

# Akromatopsija

---

Raguž, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:098372>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-09**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anamarija Raguž**

**Akromatopsija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za Oftalmologiju i optometriju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Igora Petričeka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

# POPIS KRATICA

ERG - elektroretinogram

OCT- optical coherence tomography (optička koherentna tomografija)

VEP - vidni evocirani potencijali

tj.- to jest

$\mu\text{m}$  - mikrometar

mm - milimetar

nm - nanometar

CNTF - ciliary neurotrophic factor (cilijarni neurotropni faktor)

SŽS - središnji živčani sustav

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. ANATOMIJA OKA.....	2
3. EPIDEMIOLOGIJA.....	7
4. GENETIKA .....	8
5. FOTOTRANSDUKCIJA.....	9
6. KLINIČKA PREZENTACIJA .....	10
6.1. Potpuna akromatopsija.....	10
6.2. Nepotpuna akromatopsija .....	11
7. DIJAGNOSTIKA .....	12
7.1. Obiteljska anamneza.....	12
7.2. Klinička evaluacija .....	12
7.3. Ispitivanje vidnog polja .....	13
7.4. Elektrofiziološki testovi .....	13
7.5. Optička koherentna tomografija (OCT).....	14
7.6. Fundus autofluorescenca (FAF) .....	15
8. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	17
8.1. Distrofije čunjića .....	17
8.2. Monokromnost plavih čunjića .....	17
8.3. Sljepoća za crvenu i zelenu boju .....	18
8.4. Alströmov sindrom .....	18
8.5. Cerebralna akromatopsija.....	19
9. TERAPIJA.....	20
9.1. Simptomatsko liječenje.....	20
9.2. Genska terapija .....	21
9.3. Terapija matičnim stanicama.....	23
9.4. Farmakološka terapija.....	24
10. PSIHO SOCIJALNI ASPEKT .....	26
11. ZAKLJUČAK .....	27
12. ZAHVALE.....	28
13. REFERENCE.....	29

14.ŽIVOTOPIS .....	36
--------------------	----

# SAŽETAK

Autor: Anamarija Raguž

Naslov rada: Akromatopsija

Akromatopsija je rijetka autosomno recesivna bolest karakterizirana nedostatkom funkcionalnih čunjića u mrežnici. Incidencija iznosi otprilike 1:40,000 živorođenih. Konsangvinitet roditelja može dovesti do povećane incidencije ove bolesti. Prevalencija akromatopsije je osobito visoka na malom atolu Pingelap u zapadnom Pacifiku gdje otprilike 4-10 % populacije ima ovu bolest, a oko 30 % populacije su nositelji recesivnog gena za akromatopsiju.

Uglavnom se prezentira sljepoćom za boje, fotofobijom, nistagmusom i smanjenom vidnom oštrinom. Znakovi i simptomi variraju ovisno o tome ima li pacijent potpuni ili nepotpuni oblik ove bolesti. Do sada je otkriveno 6 gena koji se dovode u vezu s akromatopsijom, a to su: CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C, PDE6H i ATF6. Svaki od njih kodira ključnu komponentu bitnu za proces fototransdukcije na razini čunjića.

U sklopu dijagnoze na raspolaganju stoje: klinička evaluacija, obiteljska anamneza, elektrofiziološki testovi, OCT, fundus autofluorescenca, test prepoznavanja boja i genetsko testiranje. Trenutno ne postoji lijek za akromatopsiju. Terapija je uglavnom simptomatska te uključuje nošenje zatamnjenih naočala i kontaktnih leća ili onih s ugrađenim filterom za svjetlo, korištenje uređaja koji prepoznaju boje i drugih tehničkih pomagala. Ogromni napori se ulažu u pronalaženje definitivne terapije za akromatopsiju. Budući da je ona autosomno recesivna bolest, jedan od glavnih terapijskih pristupa na kojem se provode brojna istraživanja je genska terapija. Ključne riječi:

akromatopsija, mrežnica, čunjići, genska terapija

# SUMMARY

Author: Anamarija Raguž

Title: Achromatopsia

Achromatopsia is a rare autosomal recessive inherited disorder defined by loss of cone cell function in the retina. It is affecting approximately one in 40,000 live births worldwide. Parental consanguinity may contribute to the increased incidence of this disease. The prevalence of this condition is particularly high on the small atoll of Pingelap in the Western Pacific. Approximately 4-10 % of the population there is affected, with approximately 30% of people being carriers.

It is classically presenting with color blindness, photophobia, nystagmus and decreased visual acuity. Signs and symptoms may vary depending on whether the patient has a complete or incomplete form of the disease. There are 6 genes that have been associated with this disease: CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C, PDE6H and ATF6. All of them encode crucial components of the cone phototransduction cascade.

Diagnostic options include clinical evaluation, family history, electrophysiological tests, optical coherence tomography (OCT), fundus autofluorescence, color vision test and genetic testing. There is currently no cure for achromatopsia, so treatments like wearing filtered glasses and contact lenses, the use of color recognizing devices and other technological aids are usually focused on improving quality of life. Enormous efforts have been made to identify a definitive treatment for this disease. Since achromatopsia is an autosomal recessive disorder, one of the main therapeutic approaches that has been explored is a gene therapy.

Key words: achromatopsia, retina, cones, gene therapy



# 1.UVOD

Primanje informacija iz okoline omogućeno je različitim osjetilima. Najkorištenije osjetilo uz pomoć kojeg čovjek percipira okolinu i stupa s njom u interakciju je vid. Svaki poremećaj koji remeti funkciju vida otežava normalno svakodnevno funkcioniranje pojedinca te utječe i na način funkcioniranja njegove okoline.

Akromatopsija je rijetka dijagnoza poznata i pod nazivom ukupna sljepoća za boje. To je autosomno recesivna nasljedna bolest kod koje postoji disfunkcija svih vrsta čunjića. Pacijenti s potpunom akromatopsiju imaju potpuno nefunkcionalne čunjiće i njihov vid ovisi isključivo o funkciji štapića. Pacijenti s nepotpunim oblikom akromatopsije imaju određenu rezidualnu aktivnost čunjića.

Iako je incidencija ove bolesti mala, ona predstavlja veliki teret za pojedinca koji se s njom nosi. Za sada postoje mogućnosti različitih oblika simptomatske terapije koja bar dijelom može olakšati poteškoće s kojima se pacijenti susreću. Međutim, potreba za otkrivanjem definitivne terapije za akromatopsiju i dalje postoji. Puno truda je uloženo u istraživanje i proučavanje genske terapije koja predstavlja nadu za uspjeh u liječenju ove bolesti.

## 2. ANATOMIJA OKA

Orbita je parna koštana konusna šupljina u lubanji čiji sadržaj čine očna jabučica (bulbus oculi), masno tkivo, ekstraokularni mišići, krvne žile i živci, moždane ovojnice i suzna žlijezda. Orbitni zidovi su relativno tanke porozne stijenke građene od sedam različitih kostiju glave: maksilarna, lakrimalna, etmoidna, sfenoidna, frontalna, palatinalna i zigomatična (60). Očna jabučica je od masnog tkiva odvojena vezivnom čahuricom (vagina bulbi).

