

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V07220453

Genterapi mod arvelige øjensygdomme

Line Kessel^{1, 2}, Mette Bertelsen³, Kristian Klemp¹ & Ulrik Correll Christensen¹

1) Afdeling for Øjensygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet Glostrup, 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 3) Afdeling for Genetik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V07220453

HOVEDBUDSKABER

- Arvelige nethindesygdomme er en hyppig årsag til synshandicap hos børn og unge i Danmark.
- Voretigen-neparovec-genterapi har siden 2020 været standardbehandling i Danmark mod *RPE65*-relateret øjensygdom.
- Okulær genterapi er i rivende udvikling og giver håb for patienter, der ellers bliver blinde.

Med Medicinrådets anbefaling af voretigen-neparovec i april 2020 blev genterapi indført i Danmark som standardbehandling til en særlig type arvelig nethindesygdom. Voretigen-neparovec er det første lægemiddel baseret på genterapi godkendt på verdensplan. Til dato er der i Danmark behandlet 12 patienter. Danmark har med klinisk implementering af okulær genterapi taget et skridt ind i en ny medicinskhistorisk æra.

Voretigen-neparovec bruges til behandling af arveligt betinget nethindesygdom, der skyldes biallele, sygdomsfremkaldende varianter i *RPE65*. Sygdommen viser sig tidligt i livet, hvor det kan være svært at få øjenkontakt med det spæde barn, og hvor barnet har vandrende eller urolige øjne (nystagmus). De ramte patienter har ofte både et dårligt central syn (visus), dårligt kontrastsyn, og de er mørkeblinde. Sygdommen er progressiv. I løbet af barneårene indskrænkes synsfeltet, og visus falder. Ubehandlet bliver patienterne blinde i 20-30-årsalderen [1].

GENTERAPI - BEHANDLINGSPRINCIPPER

Genterapi er baseret på det relativt simple princip, at sygdomme, der skyldes genetiske forandringer, kan behandles ved at korrigere den underliggende genetiske fejlkode. Øjet er velegnet til genterapi bl.a. pga. dets størrelse, hvilket muliggør præcis og målrettet levering af behandlingen. Blodnethindebarrieren minimerer risikoen for systemiske bivirkninger. Øjet har på denne måde været helt i front igennem mange år i forhold til udvikling af genterapi. Der findes flere grundprincipper bag genetisk baserede terapiformer. To klassiske metoder, som anvendes i hovedparten af igangværende kliniske studier, er beskrevet herunder [2]

Generstatning

Behandlingen bygger på, at man tilfører en normal kopi af det gen, hvori sygdomsfremkaldende varianter er opstået, og som dermed har forårsaget sygdommen. Både voretigen-neparovec og onasemnogene abeparovec er eksempler på denne type behandling. En normal kopi af genet indføres i patientens cellekerne vha. virusvektorer, og herefter bruges det vanlige intracellulære apparatur til aflæsning af genet og produktion af det ønskede protein. Princippet er særligt velegnet til sygdomme, hvor de genetiske forandringer lukker ned for

produktionen af proteinet. I princippet er der tale om engangsbehandlinger, hvor det tilførte genetiske materiale forventes at overleve i hele cellens levetid og dermed fortsætte med at producere det ønskede protein. Nethinden er velegnet til denne type behandling, da de fleste celletyper er stabile uden celledelinger.

Genslukning

Nogle genetiske varianter medfører, at der produceres et defekt protein i stedet for et stop i produktionen. Det defekte protein kan have en toksisk effekt, og derfor vil man ikke kunne korrigere sygdommen ved generstatning. Man kan i stedet anvende princippet genslukning, hvor det defekte gen blokeres enten på DNA- eller mRNA-niveau, så der ikke produceres et protein, og den toksiske effekt derved elimineres. Det er også muligt at blokere et afgrænset genetisk område (f.eks. et exon), hvor fejlkoden sidder, hvorved området springes over, når proteinet skal dannes. Ved genslukningsprincippet anvendes antisense-oligonukleotider, der er små stykker enkeltstrengt RNA eller DNA, der er komplementært til det genetiske område, der ønskes blokeret. Man kan også anvende interfering RNAs, hvor små stykker RNA bindes til mRNA, så dette nedbrydes i cellen. Eftersom langt de fleste celler har en kontinuert aflæsning af DNA og produktion af protein, så vil der være behov for løbende supplering af behandlingen.

