden worden in deze LCA-patiënten. In tegenstelling tot *CRB1*-RP, waar 92% van de patiënten beenbalk hyperpigmentatie van de retina had, waren de intraretinale pigmentveranderingen in *CRB1*-LCA beperkt tot een granulaire of poederig hyperpigmentatie-aspect van de retina. Dit zou verklaard kunnen worden door de jonge leeftijd van de LCA patiënten in dit cohort (leeftijdsspreiding van 3-15 jaar bij het laatste oogheelkundige onderzoek) in vergelijking met de RP patiënten (leeftijdsspreiding van 2-78 jaar bij het laatste oogheelkundige onderzoek).

Hoofdstuk 2.2 rapporteert de baseline cross-sectionele resultaten van een uitgebreide prospectieve fenotyperingstudie in patiënten met *CRB1*-geassocieerde retinale dystrofieën. Patiënten hadden RP, kegel-staafdystrofie, of een geïsoleerde maculadystrofie. SD-OCT scans werden in bijna alle patiënten verricht en lieten volledig identificeerbare retinale weefsellagen zien in 62% van de patiënten, met milde tot matige disorganisatie in de andere patiënten. Nanophthalmos was aanwezig in 36% van de patiënten en was geassocieerd met een verhoogd risico op acute kamerhoekafsluitingsglaucoom. “Full-field sensitivity testing” verschaftte een subjectieve uitkomstmaat voor retinale sensitiviteit in ogen met (vrijwel) niet-detecteerbare amplitudes op het electroretinogram. Door middel van het gebruik van witte, rode en blauwe lichtstimuli kon de oorsprong van de retinale respons (staaf, kegel of gemengd) achterhaald worden.

Hoofdstuk 2.3 bekrachtigde verscheidene bevindingen uit de eerdere hoofdstukken. Dit hoofdstuk beschrijft een groot Belgisch cohort van patiënten met mutaties in het *CRB1* gen, waarin blindheid in het 1^e levensdecennium optrad in patiënten met LCA en vroegtijdige ernstige retinale dystrofie, maar in het 5^e levensdecennium in patiënten met RP. Alle patiënten met maculadystrofie hadden op tenminste 1 allel dezelfde mutatie als de Nederlandse patiënt met maculadystrofie, waardoor een genotype-fenotype correlatie werd bevestigd. Disorganisatie van de lamellaire retinale structuur werd in 52% van de patiënten gevonden, een hoger percentage dan in de Nederlandse onderzoeken.

Deze gecombineerde data uit hoofdstuk 2 wijzen erop dat therapeutische interventie middels gentherapie de meeste kans op succes zal hebben in de eerste 3 tot 4 levensdecennia in *CRB1*-RP en in de eerste paar levensjaren in *CRB1*-LCA.

Hoofdstuk 3 richt zich op choroideremie, een X-gebonden vorm van een staaf-kegeldystrofie, die veroorzaakt wordt door mutaties in het *CHM* gen. Choroideremie is reeds in fase I/II humane gentherapietrialen relatief succesvol behandeld en op dit moment worden fase III gentherapie studies uitgevoerd. Niettemin zijn er relatief weinig longitudinale studies uitgevoerd. **Hoofdstuk 3.1** onderzoekt het lange-termijn klinisch beloop en de visuele uitkomst van choroideremie, met een gemiddelde follow-up duur van maar liefst 25 jaar. Symptomen begonnen gemiddeld op de leeftijd van 15 jaar. De visus bleef stabiel tot de leeftijd van 35 jaar, waarna er vaak sprake was van een snelle visusverslechtering, echter met een hoge variabiliteit tussen verschillende patiënten. Een uniek aspect van deze studie is de aandacht voor de individuele ziekte-ervaring van de patiënt. Zo rapporteerden patiënten uitval op het werk, op de gemiddelde leeftijd van 48 jaar – en deze uitval was gerelateerd aan het zicht in 60% van de gevallen. Gezichtsveldvernaauwing werd gerapporteerd als het meest belemmerende symptoom door 70% van de patiënten. Tevens is dit de eerste studie die sclerale ‘pits en tunnels’ op de SD-OCT scan rapporteert bij deze ziekte. **Hoofdstuk 3.2** beschrijft het goede en ongecompliceerde resultaat van netvlieschirurgie aan een “full-thickness” maculagat in choroideremie, met een verbetering in de retinale structuur en visuele functie op microperimetrie.

Hoofdstuk 4 richt de aandacht op *RPGR*-geassocieerde fenotypes. Er lopen meerdere humane gentherapietrialen voor *RPGR*-geassocieerde RP en de eerste klinische resultaten uit fase I en II/III trials laten een gunstig veiligheids- en werkzaamheidsprofiel zien (<https://clinicaltrials.gov/NCT03116113>). Ondanks deze snelle ontwikkelingen is er beperkte kennis beschikbaar over het klinische spectrum en beloop op de lange termijn, prognostische factoren en genotype-fenotype correlaties in *RPGR*-geassocieerde retinale dystrofieën. **Hoofdstuk 4.1** onderzoekt het fenotype en het klinisch beloop in 74 mannen met *RPGR*-geassocieerde retinale dystrofieën, namelijk RP in 70%, kegeldystrofie in 7% en kegel-staafdystrofie in 23%. Deze studie vond een eerdere leeftijd waarop symptomen voor het eerst optraden in RP patiënten dan in patiënten met kegel(-staaf) dystrofie (5 jaar vs. 23 jaar). De hierop volgende visusdaling was echter sneller in patiënten met kegel(-staaf)dystrofie dan in RP, waarbij de kans om blind te zijn op 40-jarige leeftijd 20% bedroeg voor RP-patiënten en 55% voor kegel(-staaf)dystrofie-patiënten.