Očne jabučice su zaštićene vjeđama koje svojim pokretom pomažu vlaženju površine očne jabučice kao i zaštititi od traume. Očni raspork (rima palpebrarum) je omeđen gornjom vjeđom (palpebra superior) i donjom vjeđom (palpebra inferior). Vjeđe se sastoje od dva sloja. U unutarnjem, tj. spojničnom-tarzalnom, nalaze se Meibomove tarzalne žlijezde (glandulae tarsales) čiji masni sekret oblikuje prednji sloj suznog filma i premazuje rub vjeđe na čijem se slobodnom rubu otvaraju. Vjeđne zdjelice (tarsus superior, tarsus inferior) su građene od kolagena i daju vjeđama čvrstoću.

Vanjski sloj je kožno-mišićni. Glatki mišići mm. tarsales superior i inferior hvataju se na tarsus i reguliraju veličinu očnog rasporka, a inervira ih simpatikus. M. orbicularis oculi je zatvarač vjeđa, a inerviran je od strane n. facialis. Podizanje gornje vjeđe postiže se djelovanjem m. levator palpebrae superioris kojeg inervira n. oculomotorius (43). Glatka i sjajna sluznica koja povezuje stražnju površinu vjeđa i očnu jabučicu je očna spojnica. Prema tome se dijeli na vjeđnu spojnicu (tunica conjunctiva palpebrarum) i spojnicu očne

jabučice (tunjica conjunctiva alba), a između njih se nalazi forniks (fornix conjunctivae). Spojnica očne jabučice je pomična do 3mm od ruba rožnice (60, 43).

Suzni uređaj oka se sastoji od sekretornog i ekskretornog dijela. Sekretorni dio se sastoji od suzne žlijezde (glandula lacrimalis) koja je smještena u vanjskom gornjem orbitnom kvadrantu i 12-ak izvodnih kanalića koji izlučuju suze u konjunktivu forniksa i održavaju vlažnost prednje strane očne jabučice. Tetiva m. levator palpebrae superioris dijeli suznu žlijezdu na 2 dijela: pars orbitalis i pars palpebralis. Sekrecija suzne žlijezde je refleksna, a može biti izazvana hladnoćom, toplinom, mehanički ili svjetlošću.

Ekskretorni dio suznog aparata čine suzne točkice (puncta lacrimalia) koje su smještene na medijalnim rubovima gornje i donje vjeđe. Iz njih polaze gornji i donji suzni kanalići (canaliculi lacrimales) koji se spajaju u zajednički suzni kanal koji potom ulazi u suznu vrećicu (saccus lacrimalis). Iz suzne vrećice polazi nazolakrimalni kanal (ductus nasolacrimalis) koji se otvara u donji nosni hodnik (60, 43)

Očni prostor je podijeljen na tri dijela: 1. prednja očnu sobicu koja je omeđena rožnicom, šarenicom i lećom, 2. stražnja očnu sobicu tj. prostor između leće i šarenice i 3. unutrašnjost oka koju ispunjava staklovina (vitreum). Bjeloočnica (sclera) je debela vezivna čahura sastavljena od više kolagenih, a manje elastičnih vlakana. Ona zajedno s rožnicom čini vanjsku očnu ovojnici. Rožnica (cornea) je prednji prozirni dio vanjske ovojnice koja je nepravilno okrugla i lagano spljoštena u okomitom meridijanu, tako da oblikom podsjeća na globus. Zakrivljenost unutarne i vanjske plohe rožnice je različita

tj. unutarnja je zakrivljena po manjem, a vanjska po većem polumjeru te zbog toga njena debljina u središtu iznosi 550  $\mu\text{m}$ , a na vanjskom rubu uz bjeloočnicu preko 650  $\mu\text{m}$ . Ona nema krvnih žila, a ima nemijelinizirana živčana vlakna. Vaskularna ili srednja očna ovojnica (uvea) sastoji se od šarenice (iris), zrakastog tijela (corpus ciliare) i žilnice (choroidea). Šarenica je prednji dio uveje koja započinje na cilijarnom tijelu i seže do ruba pupile. Sastoji se od 4 sloja: 1. endotel prednje očne sobice, 2. stroma šarenice koja čini glavnu masu i sastoji se od fibroblasta i pigmentnih stanica, 3. mišićni sloj sastavljen od radijalnih vlakana zjeničnog dilatatora kojeg inervira simpatikus i cirkularnih vlakana zjeničnog sfinktera kojeg inervira parasimpatikus i 4. pigmentni sloj sastavljen od epitelnih stanica koje sadrže veliku količinu pigmenta. . Na nastavke cilijarnog tijela, putem zonula Zinni pričvršćena je leća. Cilijarno tijelo je dio akomodacijskog sustava oka. Prilikom kontrakcije cilijarnog mišića (m.ciliaris) dolazi do zaobljivanja leće i prilagodbe gledanja na blizinu. Žilnica čini najveći dio srednje očne ovojnice . Sastoji se od 4 sloja: 1. lamina suprachoridea građena od elastičnih vlakana i pigmentnih stanica, 2. lamina vasculosa koja je sastavljena od ogranaka kratkih i dugih cilijarnih arterija i venskih ogranaka uloženi u vezivno tkivo (vrtložne vene čine glavnu masu ovoga sloja), 3. lamina choriocapilaris koji je najgušći u području žute pjege i prehranjuje pigmentni sloj i sloj fotoreceptora mrežnice, 4. lamina basalis je tanka glatka membrana koja daje podlogu za mrežnicu. Vanjska strana žilnice je neravna zbog brazdi krvnih žila i živaca, a s unutarnje strane je glatka zbog bliskog kontakta s mrežnicom. U stražnjem dijelu ima otvor za prolaz vidnog živca, a sprijeda nije jasno odijeljena od cilijarnog tijela (60, 43).

Leća je dio akomodacijskog i dioptrijskog dijela oka smještena u fossa hyaloidea. Zbog svog oblika i prozirnosti ona lomi zrake svjetla i na taj način sudjeluje u oblikovanju slike na mrežnici oka. U njoj nema ni krvnih žila ni živčanih niti. Na njoj možemo razlikovati ekvator, prednji i stražnji pol, a obavija ju lećna kapsula koja je sprijeda deblja nego na stražnjem dijelu. Staklasto tijelo (corpus vitreum) je prozirna želatinozna masa koja ispunjava tri četvrtine volumena oka. 98% ju čini voda, a 2 % kolagen i hijaluronska kiselina. Također nema ni krvnih žila ni živčanih niti. (60, 43)

Unutarnju očnu ovojnicu čini mrežnica koja se sastoji od vidnog dijela (pars optica retinae), cilijarnog dijela (pars ciliaris retinae) i šareničnog dijela (pars iridica retinae). Ona ima 10 slojeva, a oni su redom iznutra prema van: unutarnja granična membrana, sloj živčanih niti (aksoni trećeg neurona), sloj ganglijskih stanica, unutarnji mrežasti sloj, unutarnji zrnati sloj, vanjski mrežasti sloj, vanjski zrnati sloj (stanične jezgre štapića i čunjića, prvi neuron), vanjska granična membrana, sloj štapića i čunjića i mrežnični pigmentni epitel. Mrežnicu od žilnice odjeljuje Bruhova membrana. Čunjići i štapići su fotoreceptori koji su zadušeni za fototransdukciju. U mrežnici jednog oka ima 6.5 milijuna čunjića i 120 milijuna štapića, a oni imaju različite funkcije. Čunjići su specijalizirani za gledanje po danu, omogućuju veću oštrinu vida i omogućuju razlikovanje boja. Oni su koncentrirani u mjestu najoštrijeg vida, tj. u makuli (fovea centralis). Postoje tri vrste čunjića, a svaka vrsta sadrži drugačiji opsin tj. fotopigment od kojih svaki maksimalno apsorbira svjetlo na različitim valnim duljinama. Čovjek koji nema čunjiće ne razlikuje boje, ali i ima bitno smanjenu oštrinu vida. Štapići su specijalizirani za gledanje po noći ili u sumrak, omogućuju slabu vidnu oštrinu jer ih

nema u foveji centralis. Oni čine akromatski sustav koji posjeduje jednu vrstu vidnog pigmenta (43).

