

КОНГЕНИТАЛНА АМАВРОЗА НА ЛЕБЕР НАЙ-ТЕЖКАТА НАСЛЕДСТВЕНА РЕТИНАЛНА ДИСТРОФИЯ

НАСЛЕДСТВЕНИТЕ РЕТИНАЛНИ ДИСТРОФИИ са клинично и генетично хетерогенна група заболявания, срещащи се с честота 1/2 000-1/3 000 души. Някои от тях се проявяват при раждането или скоро след това, докато други се изявяват клинично по-късно – най-често в юношеска или ранна зряла възраст. Вродената амавроза на Лебер заема особено място в групата на наследствените дистрофии на ретината. Макар и рядко заболяване, с честота от 2-3/100 000 новородени, то се явява една от най-честите причини за слепота в ранна детска възраст и най-честата причина за наследствено обусловена детска слепота. Характеризира се с тежко, генерализирано засягане на ретината още от раждането, което има прогресивен характер и води до необратима загуба на зрителна функция. До този момент са описани 25 гена, чиито мутации са отговорни за развитието на конгенитална амавроза на Лебер. Най-често в общата популация се описват мутациите на 5 гена, като особен клиничен интерес в последните години се проявява към тези, засягащи RPE65 гена. Биалелните нарушения на този ген водят до развитието както на проявяващите се в ранна детска възраст амавроза на Лебер и тежка дистрофия на ретината с ранно начало, така и на клинично по-късно изявяващия се пигментен ретинит – заболявания, водещи до тежко зрително увреждане до средата на 30^{-те} години на пациента, прогресиращо до пълна слепота. Причината за този интерес се обяснява с факта, че този генетичен дефект подлежи на първата одобрена (FDA, EMA) генна терапия с медикамента Luxturna (voretigene neparvovec).



д-р НеВяна
Велева, гм, доц.
д-р Александър
Оскар, гм

Очна клиника, УМБАЛ
„Александровска“, Ка-
тедра по офталмоло-
гия, МУ-София

Ключови думи:

наследствени
ретинални
дистрофии,
конгенитална
амавроза на Лебер,
слепота, генна
терапия

Наследствените ретинални дистрофии (НРД) са голяма група, клинично и генетично хетерогенни заболявания^[1,2]. Наблюдават се с честота 1/2000-1/3000 души, като се явяват една от най-честите причини за слепота, засягаща повече от 2 млн. човека по света. Познати са над 20 различни нозологични единици, като до този момент са описани 271 гена, чиито мутации водят до развитието на НРД^[3]. Интерес представлява фактът, че едно и също заболяване

може да бъде предизвикано от увреждането на различни гени, както и че мутациите на един и същи ген могат да доведат до развитието на различни дистрофии^[1,2,4]. Ето защо, дори и в случаите на установен генетичен дефект, клиничната диагноза има водещо значение. Заболяванията се характеризират и с голяма клинична вариабилност не само при различните пациенти, но дори и в рамките на едно и също семейство, резултат от различната пенетрантност и експресивност на генните мутации.

Унаследяването най-често е моногенно – АД, АР или Х-свързано, като има описани случаи на митохондриално или бигенно предаване.

Наследствените ретинални дистрофии могат да бъдат класифицирани на различен принцип – възраст на поява, степен на прогресия, първично засегнатите клетки на ретината, изолирано очно протичане или синдромна асоциация^[1-6]. Част от НРД са проявяват още при раждането или скоро след това, докато други се изявяват клинично по-късно