STATUS PÅ FORSKNING OG BEHANDLINGSFORSØG

RPE65 blev første gang beskrevet relateret til arvelig nethindesygdhed i 1997, og få år efter begyndte genterapiforsøg på mus og hunde med naturlig forekomst af *RPE65*-relateret nethindesygdhed, og efter behandling fik de synet tilbage. Succesen blev gentaget i humane studier [3, 4] og førte i 2017 til FDA-godkendelse i USA. Siden 2020 har voretigen-neparvovec været anbefalet af Medicinrådet i Danmark som standardbehandling af patienter med *RPE65*-relateret nethindesygdhed.

Genterapibehandling målrettet andre gener relateret til arvelige nethindesygdomme er også langt undervejs. Fælles for de arvelige nethindesygdomme er, at patienterne oftest mister synsevne over tid, og en stor del af patienter vil opleve at blive stærkt svagtseende eller helt blinde. De forskningsmæssige fremskridt giver således håb til mange patienter, som ellers har haft udsigt til en mørk fremtid. En oversigt over kliniske studier med okulær genterapi for arvelige nethindesygdomme er vist i **Tabel 1**.

TABEL 1 Oversigt over studier inden for okulær genterapi.

| Gen | Sygdom | Fase | Genterapiprodukt (vektor) | Behandlingsprincip | ClinicalTrials.gov-nr. (studie) | Status |
|---------------------|---|---------------|---|---|--|--|
| <i>ABCA4</i> | Stargards sygdom | 1/2 | EIAV-ABCA4 (SAR422459) | Lentivirusvektor der giver korrekt ABCA4 cDNA | NCT01367444 og NCT01736592 | Studiet er ikke aktivt [5] |
| <i>CEP290</i> | Lebers kongenitte amaurose | 1/2 | Sepofarsen (QR-110) | Antisense-oligonukleotid mod c.2991 + 1655A>G | NCT03140969 | Afsluttet [6] |
| | | 2/3 | Sepofarsen (QR-110) | Antisense-oligonukleotid mod c.2991 + 1655A>G | NCT03913143 (Illuminate) NCT04855045 (Brighten) | Aktivt |
| | | 1/2 | EDIT-101 | CRISPR genredigering mod c.2991 + 1655A>G | NCT03872479 (Brilliance) | Aktivt |
| <i>CHM</i> | Koroideremi | 1/2 | AAV2-hCHM | Generstatning | NCT02341807 | Aktivt |
| | | 2 | AAV2-REP1 | Generstatning | NCT02553135 | Afsluttet [7] |
| | | 1 | 4D-110 | Generstatning | NCT04483440 | Aktivt |
| | | 1/2 | rAAV2.REP1 | Generstatning | NCT02077361 | Afsluttet [7] |
| | | | rAAV2.REP1 | Generstatning | NCT01461213 | Afsluttet [8] |
| | | 2/3 | BIIB111 | Generstatning | NCT03507686/ NCT03496012/ NCT03584165 | Aktivt |
| <i>CNGA3</i> | Akromatopsi | 1/2 | rAAV2.REP1 | Generstatning | NCT02671539 (THOR) | Afsluttet [9, 10] |
| | | | AAV-REP1 | Generstatning | NCT02407678 | Afsluttet (ej publiceret) |