### 3.EPIDEMIOLOGIJA

Akromatopsija je nasljedna bolest mrežnice koja je rijetka u općoj populaciji.

Prevalencija ove bolesti iznosi otprilike 1:40,000, iako može varirati od 1:20,000 do 1:50,000. Budući da se akromatopsija nasljeđuje autosomno recesivno, konsangvinitet roditelja može utjecati na učestaliju pojavnost akromatopsije (41,42).

Na malom mikronezijskom atolu Pingelap ovaj se poremećaj čunjića pojavljuje znatno češće. Prema popularnoj knjizi neurologa Olivera Sacksa 'The Island of the Colorblind', 4-10% populacije ovog otoka ima akromatopsiju, a 30 % osoba su nositelji mutiranog gena za akromatopsiju. Smatra se da je uzrok velike frekvencije bolesti populacijska selekcija ('population bottleneck') nakon tajfuna koji je pogodio to područje 1780. godine. Od tadašnjih tisuću stanovnika preživjelo je njih 20, uključujući i poglavicu koji je bio heterozigot za akromatopsiju. Kao dodatni razlozi navodi se kulturno-geografska izolacija ovog stanovništva (44,45).

## 4.GENETIKA

Za sada je poznato šest gena čije mutacije mogu dovesti do nastanka akromatopsije. To su CNGA3 i CNGB3 koji kodiraju alfa i beta podjedinicu kationskih kanala ovisnih o cikličkim nukleotidima (7,8), zatim GNAT2 koji kodira katalitičku alfa podjedinicu G proteina transducina (9) te PDE6C i PDE6H koji kodiraju katalitičku alfa i inhibitorsku gama podjedinicu fosfodiesteraze specifične za čunjiće (10, 11). Normalni kanali ovisni o cikličkim nukleotidima u čunjićima su tetrameri koji se sastoje od dvije alfa i dvije beta podjedinice. 40-50 % osoba s akromatopsijom ima mutaciju gena CNGB3 te se ona najčešće pojavljuje u Europi i SAD-u. 25 % pogođenih pojedinaca ima mutaciju gena CNGA3. Ova mutacija je najčešća na Bliskom Istoku i u Kini i tamo čini do 60 % svih slučajeva. Nadalje, mutacija GNAT2 i PDE6C gena pojavljuje se kod manje od 2% pacijenata, a mutacija PDE6H gena kod otprilike 0.3 % pacijenata (1-4, 47). Nedavno je otkriven i ATF6 kao šesti gen koji je povezan s akromatopsijom. On kodira transmembranski transkripcijski faktor ATF6 koji je eksprimiran u svim stanicama te ima ulogu u homeostazi endoplazmatskog retikuluma (12). Ne zna se zašto bi mutacija ovog gena dovela do disfunkcije čunjića, pretpostavlja se povezanost s oštećenjem endoplazmatskog retikuluma tijekom razvoja mrežnice (13). Ova mutacija pojavljuje se kod 1-2 % ljudi s akromatopsijom (12). Do sada je otkriveno preko 100 mutacija CNGA3 i preko 50 CNGB3 koje dovode do nastanka akromatopsije. Najčešće mutacije CNGB3 koje dovode do akromatopsije su nonsense, pomak okvira čitanja i splice-site. Najčešća je delecija para c.1148delC koja dovodi do pomaka okvira čitanja. Ona je pronađena u gotovo 70 % slučajeva akromatopsije koje su uzrokovane mutacijom CNGB3 (48). S druge strane, većina mutacija CNGA3 su missense mutacije gdje na kraju postoji proteinski produkt ali je on strukturno abnormalan (49).



## 5.FOTOTRANSDUKCIJA

Fotoreceptori tj. čunjići i štapići su građeni od vanjskog odsječka, unutarnjeg odsječka, tankog drška koji povezuje unutarnji i vanjski odsječak i sinaptičkog završetka. Vanjski odsječak je dio fotoreceptora specijaliziran za proces fototransdukcije. Fototransdukcija ima 3 stadija. Svjetlosni fotoni prvo aktiviraju fotopigment. Aktivirane stanice fotopigmenta prolaze izmjenu energije na alfa podjedinici transducinskog proteina GNAT2. Aktivirani transducin se veže na PDE6C protein i inhibitoru gama podjedinicu PDE6H čime je aktivirana cGMP –fosfodiesteraza koja smanjuje koncentraciju cGMP-a u citosolu. Zbog toga dolazi do aktiviranja alfa i beta podjedinica CNG ionskih kanala, CNGA3 i CNGB3, i zatvaranja cGMP kanala. Natrijevi ioni prestanu utjecati u vanjski odsječak fotoreceptora što dovodi do hiperpolarizacije membrane fotoreceptora koja naknadno modulira otpuštanje glutamata. U mraku, CNG kanali su otvoreni zbog visoke unutarstanične koncentracije cGMP-a (5, 6, 46).

## 6. KLINIČKA PREZENTACIJA

Akromatopsija je bolest koja je i fenotipski i genotipski vrlo heterogena te pogođeni pojedinci pokazuju velike razlike u težini simptoma (14). Osobe s akromatopsijom imaju fotofobiju koja se prezentira parcijalnim zatvaranjem kapaka i brzim treptanjem prilikom iznenadnog izlaganja svjetlu ili izlaganja svjetlu visokog intenziteta. Zatim mogu imati pendularni nistagmus visoke frekvencije i niske amplitude koji može biti prisutan od rođenja ili ranog djetinjstva, smanjenu vidnu oštrinu te oštećen ili u potpunosti nepostojeći vid za boje. Uz to, mogu postojati i centralni skotomi i ekscentrična fiksacija (15). Što se tiče refraktivnih grešaka, pacijenti s akromatopsijom često imaju hipermetropiju, a puno rjeđe miopiju. Vidna oštrina je uglavnom stabilna u vremenu zbog čega se ovo stanje naziva neprogresivnim, ali nistagmus i fotofobija se mogu popraviti tijekom vremena i postati manje uočljivi. S obzirom na težinu disfunkcije čunjića i posljedično težinu simptoma, akromatopsija se može podijeliti na potpunu i nepotpunu akromatopsiju (51).

### 6.1. Potpuna akromatopsija

Potpuna akromatopsija je poznata i pod nazivom tipična akromatopsija ili monokromatizam štapića. Ovaj oblik postoji puno češće od nepotpune akromatopsije. Pojedinci s potpunom akromatopsijom nemaju nikakvu ili imaju malu funkciju čunjića.

Od rođenja ili ranog djetinjstva imaju fotofobiju, pendularni nistagmus, jako slabu vidnu oštrinu i totalnu odsutnost vida za boje (18). Specifičan klinički znak kod kompletne akromatopsije je paradoksalna konstrikcija zjenica. Ta se pojava zove 'Flynnov fenomen' u kojem dolazi do konstrikcije zjenice nakon prelaska u mračnu prostoriju nakon što je osoba dvije do tri minute bila izložena svjetlu (17).