– най-често в юношеска или ранна зряла възраст. В случаите, когато се проявяват в ранна детска възраст, те се характеризират с тежко засягане на зрителните функции, като нарушенията могат да бъдат стационарни или да прогресират до слепота още през първото десетилетие от живота на детето. По-късно проявяващите се ретинални дистрофии винаги имат прогресивен характер, като колкото по-късно се изявят първите клинични симптоми, толкова по-дълго пациентите запазват „полезно“ зрение. Във всички случаи обаче тези заболявания водят до инвалидизация на пациентите, нарушаваща значително качеството им на живот – социална, професионална и икономическа реализация. В зависимост от това кои клетки на ретината се засягат предилекционно, симптомите при ретиналните дистрофии варират. При увреждането областта на макулата (конусчетата на ретината) първите оплаквания на пациентите са свързани с намаляване на зрителната острота, цветоусещането и фотофобия – макулни дистрофии (болест на Stargardt, дистрофия на Best), кон и кон-род дистрофии, дисхроматопсия, ахроматопсия. При поразяването на периферията (увреждане на пръчиците на ретината) първите нарушения са свързани със затруднения и „слепота“ на тъмно, стесняване на зрителното поле – пигментен ретинит, конгенитална стационарна нощна слепота. При голяма част от НРД с прогресиране на заболяването се наблюдава дегенерация и на двата вида фоторецептори, а при конгениталната амавроза на Лебер генерализираното увреждане на ретината е налице още при изявата на болестта при или скоро след раждането.

Конгениталната амавроза на Лебер заема особено място в групата на наследствените ретинални дистрофии. Макар и рядко заболяване, с честота 1/33000-1/50000 новородени, тя се явява една от най-честите причини за слепота в ранна детска възраст (20%) и най-честата причина за наследствено обусловена детска слепота^[7,8]. Съставлява около 5% от всички случаи на наследствени ретинални дистрофии и се явява втората най-честа НРД след пигментния ретинит. Заболяването е описано за първи път през 1869 г. от немския офталмолог *Theodor Leber* при деца с тежко зрително увреждане, наблюдаващо се преди 1-годишна възраст с нистагъм, мудни зенични реакции, очно гъно със или без патологични промени и аутозомно-рецесивен начин на унаследяване^[8,9]. По-късно, през 1954 г. *Franceschetti* и *Dieterlé* описват тежките промени в електроретинограмата (ЕРГ), наблюдаващи се при пациенти с амавроза на Лебер – находка, която става задължителна за диагнозата на заболяването от този момент нататък^[9]. След това, други автори описват два типа на заболяването – изолирана и синдромна конгенитална амавроза на Лебер, при която освен засягане на очите се наблюдават и други системни увреждания^[9]. През 1916 г. *T. Leber* съобщава, че заболяването може да се развие и в по-късна възраст, около 4-5 год., като в този случай липсват нистагма и мудните зенични реакции от раждането^[8,9]. При тези пациенти може да се наблюдава за по-дълъг период остатъчна зрителна функция, като много тежко зрително увреждане или слепота се развива до към 30-годишна възраст. В тези случаи се говори за пигментен ретинит с ранно начало или ювенилен пигмен-



Фигура 1:
Дете със симптом на *Franceschetti*
(окуло-дигитален симптом)

