

Terapia gênica para doenças da retina

Gene therapy for retinal diseases

Mariana Matioli da Palma¹ , Mariana Vallim Salles¹ , Juliana Maria Ferraz Sallum¹ 

¹ Escola Paulista de Medicina, Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Palma MM, Salles MV, Sallum JM. Terapia gênica para doenças da retina. Rev Bras Oftalmol. 2025;84 (Supl. 3):ex0002.

doi:

<https://doi.org/10.37039.1982.8551.2025S3ex0002>

Descritores:

Distrofias retinianas; Doenças raras; Doenças da coróide; Terapia gênica

Keywords:

Retinal dystrophies; rare diseases; Choroid diseases; Gene therapy

Recebido:

8/4/2025

Aceito:

24/4/2025

Autor correspondente:

Juliana Maria Ferraz Sallum
Rua Helena, 335/cj 92 – Vila Olímpia
CEP:04552-050. São Paulo, SP, Brasil
E-mail: juliana@pobox.com

Instituição de realização do trabalho:

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Fonte de auxílio à pesquisa:

trabalho não financiado.

Conflitos de interesse:

não há conflitos de interesses.



Copyright ©2025

RESUMO

Este artigo de atualização tem como objetivo discutir as principais terapias genéticas em estudo para uso nas doenças da retina, principalmente entre as diferentes distrofias hereditárias da retina. As distrofias hereditárias da retina são consideradas doenças raras e algumas ultrarraras. O uso do Luxturna, que foi aprovado pela *Food and Drug Administration*, em 2017, e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em 2020, mudou a história natural da doença da retinopatia associada a variantes bialélicas no gene *RPE65* e foi uma grande conquista para a oftalmologia. Há ainda muitos desafios para essa nova modalidade terapêutica que abrange diferentes estratégias que vem sendo estudadas nas diferentes áreas da medicina.

ABSTRACT

This update article aims to discuss gene therapies under study for retinal diseases, mainly among the different inherited retinal dystrophies. Inherited retinal dystrophies are considered rare diseases, some are ultra-rare. The use of Luxturna, which was approved by the FDA in 2017 and by Anvisa in 2020, changed the natural history of the retinopathy associated with biallelic variants in *RPE65* gene and was a major milestone in ophthalmology. There are still many challenges for this new therapeutic modality, which encompasses different strategies being studied in different areas of medicine.

INTRODUÇÃO

A oftalmologia se destaca no campo da terapia gênica e está na vanguarda dos avanços dessa modalidade terapêutica. A primeira terapia de adição de material genético *in vivo* aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) foi para o tratamento da retinopatia relacionada a mutações bialélicas no gene *RPE65*. A primeira terapia de edição gênica humana usando a tecnologia CRISPR/Cas9 (do inglês *Clustered Regulation Interspaced Short Palindromic Repeats*, *CRISPR and Associated Proteins*, *Cas*) foi usada em estudo clínico em paciente com retinopatia relacionada a uma mutação intrônica específica no gene *CEP290*.^(1,2) Há novos tratamentos em estudo para mais doenças oftalmológicas, em especial para doenças da retina.

Na terapia gênica, o gene pode ser introduzido na célula-alvo *in vivo* ou *in vitro* (ou *ex vivo*). Na técnica *in vivo*, o gene é introduzido diretamente no organismo, enquanto na técnica *ex vivo*, as células são removidas do indivíduo e, então, reintroduzidas no organismo após serem geneticamente modificadas. Além disso, a introdução de genes nas células não ocorre espontaneamente. Para a entrada do material genético através da membrana plasmática, é necessário um veículo chamado “vetor”. Existem três classes principais de vetores: plasmídeos, vetores nanoestruturados e vírus. Entre os vírus que podem ser utilizados, estão os retrovírus, os lentivírus e os adenovírus, vírus adenoassociados (AAV), que não são patogênicos para humanos, entre outros.⁽³⁻⁶⁾

Em dezembro de 2017, o FDA aprovou o Luxturna (*voretigene neparvoveque-rzyl*), que também foi aprovado pelas agências regulamentárias da Europa e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil. Esse medicamento consiste em um vetor AAV carregando o material genético que é introduzido no espaço sub-retiniano por meio de cirurgia retiniana e tem como objetivo tratar a distrofia progressiva associada a mutações bialélicas no gene retinoide isomeroidrolase, o *RPE65*. Nesses casos, o aumento de sua produção restabelece uma função enzimática específica no ciclo visual.^(7,8)

O Luxturna é considerado um produto de terapia avançada pela Anvisa (Registro 1.0068.1173.001-2). Além dele, outros medicamentos compõem a lista, como Carvykti®, Elevidys®, Kymriah®, Roctavian, Tecartus®, Upstaza®, Yesarta® e Zolgensma, para tratamento de diferentes doenças, como mieloma múltiplo recidivante, distrofia muscular de Duchenne, hemofilia A, entre outros.⁽⁹⁾ A terapia gênica é considerada opção no tratamento de algumas doenças e classicamente consiste na introdução de material genético em uma célula-alvo para alcançar

um benefício terapêutico. Além das terapias de adição existem as terapias avançadas que se baseiam na edição gênica e nos mecanismos de RNA.

Este artigo de atualização teve por objetivo discutir os principais avanços da terapia gênica para o tratamento de retinopatias, abordando o gene que possui terapia gênica aprovada, o *RPE65* e alguns dos genes que possuem estudos clínicos em andamento, como o *CEP290*, o *RPGR*, o *CHM*, o *CNGA3*, o *RS1*, o *USH2A* e *ABCA4*.