| | | | AAV-CNGA3 | Generstatning | NCT03758404 NCT03278873 | Afsluttet (ej publiceret) |
| | rAAV.hCNGA3 | Generstatning | NCT02610582 (Colourbridge) | Aktivt [10, 11] | | |
| | rAAV2tYF-PR1.7-hCNGA3 | Generstatning | NCT02935517 | Aktivt | | |
| <i>CNGB3</i> | Akromatopsi | 1/2 | rAAV2tYF-PR1.7-hCNGB3 | Generstatning | NCT02599922 | Aktivt |
| | | | AAV-CNGB3 | Generstatning | NCT03001310 NCT03278873 | Afsluttet (ej publiceret) |
| <i>GUCY2D</i> | Lebers kongenitte amaurose | 1/2 | SAR439483 | Generstatning | NCT03920007 | Aktivt |
| <i>ND4</i> | LHON | 1/2 | NR082 | Generstatning | NCT04912843 | Aktivt |
| | | 3 | GS010 | Generstatning | NCT03293524 | Aktivt |
| <i>MERTK</i> | Retinitis pigmentosa | | rAAV2-VMD2-hMERTK | Generstatning | NCT01482195 | Afsluttet (ej publiceret) |
| <i>MYO7A</i> | Retinitis pigmentosa/ Ushers syndrom | 1/2 | SAR421869 | Generstatning | NCT02065011 | Lukket (ej publiceret) |
| <i>NR2E3 og RHO</i> | Retinitis pigmentosa | 1/2 | OCU400 | Genmodificeringsterapi | NCT05203939 | Aktivt |
| <i>PDE6A</i> | Retinitis pigmentosa | 1/2 | rAAV.hPDE6A | Generstatning | NCT04611503 | Aktivt |
| <i>PDE6B</i> | Retinitis pigmentosa | 1/2 | AAV2/5-hPDE6B | Generstatning | NCT03328130 | Aktivt |
| <i>REP1</i> | Koroideremia | 2 | AAV2-REP1 (BIIB111) | Generstatning | NCT03507686 (gemini) | Aktivt |
| <i>RHO</i> | Retinitis pigmentosa | 1/2 | QR-1123 oligosense-nukleotid mod P23H-variant i RHO | Genlukning | NCT04123626 | Aktivt |
| <i>RLPB1</i> | Retinitis pigmentosa | 1/2 | CPK850 | Generstatning | NCT03374657 | Aktivt |
| <i>RPE65</i> | Lebers kongenitte amaurose | 3 | Voretigen-neparvovec | Generstatning | NCT04516369 | Aktivt |
| | | | AAV2-hRPE65v2, voretigen-neparvovec-rzyl | Generstatning | NCT00999609 | Aktivt |
| | | 1 | rAAV2-hRPE65 | Generstatning | NCT00821340 | Afsluttet (ej publiceret) |
| | | | rAAV2-CBSB-hRPE65 | Generstatning | NCT00481546 | Aktivt |
| | | 1/2 | rAAV2-CB-hRPE65 | Generstatning | NCT00749957 | Afsluttet [12] |
| | | | rAAV2/4.hRPE65 | Generstatning | NCT01496040 | Afsluttet (ej publiceret) |
| | | | IgAAG76 (rAAV 2/2.hRPE65p.hRPE65) | Generstatning | NCT00643747 | Afsluttet [13] |
| | | | AAV RPE65 | Generstatning | NCT02781480 | Afsluttet (ej publiceret, data tilgængelige på ClinicalTrials.gov) |
| | | | voretigen-neparvovec-rzyl | Generstatning | NCT00516477/ NCT01208389 | Afsluttet [3]/aktivt [14] |

Fortsættes >

TABEL 1 (fortsat) Oversigt over studier inden for okulær genterapi.