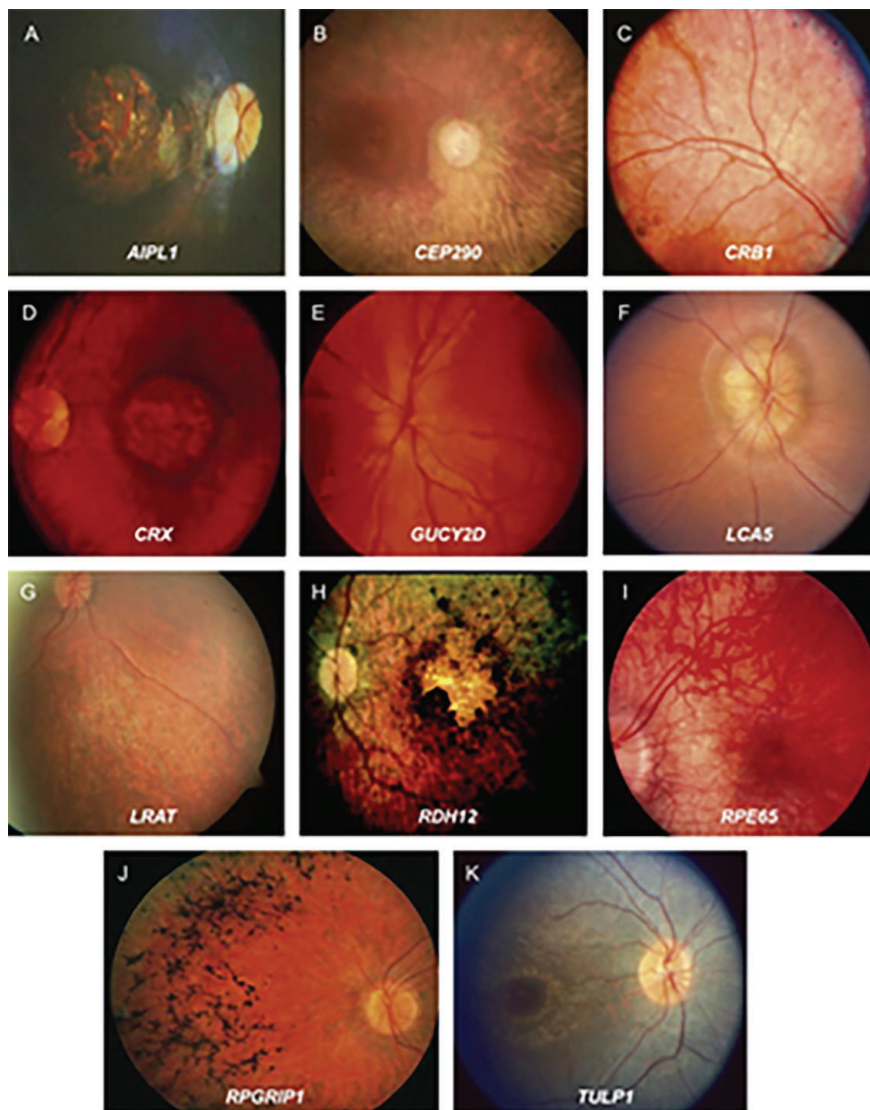
тен ретинит или тежка ретинална дистрофия с ранно начало, или вродена амавроза на Лебер с късно начало. В английската литература този вариант е познат с термина *Early Onset Severe Retinal Dystrophy (EOSRD)* или *Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy (SECORD)*.

До този момент са описани 25 гена, чиито мутации водят до развитието на конгенитална амавроза на Лебер^[10], като най-често се наблюдават увреждания в *CEP290*, *GUCY2D*, *CRB1*, *RDH12* и *RPE65* гените^[8]. По правило, заболяването се унаследява по АР-механизъм, макар че са описани случаи и на АД-унаследяване^[8,10]. Тези гени кодират протеини, намиращи се във фоторецепторите и пигментния епител на ретината, които се увреждат в резултат на генния дефект.

Конгениталната амавроза на Лебер се характеризира с тежко, генерализирано засягане на ретината още от раждането или първите месеци от живота на детето, което има

Фигура 2:

Патологични промени в ретината при пациенти с конгенитална амавроза на Лебер^[14]



прогресивен характер и води до необратима загуба на зрителната функция – слепота^[8,9,11-14]. Първото, което прави впечатление на родителите и наблюдаващия педиатър, е наличието на нистагъм, „блуждаещи“ очни движения или липсата на фиксиране и следене на предмети. Зрителната острота при децата варира значително в зависимост от генетичния дефект, от който зависи и скоростта на прогресия на зрителното увреждане и достигането до слепота в ранна детска възраст. Окуло-дигиталният симп-

том на Franceschetti (Фиг. 1), описан за първи път при деца с амаврозата на Лебер, е също ранен клиничен белег, както са и амавротичните зенични реакции. Силно влошаващата се зрителна функция на тъмно също прави впечатление още от ранните етапи на болестта.