## **6.2.Nepotpuna akromatopsija**

Nepotpuna akromatopsija poznata je i pod nazivom atipična akromatopsija. Pacijenti s nepotpunom akromatopsijom imaju rezidualnu aktivnost čunjića te zbog toga pokazuju fenotip s lakšim simptomima. Vidna oštrina može biti nešto bolja nego kod pacijenata s potpunom akromatopsijom te imaju rezidualnu kolornu diskriminaciju. U ovom obliku bolesti mogu, ali ne moraju postojati nistagmus i fotofobija, a kada su prisutni, ovi simptomi su puno blaži nego kod potpune akromatopsije (16).

# **7.DIJAGNOSTIKA**

## **7.1.Obiteljska anamneza**

Obiteljska anamneza može biti od pomoći prilikom postavljanja dijagnoze po nasljednom modelu. Jako korisna mogu biti obiteljska stabla (51).

## **7.2.Klinička evaluacija**

### **7.2.1.Ispitivanje vidne oštrine**

Kod ovih pacijenata postoji paradoksalno stanje. Na suncu su praktički slijepi, a po noći imaju uredan vid jer imaju normalnu funkciju štapića. Vidna oštrina u zatamnjenom prostoru iznosi do 0.2, a na svjetlu manje od 0.1. Vidna oštrina ostaje stabilna tijekom vremena, obično nema poboljšanja ni pogoršanja (20).

### **7.2.2.Ispitivanje kolornog vida**

Za ispitivanje kolornog vida mogu se koristiti Ishiharine tablice. Nekada ispitivanje kolornog vida kod ovih pacijenata može biti nepouzdana jer oni mogu početi razlikovati boje bazirano na razlikama u svjetlini (koristeći funkciju svojih neoštećenih štapića) ili naučiti asocijacije objekt-boja (36).

### **7.2.3.Pregled oftalmoskopom**

Ne postoje tipični pokazatelji za akromatopsiju koji se mogu uočiti na pregledu očne pozadine oftalmoskopom. Međutim, ponekada se mogu pojaviti suženje krvnih žila, istočkavanje retinalnog pigmentnog epitela i promjena fovealnog refleksa (18).

### **7.3.Ispitivanje vidnog polja**

Ispitivanje vidnog polja uglavnom ukazuje na relativni centralni skotom, ali mogu postojati poteškoće u izvođenju ovog testa zbog nistagmusa i nemogućnosti fiksacije pogleda (18).

### **7.4.Elektrofiziološki testovi**

Najčešći elektrofiziološki testovi koji se koriste u dijagnostici akromatopsije su vidni evocirani potencijali (VEP) i elektroretinogram (ERG). On može biti elektroretinogram punog polja ili multifokalni.

#### **7.4.1.Vidni evocirani potencijali (VEP)**

U ovoj pretrazi se snima okcipitalni val koji evaluira integritet vizualnog puta, to jest uglavnom funkciju vidnog živca. Disfunkcija vidnog živca dovodi do latencije vala P100. Nalaz kod akromatopsije je tipičan za slab vid, no u načelu je nespecifičan. Klinička važnost VEP-a leži u isključivanju drugih patologija.

### **7.4.2. Elektoretinogram (ERG)**

Ova pretraga ispituje i evaluira cijelu mrežnicu. Na njoj se kod pacijenata s akromatopsijom može vidjeti uredan odgovor štapića. Maksimalni odgovor je patološki snižen, ali je očuvan. Odgovor čunjića je ugašen i na 30 Hz Flicker-

### **7.4.3. Multifokalni elektoretinogram**

Ova pretraga simultano snima signale s različitih lokacija mrežnice i tako omogućuje detekciju malih zona retinalne disfunkcije. Može pomoći u detektiranju lokaliziranih abnormalnosti u makularnoj, paramakularnoj ili perifernoj retini. Smatra se da postoji temelj za dijagnozu akromatopsije ako ne postoji odgovor na stimulus od 30 ili 15 Hz. Međutim, ukoliko pacijent ima izražen nistagmus, ova pretraga se u načelu ne može snimiti. Isto tako, uz pomoć nje ne može se uočiti razlika između potpune i nepotpune akromatopsije (6).

## **7.5. Optička koherentna tomografija (OCT)**

OCT je odlična tehnika za slikanje i proučavanje različitih struktura u oku. 2014. g. Greenberg i suradnici su prema OCT slikama predložili sustav klasifikacije bolesti u različite faze progresije koje mogu imati i terapijske implikacije. Ovaj sustav uključuje pet stadija: 1) vanjska retinalna struktura je intaktna, ali postoji poravnanje i mali diskontinuitet unutarnje elipsoidne linije 2) unutarnji segment elipsoidne linije je prekinut

3) nedostatak fotoreceptora u foveji, retinalni pigmentni epitel je netaknut 4) retinalni pigmentni epitel je djelomično disruptiran 5) retinalni pigmentni epitel je u potpunosti disruptiran i vanjski zrnati sloj je izgubljen (23). Sundaram i suradnici su također proučavali fovealnu strukturu uz pomoć OCT-a kod pacijenata s akromatopsijom i opisali 5 kategorija: 1) kontinuirani unutarnji elipsoidni loj, 2) disrupcije elipsoidnog sloja, 3) nedostatak elipsoidnog sloja, 4) pojava hiporefleksijske zone i 5) vanjska retinalna atrofija uključujući i gubitak pigmentnog epitela. Nije uočena razlika u godinama, vidnoj oštini i kontrastnoj osjetljivosti između pacijenata u pojedinim kategorijama (14). Sundaram i suradnici su također proučavali postoji li kod ovih pacijenata fovealna hipoplazija koja je definirana jednim ili više unutarnjih retinalnih slojeva u centralnoj foveji. 52.5 % pacijenata je na makularnom OCT-u pokazivalo znakove fovealne hipoplazije. Nije bilo uočljive razlike u dobi, kontrastnoj osjetljivosti i fiksacijskoj stabilnosti kod ovih pacijenata, ali je uočeno da pacijenti s fovealnom hipoplazijom imaju iznenađujuće bolju vidnu oštrinu (14).

## **7.6.Fundus autofluorescenca (FAF)**

Fundus autofluorescenca je metoda slikovne dijagnostike koja se koristi za prikaz retinskog pigmentnog epitela. Za autofluorescencu odgovorna je akumulacija granula lipofuscina u stanicama retinskog pigmentnog epitela koja se povećava starenjem ili u nekim patološkim stanjima. Lipofuscin pokazuje autofluorescencu kada je obasjan vidljivim svjetlom kratke do srednje valne duljine. To svojstvo lipofuscina se koristi prilikom korištenja tehnike fundus autofluorescence. Fahim i suradnici su opisali fundus

autofluorescencu kod pacijenata s akromatopsijom. Kod mlađih pacijenata uočena je fovealna hiperautofluorescenca. Kod starijih pacijenata se vidi središnja fovealna hipofluorescenca s diskretnim rubovima i različitim stupnjevima okolne hiperfluorescence (38).



## **8. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

### **8.1. Distrofije čunjića**

Za razliku od akromatopsije, ove bolesti se nasljeđuju autosomno dominantno ili X vezano. U bolestima distrofije čunjića, čunjići su prisutni i funkcionalni pri rođenju . Nakon nekog vremena, pacijenti razvijaju simptome poput akromatopsije uključujući fotofobiju i smanjenu vidnu oštrinu. Vrijeme nastanka simptoma može biti rano u djetinjstvu, što može imitirati akromatopsiju i otežavati dijagnozu. Osobito može biti teško uočiti razliku između nepotpune akromatopsije i ranog nastupa distrofije čunjića. Progresivan oblik bolesti kao i nenormalnosti štapića može pomoći razlikovati distrofiju čunjića od akromatopsije (39).