| Gen | Sygdom | Fase | Genterapiprodukt (vektor) | Behandlingsprincip | ClinicalTrials.gov-nr. (studie) | Status |
|---------|---|-------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| RPGR | Retinitis pigmentosa | 1/2 | AAV2/5-RPGR | Generstatning | NCT03252847 | Afsluttet (ej publiceret) |
| | | 3 | AAV5-RPGR | Generstatning | NCT04671433 | Aktivt |
| | | 1/2 | AAV-RPGR | Generstatning | NCT04312672 | Aktivt |
| | | 3 | AAV5-RPGR 4e11/AAV5-RPGR 2e11 | Generstatning | NCT04794101 | Aktivt |
| | | 1/2/3 | BIIB112 (AAV8-coRPGR) | Generstatning | NCT03116113/ NCT03584165 | Afsluttet [15]/aktivt |
| | | 1/2 | 4D-125 IVT | Generstatning | NCT04517149 | Aktivt |
| RPGRRS1 | Retinitis pigmentosa | 1/2 | rAAV2tYF-GRK1-RPGR | Generstatning | NCT03316560 | Aktivt |
| RS1 | Retinoskise | 1/2 | RS1 AAV Vector | Generstatning | NCT02317887 | Aktivt |
| | | | rAAV2tYF-CB-hRS1 | Generstatning | NCT02416622 | Aktivt |
| USH2A | Retinitis pigmentosa/ Ushers syndrom | 1/2 | QR-421a Oligonukleotid mod exon 13 | Genslukning | NCT03780257 | Afsluttet (ej publiceret) |
| | | | 2/3 | QR-421a Oligonukleotid mod exon 13 | Genslukning | NCT05158296 |
| | | 2 | QR-421a Oligonukleotid mod exon 13 | Genslukning | NCT05176717 | Aktivt |
| | | | QR-421a Oligonukleotid mod exon 13 | Genslukning | NCT05085964 | Aktivt |

LHON = Lebers hereditære opticusatrofi.

Diagnostik og genetisk udredning

Nye patienter med mistænkt arvelig nethindesygdom bør udredes med funktionelle undersøgelser såsom synsmåling (visus), synsfeltsundersøgelse og elektroretinogram (ERG) samt billeddannende undersøgelser af nethindens strukturelle forhold, herunder fundusfotografering og optisk kohærenstomografi (OCT, in vivo-tværsnitssnitsskanninger, der viser nethindens cellelag). Derudover er den genetiske udredning af yderste vigtighed, idet den er adgangskortet til potentiel behandling. Udredningen af patienterne foregår i et multidisciplinært samarbejde mellem genetiker og øjenlæge.

Flere hundrede gener kan give et overlappende klinisk billede, derfor tilbydes patienterne genetisk analyse med et bredt panel af gener relateret til fænotypen. Hos knap halvdelen af patienterne kan en sikker genetisk årsag påvises, men for en stor del af patienternes vedkommende er der ingen fund eller fund af varianter af ukendt betydning [16].

Behandlingsindikation

Indikationen for behandling med voretigen-neparvovec er nethindesygdom, der skyldes biallele sygdomsfremkaldende varianter i *RPE65*-genet, samt viable nethindeceller. *RPE65*-relateret retinal dystrofi er en progressiv sygdom, hvor patienten løbende mister synsfunktion pga. tab af nethindens celler, primært fotoreceptorer og de retinale pigmentepitelceller [1]. Eftersom tabte celler ikke genskabes ved behandlingen, er det et væsentligt element at sikre, at der er viable nethindeceller, som kan modtage det raske gen. Tilstedeværelsen af viable nethindeceller afgøres ved en kombination af de funktionelle og strukturelle undersøgelser beskrevet ovenfor.

Organisation af behandling med okulær genterapi i Danmark

Okulær genterapi er højt specialiseret behandling, hvor det kirurgiske forløb og efterfølgende opfølgning finder sted på Rigshospitalet. Rigshospitalet har derfor etableret et tværfagligt team, der dækker alle funktioner forbundet med behandlingen – fra de medicinske og kirurgiske kompetencer til affaldshåndteringen. Alt involveret personale er trænet i at håndtere genterapimateriale.