В повечето случаи при първоначалното изследване на очното дъно не се установяват патологични промени в ретината. С времето, в хода на прогресията на заболяването се наблюдават различни патологични промени, които варират значително

при различните генетични дефекти, като никоя от тях не е патогномична за болестта – пигментни струпвания, белезникави отложения в периферията, стесняване на кръвоносните съдове, бледавост на папилата на зрителния нерв, дистрофични промени в макулата, псевдоколобома на макулата (Фиг. 2). Загължително е провеждането на електрофизиологично изследване, като при вродената амавроза на Лебер електроретинограма е или напълно „угаснала“ или силно понижена поради генерализираното засягане на ретината. ОСТ-промените при болестта са също много разнообразни, като на базата на тях през 2016 г. Jacobson и сътр. разработват класификационна система на болестта, която значително подпомага таргетното генетично изследване^[15]. Като съпътстваща очна патология могат да се наблюдават силно изразен светлобоязън (фотофобия), високостепенна хиперметропия, кератоконус, страбизъм, катаракта, които допълнително влошават зрителната функция^[7,16,17]. Съобщава се и за по-честа асоциация на болестта със забавено нервно-психическо развитие на децата, като не е напълно сигурно дали самият зрителен дефицит не е предразполагащият фактор за това^[9].

Конгенитална амавроза на Лебер наподобяващи ретинопатии се наблюдават при редица синдромни заболявания като синдром на Joubert, синдром на Senior-Løken, синдром на Mainzer-Saldino и други, като тук генетичните дефекти са различни от тези, наблюдавани при класически описаната болест^[17].

До началото на 2018 г. лечение за нито една от наследствените ретинални дистрофии не е налице, не-

RPE65 - IRDs*:

Бреме през целия живот за пациентите
и обгрижващите лица, ако не се
диагностицира и не се лекува¹⁻³

50%

от пациентите
имат нощна
слепота^{4,†}

60%

от пациентите имат
тежко увреждане на
зрението още от
ранно детство⁵



НИКТАЛОПИЯ^{1,4,†}

Нощна слепота, поведение, търсещо светлина, неспособност да се вижда при слаба осветеност. Ранното начало се наблюдава при деца на възраст под 1 година.



ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАМА С ПОНИЖЕНА АКТИВНОСТ/ БЕЗ АКТИВНОСТ^{4,6}



НИСТАГЪМ^{4,7}

(Неконтролирани/повтарящи се движения на очите)
Ранно начало при деца на възраст под 1 година.



ВЛОШЕНО ЦВЕТНО ЗРЕНИЕ⁴



ПРОДЪЛЖИТЕЛНА АДАПТАЦИЯ НА ТЪМНО⁴



НАМАЛЕНИ ЗРИТЕЛНИ ПОЛЕТА^{4,8}



ПОНИЖЕНА ЗРИТЕЛНА ОСТРОТА^{4,7,8}

Малки деца: < 20/200[†] Възрастни/юноши: ≥ 20/200

Ранното откриване може да намали значително влиянието на RPE65-IRD върху живота на пациентите и техните семейства⁸

*Вродена дистрофия на ретината, свързана с RPE65 мутация. [†]Нощната слепота (никталопия; невъзможност индивидът да вижда при слаба осветеност) е отличителен симптом на, но не само RPE65-IRD. [†]B по-леките случаи децата често имат почти нормална зрителна острота. [†]Насочете или изследвайте пациентите си за клинична и генетична диагноза на пръчиците, например Леберова вродена амавроза (LCA), тежка дистрофия на ретината с ранно начало (EOSRD) или ретинитис пигментоза (RP) с никталопия; или никталопия (която може да се появи с пръчици и симптоми на IRD на пръчиците и колбичките).