### **8.2. Monokromnost plavih čunjića**

Drugi naziv za ovu bolest je X- vezana nepotpuna akromatopsija. To je X-vezana bolest kod koje postoji nedostatak crvenih i zelenih čunjića. Za razliku od pacijenata s akromatopsijom kojima nedostaju funkcionalne sve vrste čunjića, ovim pacijentima nedostaju čunjići osjetljivi na boje dugih i srednje dugih valnih duljina. Oni imaju očuvane čunjiće koji su osjetljivi na svjetlost kratkih valnih duljina. Klinička prezentacija ovih pacijenata je dosta slična kao kod pacijenata s akromatopsijom i uključuje poremećaj raspoznavanja boja, nistagmus, ekscentričnu fiksaciju i fotofobiju. Nalaz ERG-a kod ovih pacijenata pokazuje prisutnost odgovora čunjića na plavo svjetlo. U

diferencijalnoj dijagnostici mogu poslužiti Bersonove pločice. One na sebi imaju različitim stupnjevima plavo/ljubičasto obojene strelice. Pacijenti s X vezanom akromatopsijom mogu uočiti ove strelice, dok pacijenti s autosomno vezanom akromatopsijom to ne mogu (52).

### **8.3.Sljepoća za crvenu i zelenu boju**

Sljepoća za crvenu i zelenu boju, uključujući varijacije kao što su protanopija, deuteranopija, protanomaliya i deuteranomaliya su najčešći oblici sljepoće za boje koje pogađaju približno 8 % muškaraca. To su sve X-vezane mutacije. One pogađaju čunjiće osjetljive na svjetlost dugih i srednje dugih valnih duljina što rezultira različitim poremećajima percepcije zelene i crvene boje (39).

### **8.4.Alströmov sindrom**

Alströmov sindrom je autosomno recesivna bolest. Pacijenti se prezentiraju s nistagmusom i fotofobijom. Osim toga mogu biti pretili, imati premećaj sluha, intoleranciju glukoze i dilatativnu kardiomiopatiju. Oni imaju distrofiju i čunjića i štapića. Na ERG-u se vidi manjak odgovora i jedne i druge vrste fotoreceptora, a poneki odgovor štapića može biti očuvan tijekom djetinjstva (53).

## **8.5. Cerebralna akromatopsija**

Cerebralna akromatopsija je stečena bolest. Nakon ozljede mozga, uglavnom u području ventralnog okcipitalnog korteksa ili cerebralne infekcije i upale, pacijent može izgubiti kolorni vid. Dob nastanka i povijest bolesti pomažu diferencirati ovu bolest od akromatopsije. Dodatno, ovi pacijenti uvijek imaju i druge pridružene neurološke simptome (40).

# 9. TERAPIJA

## 9.1. Simptomatsko liječenje

Trenutno ne postoji lijek za ovu rijetku autosomno recesivnu bolest. Ono što se trenutno može pružiti ovim pacijentima je genetsko savjetovanje i simptomatska terapija koja je uglavnom usmjerena na poboljšanje kvalitete života. Što se tiče vidne oštrine, potrebno im je osigurati optička pomagala uz koju će ove osobe imati optimalan vid. Za djecu se preporuča regularni oftalmološki pregled svakih 6-12 mjeseci kako bi se odredila prikladna dioptrija. Za odrasle je dovoljan oftalmološki pregled svake 2-3 godine (58). Fotofobija može biti jaka čak i u uvjetima slabog osvjetljenja. Zbog toga se pacijentima preporučuje izbjegavanje svjetla te korištenje zatamnjenih naočala i kontaktnih leća. Indicirane su i naočale za pojačavanje kontrasta (tzv. kantfilteri). Njihovim korištenjem subjektivno se popravlja vidna oštrina (58). Popravlja se i fotofobija jer one obično propuštaju svjetlost valne duljine između 400 i 480 nm (36), a i izbjegava se oštećenje mrežnice uzrokovano svjetlošću(16).

U svrhu što lakšeg i jednostavnijeg uključivanja ovih pacijenata u svakodnevicu, prvenstveno im treba ponuditi posebno mjesto sjedenja u školi i društvenim događajima kako bi što bolje mogli vidjeti. Zatim, djeci je potrebno osigurati školski materijal s uvećanim slovima i likovima, kao i povećala za čitanje. Postoje razna moderna tehnička pomagala koja mogu olakšati svakodnevni život pacijenata koji se bore s ovom bolešću.

Uređaj poput 'eyeborga' omogućuju pacijentima percipiranje boje putem zvuka. Ovaj uređaj, kojeg je 2004. prvi koristio Neil Harbisson, osjeća boju ispred sebe i konvertira ju u zvučne valove koji se dalje prenose koštanom kondukcijom. Nakon raznih nadogradnji, ovaj uređaj ima mogućnost konverzije ne samo boje nego i njene zasićenosti. Osim 'eyeborga', izumljen je i uređaj 'Colorino'. On funkcionira na način da izgovara boju objekta na koji je postavljena njegova sonda (29).

## 9.2. Genska terapija

Akromatopsija ima nekoliko karakteristika koje pokazuju da je pogodna za gensku terapiju kod ljudi. Prvo, poboljšanje funkcije čunjića bi omogućilo jasan, brz i mjerljiv rezultat. Zatim, proces degeneracije čunjića kod akromatopsije je jako spor tako da postoji širok vremenski raspon u kojem je preživjele čunjiće moguće spasiti (20). Postoje brojna istraživanja koja govore o tome kada je najbolje primijeniti gensku terapiju tj. koji pacijenti će od nje imati najviše koristi. Neki podaci govore da je u mlađem periodu života bolja očuvanost čunjića i bolji vidni plasticitet. Npr. Thiadens i suradnici su 2010. pokazali progresivni gubitak čunjića i fovealnu hipoplaziju s godinama, zaključujući da je rana intervencija genskom terapijom potrebna (26). Međutim, 2014. Sundaram i suradnici su pregledali 40 pacijenata s akromatopsijom i uočili da mrežnična struktura i funkcija ne variraju s godinama. Prema tome, prihvatljivost i potencijalna korist genske terapije može se određivati prema strukturi mrežnice, a ne nužno prema godinama (14).

Cilj genske terapije je zapravo dostaviti zdrave kopije mutiranog gena do čunjića pogođenih mutacijom. Ono što je potaknulo ova istraživanja je dostupnost životinjskih modela kao i rekombinantnih adenovirusnih vektora za unos gena. Za sada su pokazani obećavajući rezultati genske terapije na životinjskim modelima za mutacije CNGA3, CNGB3 i GNAT2 (20).

Genska terapija na nokaut miševima s CNGA3 mutacijom je pokazala uspostavu funkcije čunjića koji nisu bili funkcionalni od rođenja. Kod tretiranih miševa pokazala se aktivacija čunjića i prijenos signala na bipolarne stanice. Isto tako, uočena je aktivnost ganglijskih stanica potaknuta aktivacijom čunjića što upućuje na to da se signali iz vanjskog dijela mrežnice šalju u mozak. Ovakav efekt je trajao 8 mjeseci nakon genske terapije (25). Naknadni podaci o efikasnosti i trajnosti ove terapije na istim modelima pokazuju terapijski efekt kod miševa starih 2 tjedna, ali i onih starih 3 mjeseca (59).