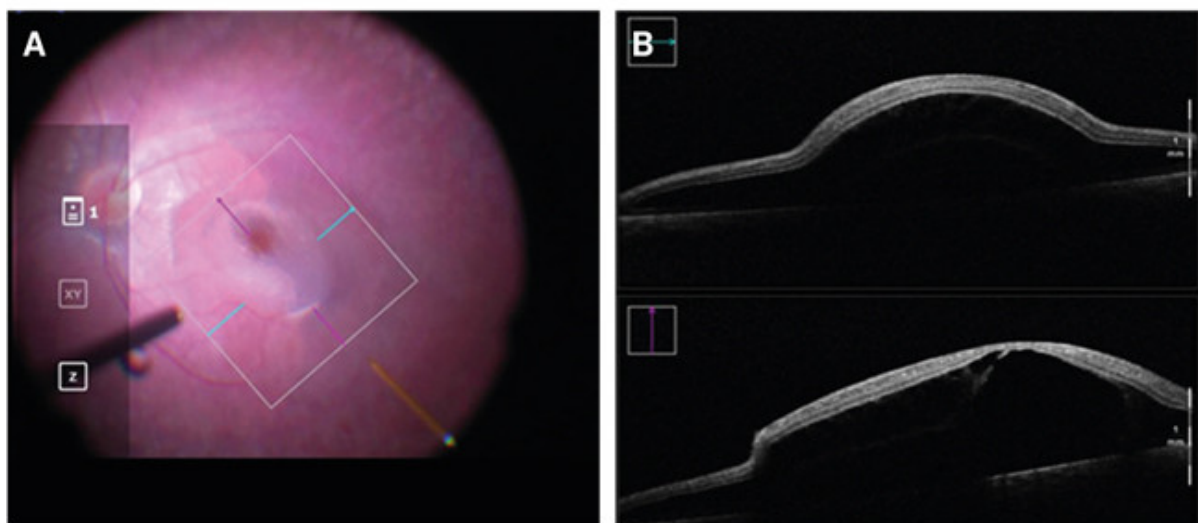
Operation

Behandling med voretigen-neparvovec kræver en øjenoperation. De to øjne opereres med en uges mellemrum. Ved operationen fjernes en del af glaslegemet (vitrektomi), hvorefter der injiceres 0,3 ml væske indeholdende

$1,5 \times 10^{11}$ adenoassocieret virusvektorgenomer under nethinden i et område, hvor der vurderes at være viable nethindeceller (**Figur 1**). Medicinen leveres nedfrosset til <-65 °C og optøs og opblandes under sterile forhold på stedet af specialtrænet apotekspersonale umiddelbart før (< 4 timer) det kirurgiske indgreb.

Da behandlingen indebærer subretinal injektion af en virusvektor, som kan fremkalde et immunologisk respons, anvendes prednisolontabletter som antiinflammatorisk profylakse i en kort periode. Derudover anvendes øjendråber, der indeholder en kombination af antibiotika og dexametason, den første måned efter operationen.

FIGUR 1 Intraoperativt foto efter subretinal administration af voretigen-neparvovec. **A**. Øjenbaggrunden ses med overlay fra den intraoperative optiske koherænstomografi (OCT). Nederst til højre på fundusfotoet ses den gule 38 G subretinale kanyle, som leverer medicinen i det subretinale rum. Højre del af billedet viser OCT'en i to plan gennem nethinden, der ses afløst på den subretinale placering af voretigen-neparvovec. **B** viser OCT'en med den subretinale blære med voretigen-neparvovec.