Източници: 1. Russell et al. The Lancet. 2017; 390(10097): 849-860. 2. Hamblion E, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52(11): 7981-7986. 3. Liebermann L, et al. AAPOS. 2017; 21(3): 183-e1. 4. Chung D, et al. Am J Ophthalmol. 2019; 199: 58-70. 5. LUXTURNA BLA Clinical Review Memorandum. Yao-Yao Zhu. US Food and Drug administration. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM592766.pdf>. Достъпна на 20 юли 2021 г. 6. Thompson D, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41(13): 4293-4299. 7. Chacon-Camacho OF and Zenteno JC. WJCC. 2015; 3(2): 112-124. 8. Cideciyan AV. Prog Retin Eye Res. 2010; 29(5): 398-427.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване.

Luxturna 5 x 10¹² векторни геноми/ml концентрат и разтворител за инжекционен разтвор. Състав: Всеки ml от концентрата съдържа 5 x 10¹² векторни геноми (вз). Всеки еднодозов флакон Luxturna от 2 ml съдържа 0,5 ml концентрат, който може да бъде изтеглен и изисква разреждане 1:10 преди приложение. След разреждане всяка доза Luxturna съдържа 1,5 x 10¹¹ вз в обем за приложение 0,3 ml. **Показания:** Luxturna е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти със загуба на зрението поради вродена дистрофия на ретината, причинена от доказани билелни мутации в RPE65, и имат достатъчно жизнеспособни ретинални клетки.

Дозировка и начин на приложение: Субретинално приложение. Пациентите ще получат единична доза 1,5 x 10¹¹ вз вретигенепарвовек във всяко око. Всяка доза ще бъде приложена в субретиналното пространство в общ обем 0,3 ml. Отделните процедури на приложение във всяко око се провеждат в различни дни с кратък интервал помежду им, но не по-кратък от 6 дни. Преди започването на имуномодулираща терапия и преди приложението на Luxturna пациентът трябва да бъде прегледан за наличие на симптоми на активна инфекция от всякакво естество и при наличие на инфекция началото на лечението трябва да се отложи, докато пациентът се възстанови. Препоръчва се започване на имуномодулираща терапия 3 дни преди приложението на Luxturna в първото око, с перорални кортикостероиди по описаната схема. Започването на имуномодулираща терапия за второто око трябва да следва същата схема и да замести финалния етап от имуномодулиращата терапия на първото око. **Специални послужки:** Безопасността и ефикасността на вретигенепарвовек при пациенти в старческа възраст, при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане и при деца на възраст до 4 години, не са установени. Не се изисква коригиране на дозата. **Противопоказания:** Очна инфекция или инфекция в окологлобалната област. Активно вътречно възпаление. **Предупреждения/Предпазни мерки:** Винаги трябва да се използват подходящи асептични техники при приготвянето и приложението на Luxturna. Пациентите трябва да съобщават за всякакви симптоми, предположително свързани с инфекция на ретината без да се бавят. Вътречно налягане трябва да се измери преди и след приложението на лекарствения продукт и съответно да се лекува. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват да пътуват по въздух или на голяма височина, докато въздушното мехурче, което се е образувало в резултат на приложението на Luxturna, не излезе напълно от окото, което трябва да се потвърди при офталмологичен преглед. През седмиците след лечение могат да възникнат временни зрителни нарушения като замъглено зрение и фотобоя. Пациентите трябва да се свържат с медицински специалист, ако зрителните нарушения продължават. Пациентите трябва да избягват да плуват поради повишения риск за възникване на инфекция в окото и трябва да избягват интензивна физическа активност поради повишения риск за нараняване на окото за минимум една до две седмици, съгласно препоръките на медицинския специалист. **Разпространение:** Пациентите/полагашите грижи за пациентите трябва да бъдат инструктирани да работят внимателно с отпадъчните материали, получени от превръзките, съзидите и секретата от носа, което може да включва да съхраняват отпадъчните материали в запечатани торбички преди да ги изхвърлят. Тези предпазни мерки трябва да се следват в продължение на 14 дни след приложението на вретигенепарвовек. Препоръчително е да носят ръкавици, особено ако полагашите грижи за пациентите са бременни, кърмят или са с имуно дефицит. Пациентите, лекувани с Luxturna, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация. **Имуногенност:** За да се намали възможността за възникване на имуногенност, пациентите трябва да получават системни кортикостероиди преди и след субретиналната инжекция на вретигенепарвовек във всяко око. **Бременност/Кърмене:** Камо предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на вретигенепарвовек по време на бременност. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с вретигенепарвовек, камо се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената. **Нежелани лекарствени реакции:** Свързани с вретигенепарвовек: Чести: отлаганя в ретината Свързани с процедурата на приложение: Много чести: хиперемия на конюнктивата, катаракта, повишено вътречно налягане. Чести: тревобол, замаяност, разкъсване на ретината, роговичен делен, макулна дупка, възпаление на окото, раздразнение на окото, болка в окото, макулонатия, хориодален кръвоизлив, конюнктивална киста, заболявания на окото, подуване на окото, усещане за чуждо тяло в окото, дегенерация на макулата, ендотелит, отлепване на ретината, нарушения на ретината, кръвоизлив в ретината, гадене, повръщане, болка в горната част на корема, болка в устните, обрив, подуване на лицето, инверсия на Т-вълната в електрокардиограмата, усложнения при ендотрахеална интубация, дехидратация на рани. С неизвестна честота: помътнявания (опачетания) в стъкловидното тяло. **Забележка:** Лекарството се отпуска по ограничено лекарско предписание. Преди предписване, моля запознайте се с пълният текст на кратката характеристика на продукта (КХГ, ЕМА 16.12.2020).