Uspješan rezultat je postignut i kod miševa s prirođenom CNGA3 mutacijom. Nakon genske terapije došlo je do oporavka funkcije čunjića što se vidjelo na ERG-u, poboljšanoj vidnoj oštrini i kontrastnoj osjetljivosti. Ovakav efekt je trajao najmanje 5 mjeseci nakon injekcije (28). Obećavajući rezultati su postignuti i kod Awassi ovce s CNGA3 mutacijom gdje je genska terapija dovela do poboljšavanja rezultata ERG-a i boljeg dnevnog vida. Efekt je trajao do 3 godine nakon terapije. Uspjeh na ovom modelu je značajan jer se dogodio na velikoj životinji koja je imala najčešći oblik mutacije CNGA3 gena, a to je missense mutacija (21).

Genska terapija koja koristi adenovirus kao vektor je korištena i kod istraživanja genske terapije životinjskih modela s CNGB3 mutacijom. Terapija je rezultirala dugotrajnim poboljšanjem retinalne funkcije. Amplitude odgovora čunjića na ERG-u su iznosile 90 % amplitude kod miševa bez mutacije te je značajno poboljšana vidna oštrina. Iako je terapija provedena i na modelima starijim od 6 mjeseci, obnova normalne vidne funkcije je bila moguća samo kod životinja starih 2-4 tjedna (27). Komaromy i suradnici su pokazali poboljšanje funkcije čunjića i dnevnog vida na pasjim modelima s CNGB3 mutacijom. Efekt terapije je trajao najmanje 33 mjeseca te je uočena manja uspješnost kod starijih modela (24).

Obećavajući rezultati genske terapije su uočeni i kod životinjskih modela s GNAT2 mutacijom gdje je došlo do poboljšanja odgovora čunjića na ERG-u. Efekt je trajao najmanje 7 mjeseci (22).

### **9.3. Terapija matičnim stanicama**

Ove stanice mogu biti retinalne progenitorne stanice uzete iz embrija ili inducirane pluripotentne matične stanice. U istraživanju na životinjama, uočeno je da transplahirane stanice koje se diferenciraju u fotoreceptore, zauzimaju točnu lokalizaciju u oku i formiraju spojeve s bipolarnim stanicama (34). Ova vrsta terapije pokazala je potencijal

za spašavanje mrežnične funkcije kojeg je potrebno dodatno i detaljnije istražiti u budućim kliničkim studijama (31).

## 9.4. Farmakološka terapija

Budući da je za svaku vrstu mutacije u sklopu genske terapije potreban drugi virusni vektor, raste zanimanje za razvoj i drugih vrsta terapije. Sve više se istražuju neuroprotektivni faktori, faktori rasta i antiapoptotski faktori. Ovakav oblik terapije ne može vratiti funkciju čunjića nakon što je ona već ugašena. Oni bi mogli biti korisni ako inicijalno postoji rezidualna funkcija čunjića (32). Istraživanja djelovanja farmakološke terapije su rađena s cilijarnim neurotrofnim faktorom (CNTF). CNTF pomaže i potiče ispravnu funkciju i preživljavanje živčanih stanica. U jednoj studiji uočeno je poboljšanje funkcije čunjića kod miševa s mutiranim CNGB3 genom nakon injekcije CNTF-a (54). Komaromy i suradnici su nakon uspješno provedene genske terapije na miševima s CNGB3 mutacijom za akromatopsiju, proveli kombiniranu gensku i farmakološku terapiju CNTF-om. CNTF radi prolaznu dediferencijaciju fotoreceptora što ih čini morfološki nezrelima. To je u konačnici pomoglo u obnavljanju funkcije i povećalo uspješnost genske terapije i kod pasa starih 14-42 mjeseca (55).

U 2012. g. započeto je testiranje učinkovitosti i sigurnosti intraokularnog implantata koji otpušta CNTF kod 5 pacijenata s akromatopsijom. Implantat je ugrađen u jedno oko svakog pacijenta. Studija je završena nakon trogodišnjeg praćenja svakog od pacijenata koji je primio terapiju (56). Subjektivno, neki pacijenti navode smanjenu osjetljivost na



svjetlo i smanjenu averziju prema jarkom svjetlu. Objektivno nisu uočena mjerljiva poboljšanja funkcije čunjića tj. nije došlo do poboljšanja vidne oštine, rezultata ERG-a i testa diskriminacije boja (57).

## 10. PSIHOSOCIJALNI ASPEKT

Usprkos korištenju najbolje dostupne opreme i pružanju najboljih specijalističkih usluga, svakodnevni zadatci poput vožnje automobila i odlaska u školu predstavljaju velike izazove za ove pacijente što se odražava na njihov socijalni, osobni i profesionalni život (19). Neki pacijenti s akromatopsijom uz pomoć optičkih pomagala mogu voziti automobil. Naravno, trebaju imati zadovoljavajuću vidnu oštrinu. Tijekom vožnje mogu imati poteškoće pri uočavanju svjetla kočenja i crvenog svjetla na semaforima. Problem može stvarati i odsjaj koji može dovesti do fotofobije (30).

Poteškoće s kojima se susreću djeca s akromatopsijom u školi mogu ozbiljno smanjiti njihovo samopouzdanje i dovesti do frustracije i ljutnje (33). Osim u školi, poremećaj prepoznavanja boja može dovesti do poteškoća prilikom igranja i hranjenja djece te čak dovesti do ugroze osobne sigurnosti. Neugodna iskustva mogu dovesti do društvene izolacije ili odbijanja odlaska u školu. Na kraju, traume iz djetinjstva zbog poremećaja vida mogu narušiti samopouzdanje i integraciju u društvo u starijoj dobi (35).

# 11.ZAKLJUČAK

Akromatopsija je rijetka autosomno recesivna bolest koja ograničava pacijente od rođenja/ranog djetinjstva i uzrokuje svakodnevne poteškoće. Do sada je definirano 6 gena čije se mutacije dovode u vezu s akromatopsijom: CNGB3, CNGA3, GNAT2, PDE6C, PDE6H i ATF6.

Simptomi koji se mogu pojaviti su smanjena vidna oštrina, fotofobija, nistagmus visoke frekvencije i niske amplitude, poremećaj raspoznavanja boja i centralni skotom.

Terapija za akromatopsiju je i dalje suboptimalna i postoji potreba za definiranjem definitivne terapije. Za sada na raspolaganju stoje brojna pomagala i pomoć specijalista koji mogu samo ublažiti postojeće simptome. Velike nade i brojna istraživanja ulažu se u gensku terapiju. Ona bi mogla poboljšati funkciju čunjića kod osoba s akromatopsijom i na taj način posljedično poboljšati vidnu oštrinu i percepciju boja. Neka istraživanja sugeriraju da je gensku terapiju potrebno primijeniti u što ranijoj dobi, dok drugi autori navode da pacijente pogodne za gensku terapiju treba odrediti nakon uvida u stanje mrežnice uz pomoć slikovne i funkcionalne dijagnostike. Osim genske terapije, istražuje se i farmakološka terapija i terapija matičnim stanicama.