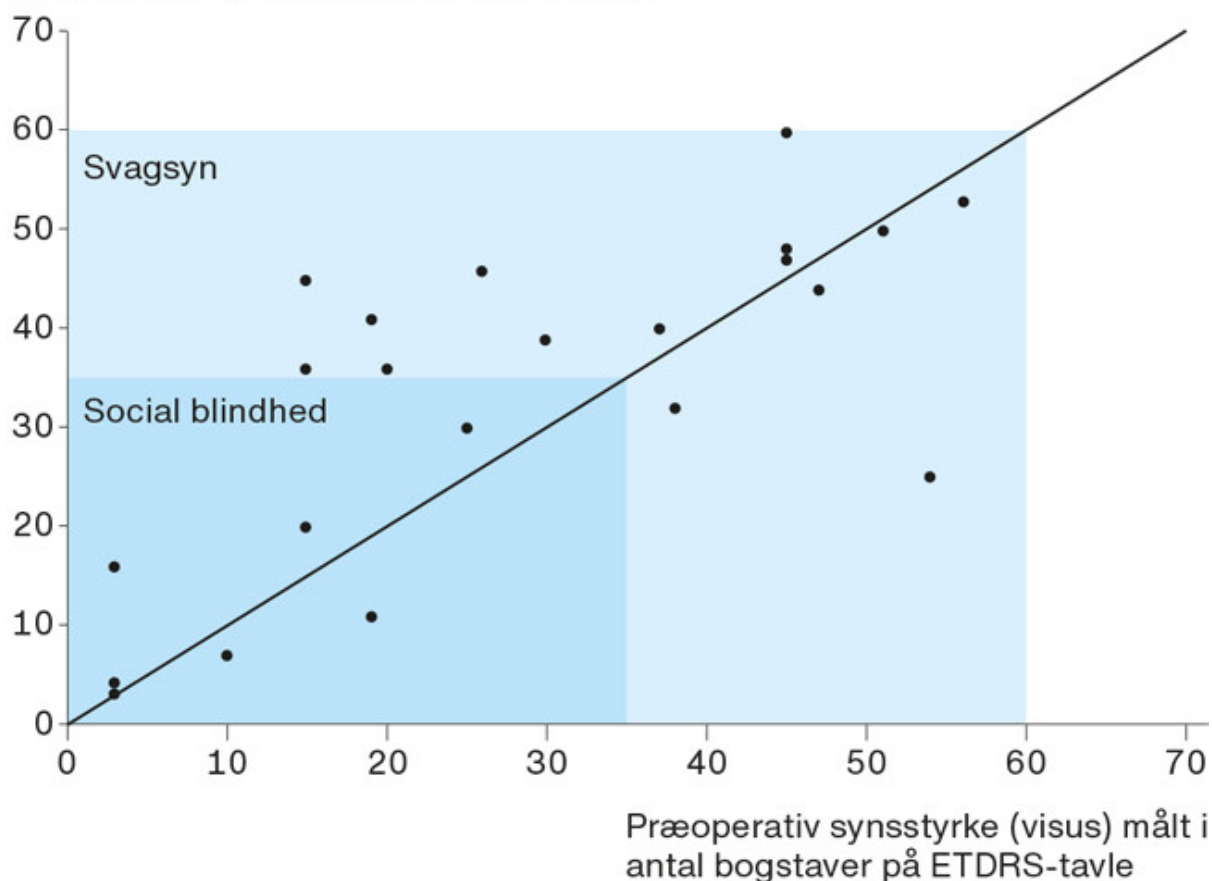


Danske erfaringer med voretigen-neparvovec

Vi kender til 33 danske patienter med *RPE65*-relateret nethindesygdom. Heraf er 12 patienter i alderen fem til 39 år (medianalder 17 år) blevet behandlet til dato. Alle patienter har klinisk været diagnosticeret med Lebers kongenitte amaurose, og alle var svagtseende forud for behandlingen. Synsstyrken ændrede sig fra 28 bogstaver før behandling til 33 bogstaver efter behandlingen (**Figur 2**). Flere patienter har oplevet en dramatisk fremgang i synet. Selvom synsfremgangen målt i antallet af bogstaver på en synstavle ikke er så markant, som det ses efter eksempelvis grå stær-operation, så har det subjektive udbytte af behandlingen været overvældende positivt, og for flere patienter har den været livsændrende. Det har været rørende at høre patienternes og de pårørendes fortællinger om de ændringer, de oplever i dagligdagen (**Figur 3**).

FIGUR 2 Figuren viser ændringen i synsstyrke (visus) fra før operationen til den seneste måling efter operationen. De danske synskriterier for social blindhed (visus $\leq 6/60$) og svagsyn (visus $\leq 6/18$) er indtegnet som blå felter.

Postoperativ synsstyrke i antal bogstaver



ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

FIGUR 3 Figuren illustrerer en patients beskrivelse af synsforskellen mellem det behandlede øje (til venstre, »Jeg kunne se bladene på træerne«) og det ubehandlede øje (til højre, »Det var bare helt mørkt«) i ugen, mellem det første og det andet øje blev behandlet.