Притежател на разрешението за употреба: Novartis Europharm Limited, Vsta Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ирландия.

зависимо от многобройните клинични проучвания, които се провеждат по цял свят. През декември 2017 г. FDA, а по-късно, през ноември 2018 г., и ЕМА одобриха първата генна терапия с медукаментта voretigene паравоес (Luxturna®) за лечение на пациенти с RPE65 биалелно-асоциирани наследствени ретинални дистрофии – конгенитална амавроза на Лебер, тежка дистрофия на ретината с ранно начало и пигментен ретинит^[18,19]. RPE65 генът е отговорен за продукцията на RPE65 ензима в пигментния епител на ретината – протеин с ключова роля в зрителния цикъл. В резултат на мутации на гена и липсата на RPE65 протеина се наблюдава дегенерация на фоторецепторите на ретината (пръчици и конусчета). Този процес обаче е бавен, което позволява при замяната на увредения ген с функциониращ да бъде възстановен нормалният процес на образуване на RPE65 ензима в пигментния епител на ретината и съответно нормалното функциониране на фоторецепторите^[20,21].

Лекарството voretigene паравоес представлява адено-асоцииран вирусен вектор, който съдържа нормални копия на RPE65 гена. Luxturna® се инжектира в окото (субретинално), като в клетките се достига нормален RPE65 ген, стимулиращ ги да произвеждат липсващия им ензим. Това води до подобряване на ретиналната функция и забавяне прогресията на заболяването както при деца, така и при възрастни^[22]. Задължително условие за провеждане на терапията, освен генетично доказаната биалелна RPE65 мутация, е частично запазената зрителна функция – наличие на остатъчно функциониращи ретинални клетки^[19]. Терапията включва инжектиране на препаратта еднократно за всяко едно око с

интервал от 6 дни между двете очи, като отчетливо подобрение на зрителните функции се наблюдава още на 30^{та} ден^[22].