Mutaties in de ORF15 hotspot van het *RPGR* gen waren geassocieerd met hogere myopie en een snellere visusachteruitgang in vergelijking met *RPGR* mutaties buiten ORF15, zowel in RP als in kegel(-staaf)dystrofie. Daarnaast waren ORF15 mutaties geassocieerd met een snellere gezichtsveldachteruitgang in RP.

Ondanks de X-gebonden overerving van *RPGR*-geassocieerde retinale dystrofieën, zijn er aangedane vrouwelijke patiënten beschreven. Dit zou belangrijke gevolgen kunnen hebben voor de patiëntselectie voor gentherapietrialen. **Hoofdstuk 4.2** beschrijft 125 (heterozygote) draagsters van *RPGR*-mutaties, afkomstig uit families met RP, kegel(-staaf)dystrofie, of beide. Pigmentatieveranderingen van het netvlies en visuele klachten waren aanwezig in respectievelijk 58% en 40% van de draagsters. Complete ziekte-expressie van het RP- of kegel(-staaf)dystrofie-fenotype werd gezien in 23% van de draagsters, hoewel het zich vaak in mildere vorm presenteerde dan in aangedane mannelijke familieleden. Van de draagsters werd 9% blind. Myopie was een veel voorkomende bevinding (73%) en was net als in mannelijke patiënten geassocieerd met een lagere visus. *RPGR* gentherapie trials kunnen de inclusie van dergelijke ernstig aangedane draagsters overwegen, aangezien gentherapie een gunstige uitkomst kan bieden voor deze patiënten, zoals dat ook bij aangedane mannelijke patiënten is beschreven.

De data uit hoofdstuk 4 wijzen erop dat therapeutische interventie middels gentherapie de meeste kans op succes zal hebben in de eerste 4 levensdecennia in *RPGR*-RP en in de eerste 3 tot 4 levensdecennia in *RPGR*-geassocieerde kegel(-staaf)dystrofie.

In **hoofdstuk 5** wordt een retrospectief cohort van 13 patiënten met *LRAT*-geassocieerde retinale dystrofieën gekarakteriseerd, de grootste patiëntenserie tot nu toe, over een lange periode van gemiddeld 25 jaar. Symptomen deden zich voor in het eerste levensdecennium en 54% van de patiënten werd uiteindelijk slechtziend, gemiddeld op 49-jarige leeftijd. Dit is een gunstiger ziektebeloop dan eerdere beschrijvingen uit case reports in de literatuur. In een eerdere klinische trial naar de veiligheid en werkzaamheid van een orale medicatie, werden patiënten met *LRAT*-geassocieerde retinale dystrofieën en patiënten met *RPE65*-geassocieerde retinale dystrofieën gezamenlijk behandeld, aangezien de functies van de eiwitproducten van deze genen nauw met elkaar verbonden zijn in de retinoïd cyclus. Een tweede doel van dit hoofdstuk was daarom om de vergelijkbaarheid tussen *LRAT*-geassocieerde fenotypes en *RPE65*-geassocieerde fenotypes te onderzoeken. Hiervoor gebruikten we onze klinische data over patiënten met *LRAT*-geassocieerde retinale dystrofieën en de beschikbare literatuur over de fenotypes die geassocieerd zijn met mutaties in *LRAT* of *RPE65*. Hoewel er gelijkenissen waren, was er aanzienlijke variabiliteit in de klinische bevindingen in zowel de *LRAT*-geassocieerde en *RPE65*-geassocieerde patiëntengroepen, waardoor een duidelijke vergelijking tussen *RPE65*-geassocieerde en *LRAT*-geassocieerde retinale dystrofieën bemoeilijkt werd.

Hoofdstuk 6 evalueert het klinisch beloop van *RHO*-geassocieerde RP in 100 patiënten uit Nederland en België. Het *RHO* gen is een relatief frequente oorzaak van RP in de autosomaal dominante overervingsvorm. Het fenotype dat wij vonden in deze grote patiëntengroep was relatief gunstig vergeleken met de autosomaal recessieve en X-gebonden retinale dystrofieën die in de eerdere hoofdstukken beschreven werden, met een milde, sectoriële RP in 25% van de patiënten,

en gegeneraliseerde RP in 75% van de patiënten. De mediane leeftijden waarop slechtiendheid en blindheid werden bereikt, waren ook significant later, namelijk respectievelijk 52 en 79 jaar. In sectoriële RP was de visus- en gezichtsveldachteruitgang significant langzamer dan in patiënten met een gegeneraliseerde RP. De dikte van het fotoreceptor-retinale pigmentepitheel-complex was gecorreleerd met de visus, waardoor het een mogelijk een goede surrogaat uitkomstmaat biedt voor toekomstige klinische trials. De resultaten uit dit hoofdstuk wijzen erop dat interventie middels gentherapie lange tijd plaats kan vinden, maar idealiter in de eerste 6 levensdecennia.