RPE65-proteinet reaktiverer synspigment, så det kan indgå i synscyklus i et kredsløb (konvertering fra all-trans-retinylester til 11-cis-retinol). Patienter med *RPE65*-relateret retinaldystrofi vil derfor opleve en reduceret evne til at skelne lys, og jo svagere lyset er, jo dårligere ser patienten. Ved genterapien indgives en rask kopi af *RPE65*-genet, og dermed forbedres patienternes evne til at detektere lys umiddelbart efter operationen. En patient beskrev oplevelsen allerede dagen efter operation på det første øje som at se på sin telefon, hvor der enten var skruet maksimalt op for lysstyrken (det behandlede øje) eller med telefonen i den mørkeste nattilstand (det ubehandlede øje). Enkelte patienter har måttet gå med solbriller i den første tid, hvilket er ganske uvant for patienter, der er vant til kun at kunne færdes i omgivelser med ekstra kraftigt kunstigt lys opsat.

De væsentligste begrænsninger for synsfremgang efter operation er dels, at der er tale om behandling af en syg nethinde, som selvom den bliver bedre fungerende, jo ikke bliver en rask nethinde efterfølgende. Derudover har alle patienterne været svagtsende fra barndommen, og dermed er deres synsudvikling ikke forløbet som hos normale børn. Patienterne er således amblyope. Amblyopi er defineret som en påvirkning i udviklingen af synscortex, hyppigst på grund af skelen eller ukorrigeret brillebehov (refraktionsanomali). Hos disse patienter er det dog nethindens dårlige funktion, der har begrænset udviklingen af synscortex. Tilstanden er til dels reversibel, hvilket reflekteres i patienternes beretninger om, at deres synsevne fortsat bedres i de første 12-18

måneder efter operationen. Internationalt har man rapporteret om betydende fremgang i aktiviteten i synscortex vurderet ved funktionelle MR-scanninger efter operationen [17].

Komplikationerne efter behandlingen har været som forventeligt. Nogle patienter har oplevet intraokulær inflammation, hvilket tolkes som en immunologisk reaktion på virusvektoren [18]. Inflammationen har været af kort varighed og har responderet på glukokortikoidbehandling. Tre øjne er blevet opereret for grå stær efterfølgende, hvilket er forventeligt efter intraokulær kirurgi med fjernelse af glaslegemet.

DISKUSSION

Med den kliniske implementering af okulær genterapi ser vi ind i en fremtid, som ikke blot byder på nye muligheder for patienterne, men også nye arbejdsgange for os som læger. I takt med at diagnostikken og behandlingsmulighederne baseres på avancerede processer, der kræver specialviden inden for mange felter, understreges vigtigheden af det tværfaglige samarbejde i multidisciplinære team.

På Rigshospitalet og Kennedy Centret er der mangeårig erfaring med diagnostik af arvelige øjensygdomme og tradition for et tæt samarbejde mellem Afdelingen for Øjensygdomme og Afdeling for Klinisk Genetik vedrørende den komplekse diagnostik. De genetiske fund registreres i et landsdækkende register, Familiearkivet, hvilket danner basis for, at vi i Danmark hurtigt kan finde frem til patienter, der kan have gavn af at få tilbudt deltagelse i behandlingsforsøg. Familiearkivet danner også grundlag for stor viden om bl.a. naturhistorie, genotype/fænotype-sammenhænge, og vi kan i Danmark bidrage med et stort patientmateriale i internationale samarbejder om udvikling og optimering af nye genterapibehandlinger.

Pga. naturen af *RPE65*-relateret nethindesygdom med påvirket udvikling af synscortex (amblyopi) kan man ikke måle behandlingseffekten af voretigen-neparvovec på samme måde, som anvendes ved de klassiske øjensygdomme som grå stær og AMD, men for patienterne og deres familier har behandlingen haft en markant positiv indflydelse på deres daglige liv. Som en af patienterne bemærkede ved kontrollen to år efter behandlingen: »Jeg vil helt klart anbefale det til andre patienter. Man bliver jo blind uden behandling, så der er alt at vinde og intet at tabe«.