Заклучение

С въвеждането в клиничната практика на първата одобрена генна терапия за наследствени дистрофии на ретината и наблюдаваният зрителен резултат не само при пациентите, включени в клиничното проучване, но и след него, надеждата, че нелечимите до този момент наследствени ретинални заболявания ще могат да бъдат контролирани в бъдеще, когато и други, проучвани в момента, генни терапии бъдат реализирани в клиничната практика. А такива не липсват за редица заболявания. ■

Книгопис:

- Chen, T.C., Huang, D.S., Lin, C.W. et al. Genetic characteristics and epidemiology of inherited retinal degeneration in Taiwan. *Exp Gerontol. Med.* 2021; 6; 16. <https://doi.org/10.1038/s41525-021-0108-1>.
- Thurstonsson DA, Stefanadatos V, Eyringsson T, Theodorsson S, Jonsson JJ. Molecular genetics of inherited retinal degenerations in Icelandic patients. *Clin Genet.* 2021;100(2):156-167. doi:10.1111/cge.13967.
- Retinal Information Network <https://sph.uth.edu/retinal/home.htm>, 2020.
- Ormers FFM, Boon CJF, Bujakowska K, Zeitz C. Special issue introduction: Inherited Retinal Disease: Novel Candidate Genes, Genotype-Phenotype Correlations, and Inheritance Models. *Genes (Basel)*. 2018;9(4):215. doi:10.3390/genes9040215.
- Trzaskowska AM, Kocyla-Karczmarewicz B, Rafalska A, et al. Non-syndromic inherited retinal diseases in Poland: Genes, mutations, and phenotypes. *Mol Vis.* 2021;27:457-465.
- Sahel JA, Marazova K, Audo I. Clinical characteristics and current therapies for inherited retinal degenerations. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;5(2):a017111. doi:10.1101/cshperspect.a017111.
- Weleber RG, Francis PJ, Trzapiek KM, Beattie C. Leber Congenital Amaurosis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1298/>. Accessed May 7, 2017.
- Kumar N, Moore AT, Weleber RG, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *British Journal Ophthalmology* 2017;101:1147-1154.
- Gregory-Evans K, Pennesi M, Weleber R. Retinitis Pigmentosa and Allied Disorders in Retina. (Fifth Edition), 2013.
- Skorczyk-Werner A, Niedziela Z, Słopa M, Krawczyński MR. Novel gene variants in Polish patients with Leber congenital amaurosis (LCA). *Ophthalmol J Rare Dis.* 2020;15(1):345. Published 2020 Dec 11. doi:10.1186/s13023-020-01634-y.
- Hosono K, Nishina S, Yokoi T, et al. Molecular Diagnosis of 34 Japanese Families with Leber Congenital Amaurosis Using Targeted Next Generation Sequencing. *Sci Rep.* 2018;8(1):8279. Published 2018 May 29. doi:10.1038/s41598-018-26524-z.
- Hameiri S, et al. Leber congenital amaurosis: comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. *Hum. Mutat.* 2004;23:306-317. doi: 10.1002/humu.20010.
- Hameiri S, et al. Leber congenital amaurosis: survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition and phenotype-genotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. *Clinical and molecular survey in LCA. Adv. Exp. Med. Biol.* 2006;572:15-20. doi: 10.1007/0-887-32442-9_3.
- den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog. Retin. Eye Res.* 2008;27:391-419. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.05.003.
- Jacobson SG, Cideciyan AV, Huang WC, et al. Leber Congenital Amaurosis: Genotypes and Retinal Structure Phenotypes. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 854:169-175.
- Heiler KL, Traboulsi EI, Marmorstein H. The natural history of Leber's congenital amaurosis. Age-related findings in 35 patients. *Ophthalmology* 1992; 99:241-5.
- <https://www.aao.org/disease-review/leber-congenital-amaurosis-4>
- Ameri H. Prospect of retinal gene therapy following commercialization of voretigene paravovec-cryl for retinal dystrophy mediated by RPE65 mutation. *J Clin Ophthalmol.* 2018; 30: 1-2.
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voretigene-paravovec-cryl/voretigene-paravovec-cryl>
- Cai X, Conley SM, Naash MM. RPE65: role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet.* 2009;30(2):57-62.
- Russell S, Bennett J, Wellman JA. Efficacy and safety of voretigene paravovec (AV2-RPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):849-860.
- Maguire AM, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Paravovec-cryl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy. *American Academy of Ophthalmology*, Vol 126-9; Sep 2019.