## 12. ZAHVALE

Zahvaljujem doc.dr.sc. Igoru Petričeku na uloženom vremenu i stručnim savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji koja je tijekom cijelog školovanja bila uz mene. Posebno želim zahvaliti roditeljima te bratu Jurici i sestri Petri bez čije pomoći i potpore danas sigurno ne bih bila tu gdje jesam.

Hvala Andreju na bezuvjetnoj podršci.

Hvala svim prijateljima koji su ovaj period života učinili lakšim i zabavnijim.

## 13. REFERENCE

1. Nentwich MM, Rudolph G. Hereditary retinal eye diseases in childhood and youth affecting the central retina. *Oman J Ophthalmol* 2013; 6 (Suppl 1): S18–S25.
2. Chang B, Grau T, Dangel S, et al. A homologous genetic basis of the murine *cpfl1* mutant and human achromatopsia linked to mutations in the *PDE6C* gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:19581–19586.
3. Kohl S, Varsanyi B, Antunes GA, et al. *CNGB3* mutations account for 50% of all cases with autosomal recessive achromatopsia. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:302–308.
4. Wissinger B, Gamer D, Jägle H, et al. *CNGA3* mutations in hereditary cone photoreceptor disorders. *Am J Hum Genet* 2001; 69:722–737
5. Lamb TD, Pugh EN. Phototransduction, dark adaptation, and rhodopsin regeneration the proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5137–5152.
6. Genead MA, Fishman GA, Rha J, et al. Photoreceptor structure and function in patients with congenital achromatopsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:7298–7308.
7. Kohl S, Marx T, Giddings I, Jägle H, Jacobson SG, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E, Sharpe LT, Wissinger B. Total colourblindness is caused by mutations in the gene encoding the alpha-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated cation channel. *Nat Genet.* 1998;19(3):257–59.
8. Kohl S, Baumann B, Broghammer M, Jägle H, Sieving P, Kellner U, Spegal R, Anastasi M, Zrenner E, Sharpe LT, et al. Mutations in the *CNGB3* gene encoding the beta-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated channel are responsible for achromatopsia (ACHM3) linked to chromosome 8q21. *Hum Mol Genet.* 2000;9 (14):2107–16.

9. Aligianis IA, Forshew T, Johnson S, Michaelides M, Johnson CA, Trembath RC, Hunt DM, Moore AT, Maher ER. Mapping of a novel locus for achromatopsia (ACHM4) to 1p and identification of a germline mutation in the alpha subunit of cone transducin (GNAT2). *J Med Genet.* 2002;39(9):656–60.
10. Thiadens AA, den Hollander AI, Roosing S, Nabuurs SB, ZekveldVroon RC, Collin RW, De Baere E, Koenekoop RK, van Schooneveld MJ, Strom TM, et al. Homozygosity mapping reveals PDE6C mutations in patients with early-onset cone photoreceptor disorders. *Am J Hum Genet.* 2009;85(2):240–47.
11. Kohl S, Coppieters F, Meire F, Schaich S, Roosing S, Brennenstuhl C, Bolz S, van Genderen MM, Riemsdag FC; European Retinal Disease Consortium, et al. A nonsense mutation in PDE6H causes autosomal-recessive incomplete achromatopsia. *Am J Hum Genet.* 2012;91(3):527–32.
12. Kohl S, Zobor D, Chiang WC, Weisschuh N, Staller J, Gonzalez Menendez I, Chang S, Beck SC, Garcia Garrido M, Sothilingam V, et al. Mutations in the unfolded protein response regulator ATF6 cause the cone dysfunction disorder achromatopsia. *Nat Genet.* 2015;47(7):757–65.
13. Chiang WC, Chan P, Wissinger B, Vincent A, Skorczyk-Werner A, Krawczyński MR, Kaufman RJ, Tsang SH, Héon E, Kohl S, et al. Achromatopsia mutations target sequential steps of ATF6 activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(2):400–05.
14. Sundaram, V, Wilde C, Aboshiha J, Cowing J, Han C, Langlo CS, Chana R, Davidson AE, Sergouniotis PI, Bainbridge JW, et al. Retinal structure and function in achromatopsia: implications for gene therapy. *Ophthalmology.* 2014;121(1):234–45.
15. Bowling B. *Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach.* 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2016. 928–50
16. Aboshiha, J, Dubis AM, Carroll J, Hardcastle AJ, Michaelides M. The cone dysfunction syndromes. *Br J Ophthalmol.* 2016;100 (1):115–21.

17. Ben Simon GJ, Abraham FA, Melamed S. Pingelapese achromatopsia: correlation between paradoxical pupillary response and clinical features. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(2):223–25
18. Remmer MH, Rastogi N, Ranka MP, Ceisler EJ. Achromatopsia: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26:333-340.
19. Aboshiha, J. Kumaran N, Kalitzeos A, Hogg C, Rubin G, Michaelides M. A quantitative and qualitative exploration of photoaversion in achromatopsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3537–46.
20. Hirji N, Aboshiha J, Georgiou M, Bainbridge J, Michaelides M. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Ophthalmic Genet*. 2018 Apr;39(2):149-157. doi: 10.1080/13816810.2017.1418389. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29303385.
21. Gootwine E, Abu-Siam M, Obolensky A, Rosov A, Honig H, Nitzan T, Shirak A, Ezra-Elia R, Yamin E, Banin E, et al. Gene augmentation therapy for a missense substitution in the cGMPbinding domain of ovine CNGA3 gene restores vision in dayblind sheep. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(3):1577–84
22. Alexander JJ, Umino Y, Everhart D, Chang B, Min SH, Li Q, Timmers AM, Hawes NL, Pang JJ, Barlow RB, et al. Restoration of cone vision in a mouse model of achromatopsia. *Nat Med*. 2007;13(6):685–87.
23. Greenberg JP, Sherman J, Zweifel SA, Chen RW, Duncker T, Kohl S, Baumann B, Wissinger B, Yannuzzi LA, Tsang SH: Spectral domain optical coherence tomography staging and autofluorescence imaging in achromatopsia. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 437–445.
24. Komaromy AM, Alexander JJ, Rowlan JS, Garcia MM, Chiodo VA, Kaya A, Tanaka JC, Acland GM, Hauswirth WW, Aguirre GD: Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia. *Hum Mol Genet* 2010; 19:2581–2593.
25. Michalakis S, Muhlfriedel R, Tanimoto N, Krishnamoorthy V, Koch S, Fischer MD, Becirovic E, Bai L, Huber G, Beck SC, Fahl E, Buning H, Paquet-Durand F,