Korrespondance *Line Kessel*. E-mail: line.kessel.01@regionh.dk

Antaget 17. august 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. november 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V07220453

SUMMARY

Gene therapy for hereditary eye diseases

Line Kessel, Mette Bertelsen, Kristian Klemp & Ulrik Correll Christensen

Ugeskr Læger 2022;184:V07220453

Inherited retinal disorders (IRD) are a common cause of severe visual impairment among children and young adults in Denmark. Gene therapy with voretigene neparvovec for a specific, and in Denmark common, cause of IRD (*RPE65*-related retinal dystrophy) was implemented as standard clinical practice in 2020 as the first of its

kind. Twelve Danish patients have been treated with very positive outcomes. Genetically based therapies for other genetic causes of IRD are underway in clinical trials and are expected to change the outlooks for patients who would otherwise become blind early in life.

REFERENCER

1. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B et al. The natural history of inherited retinal dystrophy due to biallelic mutations in the RPE65 gene. *Am J Ophthalmol.* 2019;199:58-70.
2. Prado DA, Acosta-Acero M, Maldonado RS. Gene therapy beyond luxturna: a new horizon of the treatment for inherited retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020;31(3):147-154.
3. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2240-8.
4. Russell S, Bennett J, Wellman JA et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):849-860.
5. Parker MA, Erker LR, Audo I et al. Three-year safety results of SAR422459 (EIAV-ABCA4) gene therapy in patients with ABCA4-associated stargardt disease: an open-label dose-escalation phase I/IIa clinical trial, cohorts 1-5. *Am J Ophthalmol.* 2022;240:285-301.
6. Russell SR, Drack AV, Cideciyan AV et al. Intravitreal antisense oligonucleotide seposarsen in Leber congenital amaurosis type 10: a phase 1b/2 trial. *Nat Med.* 2022;28(5):1014-1021.
7. Abbouda A, Avogaro F, Moosajee M et al. Update on gene therapy clinical trials for choroideremia and potential experimental therapies. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(1):64.
8. MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet.* 2014;383(9923):1129-37.
9. Fischer MD, Ochakovski GA, Beier B et al. Efficacy and safety of retinal gene therapy using adeno-associated virus vector for patients with choroideremia: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(11):1247-1254.
10. Fischer MD, Michalakis S, Wilhelm B et al. Safety and vision outcomes of subretinal gene therapy targeting cone photoreceptors in achromatopsia: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(6):643-651.
11. Reichel FF, Michalakis S, Wilhelm B et al. Three-year results of phase I retinal gene therapy trial for CNGA3-mutated achromatopsia: results of a non randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol.* 2021;bjophthalmol-2021-319067 (online 18. maj 2021).
12. Pennesi ME, Weleber RG, Yang P et al. Results at 5 years after gene therapy for RPE65-deficient retinal dystrophy. *Hum Gene Ther.* 2018;29(12):1428-1437.
13. Bainbridge JWB, Mehat MS, Sundaram V et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1887-97.
14. Bennett J, Wellman J, Marshall KA et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet.* 2016;388(10045):661-72.
15. Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, Martinez-Fernandez de la Camara C et al. Initial results from a first-in-human gene therapy trial on X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR. *Nat Med.* 2020;26(3):354-359.
16. Jespersgaard C, Fang M, Bertelsen M et al. Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. *Sci Rep.* 2019;9(1):1219.
17. Ashtari M, Nikonova ES, Marshall KA et al. The role of the human visual cortex in assessment of the long-term durability of retinal gene therapy in follow-on RPE65 clinical trial patients. *Ophthalmology.* 2017;124(6):873-883.
18. Kessel L, Christensen UC, Klemp K. Inflammation after voretigene neparvovec administration in patients with RPE65-related retinal dystrophy. *Ophthalmology.* 2022;S0161-6420(22)00477-8.