- Zong X, Gollisch T, Biel M, Seeliger MW: Restoration of cone vision in the CNGA3  $-/-$  mouse model of congenital complete lack of cone photoreceptor function. *Mol Ther* 2010;18:2057–2063.
26. Thiadens AA, Somervuo V, van den Born LI, et al. Progressive loss of cones in achromatopsia: an imaging study using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:5952–5957.
27. Carvalho LS, Xu J, Pearson RA, Smith AJ, Bainbridge JW, Morris LM, Fliesler SJ, Ding XQ, Ali RR: Long-term and age-dependent restoration of visual function in a mouse model of CNGB3-associated achromatopsia following gene therapy. *Hum Mol Genet* 2011;20:3161–3175.
28. Pang JJ, Deng WT, Dai X, Lei B, Everhart D, Umino Y, Li J, Zhang K, Mao S, Boye SL, Liu L, Chiodo VA, Liu X, Shi W, Tao Y, Chang B, Hauswirth WW: AAV-mediated cone rescue in a naturally occurring mouse model of CNGA3-achromatopsia. *PLoS One* 2012; 7:e35250.
29. Ronchi AM. *eCulture: cultural content in the digital age*. Berlin, New York: Springer; 2008
30. Driving Issues. *Achromatopsia.Info – Low Vision Ctrs of Indiana Doctors*; c2013-2014. [Online]. <http://www.achromatopsia.info/driving-issues/>. [Accessed 29 May 2005]
31. Roosing S, Thiadens AA, Hoyng CB, Klaver CC, den Hollander AI, Cremers FP. Causes and consequences of inherited cone disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2014;42:1-26.
32. Petersen-Jones SM. Viral vectors for targeting the canine retina: a review. *Vet Ophthalmol*. 2012;15(suppl 2):29-34.
33. Bailey J. *Color Blindness: Psychological Effects*; 2013. Available at [www.sites.psu.edu/jessikabailey/.../Psychological-Research-Paper\\_Color-Blindness\\_Bailey-J](http://www.sites.psu.edu/jessikabailey/.../Psychological-Research-Paper_Color-Blindness_Bailey-J) (accessed on 12 Sep 2017).



34. Gonzalez-Cordero A, West EL, Pearson RA, et al. Photoreceptor precursors derived from three-dimensional embryonic stem cell cultures integrate and mature within adult degenerate retina. *Nat Biotechnol.* 2013;31:741-747.
35. Analyzing the traumatic impact of childhood visual impairment. *J Am Psychoanal Assoc* 2003;51:913-39.
36. Kohl S, Jäggle H, Wissinger B: Achromatopsia; in Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K (eds): *GeneReviews* ® . <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1418/>. Seattle, University of Washington, 1993–2014.
37. Yang P, Michaels KV, Courtney RJ, et al. Retinal morphology of patients with achromatopsia during early childhood: implications for gene therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:823-831.
38. Fahim AT, Khan NW, Zahid S, et al. Diagnostic fundus autofluorescence patterns in achromatopsia. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:1211-1219
39. Holopigian K, Greenstein VC, Seiple W, et al. Rod and cone photoreceptor function in patients with cone dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:275–281.
40. Bouvier SE, Engel SA. Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cerebral Cortex* 2006; 16:183–191.
41. Francois J (1961) *Heredity in ophthalmology*. Mosby, St.Louis, p 198
42. Jager W (1972) Genetics of congenital colour deficiencies. In:Autrum VH, Jung R, Loewenstein D (eds) *Handbook of sensory physiology*. Springer, Heidelberg, pp 625–669
43. Kahle W, Frotscher M, Vinter I, *Priručni anatomski atlas: Treći svezak Živčani sustav i osjetila*, 10. izdanje. Zagreb; Medicinska naklada; 2011
44. Brody JA, Hussels I, Brink E, Torres J (1970) Hereditary blindness among Pingelapese people of Eastern Caroline islands. *Lancet* 1:1253–1257

45. Carr RE, Morton NE, Siegel IM (1971) Achromatopsia in Pingelap islanders: study of a genetic isolate. *Am J Ophthalmol* 72:746–756
46. Muller F, Kaupp UB: Signal transduktion in Sehzellen, *Naturwissenschaften* 1998; 85: 49-61
47. Michalakis S, Schön C, Becirovic E, Biel M. et al. Gene therapy for achromatopsia. *J Gene Med.* 2017;19(3).
48. Wiszniewski W, Lewis RA, Lupski JR. Achromatopsia: the CNGB3 p.T383fsX mutation results from a founder effect and is responsible for the visual phenotype in the original report of uniparental disomy 14. *Hum Genet.* 2007;121(3–4):433–39
49. Reuter P, Koeppen K, Ladewig T, Kohl S, Baumann B, Wissinger B, Achromatopsia Clinical Study Group. Mutations in CNGA3 impair trafficking or function of cone cyclic nucleotide-gated channels, resulting in achromatopsia. *Hum Mutat.* 2008;29 (10):1228–36.
50. Whatham AR, Nguyen V, Zhu Y, Hennessy M, Kalloniatis M. The value of clinical electrophysiology in the assessment of the eye and visual system in the era of advanced imaging. *Clin Exp* 92 Copyright © SLACK Incorporated Optom. 2014;97:99-115.
51. Pascual-Camps I, Barranco-Gonzalez H, Aviñó-Martínez J, Silva E, Harto-Castaño M. Diagnosis and Treatment Options for Achromatopsia: A Review of the Literature. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2018 Mar 1;55(2):85-92. doi: 10.3928/01913913-20171117-01. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29257187.
52. Nathans J, Maumenee IH, Zrenner E, et al. Genetic heterogeneity among blue-cone monochromats. *Am J Hum Genet* 1993; 53:987–1000.
53. Michaud JL, Heon E, Guibert F, et al. Natural history of Alstrom syndrome in early childhood: onset with dilated cardiomyopathy. *J Pediatr* 1996; 128:225–229.

54. Marangoni D, Vijayasarathy C, Bush RA, Wei LL, Wen R, Sieving PA. Intravitreal ciliary neurotrophic factor transiently improves cone-mediated function in a CNGB3<sup>-/-</sup> mouse model of achromatopsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6810-6822.
55. Komaromy AM, Rowlan JS, Corr AT, Reinstein SL, Boye SL, Cooper AE, Gonzalez A, Levy B, Wen R, Hauswirth WW, Beltran WA, Aguirre GD: Transient photoreceptor deconstruction by CNTF enhances rAAV-mediated cone functional rescue in late stage CNGB3<sup>-</sup> achromatopsia. *Mol Ther* 2013; 21: 1131– 1141.
56. Sieving PA. A Phase I/II Study of the NT-501 Intraocular Implant Releasing Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) in Participants With CNGB3 Achromatopsia. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01648452?term=achromatopsia&rank=1> NLM Identifier: NCT01648452. [Accessed 03 March 2014]
57. Zein WM, Jeffrey BG, Wiley HE, et al. CNGB3-achromatopsia clinical trial with CNTF: diminished rod pathway responses with no evidence of improvement in cone function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:6301-6308
58. Schornack MM, Brown WL, Siemsen DW. The use of tinted contact lenses in the management of achromatopsia. *Optometry* 2007; 78:17–22
59. Mühlfriedel R, Tanimoto N, Schön C, Sothilingam V, Garcia Garrido M, Beck SC, Huber G, Biel M, Seeliger MW, Michalakis S. AAV-mediated gene supplementation therapy in achromatopsia type 2: preclinical data on therapeutic time window and longterm effects. *Front Neurosci*. 2017;11:292.
60. Cerovski B, Kutija MB, Jukić T, Juratovac Z, Juri Mandić J, Kalauz M i sur., ur. *Oftalmologija i optometrija*, Zagreb: Stega tisak; 2015.

# 14.ŽIVOTOPIS

## Osobni podaci:

Ime i prezime: Anamarija Raguž

Datum i mjesto rođenja: 01.11.1996., Dubrovnik, Hrvatska

e-mail: [raguzanamarija@gmail.com](mailto:raguzanamarija@gmail.com)

## Obrazovanje:

Odrasla sam u Neumu gdje sam od 2003. do 2011. godine pohađala Osnovnu školu kardinala Stepinca. 2011. godine sam upisala prirodoslovno-matematičku gimnaziju Metković koju sam 2015. godine završila odličnim uspjehom. 2015. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu kojeg sam završila 2021. godine.