RPE65

Variantes bialélicas no gene *RPE65* podem causar amaurose congênita de Leber, distrofia retiniana de início precoce (EOSRD, do inglês *early-onset severe retinal dystrophy*), distrofia retiniana grave de início na infância (SECORD, do inglês *severe early-childhood-onset retinal dystrophy*), retinose pigmentar que pode se apresentar com cegueira noturna (nyctalopia), alterações no campo visual, baixa visão, cegueira legal e nistagmo.^(10,11) Além disso, o gene *RPE65* também pode causar uma distrofia com padrão de herança autossômico dominante (apenas uma mutação em um alelo pode causar as manifestações clínicas) com atrofia coriorretiniana macular.^(10,12,13) Esse gene está localizado no braço curto do cromossomo 1 (1p31.3). Os estudos de história natural de pacientes com retinopatia por mutações bialélicas no gene *RPE65* demonstraram que os pacientes apresentam perda progressiva grave da visão sem o tratamento.⁽¹¹⁾

A presença de modelos animais murino e, posteriormente, canino com cegueira noturna devido a mutação no gene *RPE65* permitiu os primeiros estudos de terapia gênica nesses animais.^(14,15) Os resultados da primeira terapia gênica em três pacientes humanos foram publicados em 2008.⁽¹⁶⁾ O ensaio clínico de fase 3 foi iniciado em 2012 na Universidade da Pensilvânia, nos Estados Unidos, incluindo pacientes com mais de 3 anos de idade, visão entre 20/60 ou pior com mutações bialélicas no gene *RPE65* que fossem capazes de realizar o teste de mobilidade multiluminância (MLMT). Durante o estudo, 21 participantes foram submetidos a tratamento cirúrgico e 10 foram randomizados como controles e não receberam a terapia gênica. Os resultados subsequentes demonstraram melhora no desempenho dos pacientes do grupo tratado no MLMT em comparação ao grupo controle, atingindo o desfecho primário.⁽¹⁷⁾ Em 2017, essa terapia foi aprovada pela FDA e, em 2020, pela Anvisa. O Luxturna necessita ser manipulado em uma farmácia com cabine de fluxo laminar, respeitando-se normas de biossegurança, antes de ser entregue ao cirurgião. O medicamento é

injetado no espaço sub-retiniano após cirurgia de vitrectomia posterior via *pars plana* com descolamento da hialoide posterior, criando um descolamento de retina que se resolve espontaneamente nas primeiras 24 horas. O espaço sub-retiniano apresenta algumas vantagens, como pouca resposta imunológica, além de permitir o contato do material injetado com as células fotorreceptoras e do epitélio pigmentado da retina. Além da melhora no teste MLMT, outros estudos também descreveram melhora da sensibilidade no campo visual,^(18,19) melhoras nas medidas do teste de limiar de sensibilidade à luz de campo total (FST, do inglês *full-field stimulus testing*) e também na acuidade visual.⁽²⁰⁾ A primeira cirurgia usando o Luxturna no Brasil foi realizada em maio de 2021, e a paciente apresentou melhora da cegueira noturna e do campo visual.⁽¹⁸⁾ O tratamento é indicado para pacientes com diagnóstico clínico e molecular conclusivos e pela presença de células retinianas viáveis.

Após liberação dos resultados da fase 3 e aprovação do Luxturna, iniciou a fase 4, cujo objetivo é identificar algum efeito terapêutico ou colateral que pode não ter sido observado nas fases anteriores dos estudos. A identificação da atrofia coriorretiniana como efeito colateral após cirurgia de terapia gênica foi reportada por diferentes autores de diferentes instituições, sem prejuízo funcional aos pacientes, como demonstrado nos exames de acuidade visual, FST e campo visual.⁽²¹⁾

CEP290

De acordo com o OMIM (do inglês, *Online Mendelian Inheritance in Man*), o gene *CEP290* está associado a diferentes quadros clínicos, como amaurose congênita de Leber (OMIM 611755), síndrome de Bardet-Biedl (OMIM 615991), síndrome de Joubert (OMIM 610188), síndrome de Meckel (OMIM 611134) e síndrome de Senior-Loken (OMIM 610189).⁽¹⁰⁾ Esse gene está localizado no braço longo do cromossomo 12 (12q21.32). Em março de 2020, a tecnologia CRISPR-Cas9 foi usada pela primeira vez para editar o genoma humano.⁽²⁾ Foi realizada uma cirurgia de vitrectomia posterior via *pars plana* com descolamento da hialoide posterior e descolamento de retina para injeção do CRISPR-Cas9 no espaço sub-retiniano para editar uma mutação específica no íntron 26 do *CEP290*. Essa variante intrônica é comum entre pacientes com retinopatia associada ao *CEP290* (c.2991+1655A>G) e ela gera um *splicing* aberrante e um códon de parada prematura da proteína (p.Cys998*). Os resultados da fase 1/2 foram publicados recentemente em maio de 2024 e demonstraram segurança dessa terapia.⁽²²⁾

Essa mesma mutação intrônica também é alvo de outra terapia usando um oligonucleotídeo antisense, que é uma molécula sintética de fita simples de 15 a 35 nucleotídeos que podem hibridizar com sequências específicas da molécula de pré-RNA mensageiro (RNA_m) para melhorar a leitura e, consequentemente, produzir uma proteína mais funcional. O oligonucleotídeo antisense, *sepfarse-no* (QR-110), liga-se a uma região específica do pré-RNA_m do CEP290 para bloquear o *splicing* aberrante. Os resultados da fase 1/2 foram publicados em 2018. Essa terapia envolveu injeções intravítreas a cada seis meses não sendo necessário cirurgia retiniana.⁽²³⁾

RPGR

De acordo com o OMIM, o gene *RPGR* está associado a diferentes fenótipos como a retinose pigmentar (OMIM 300029), distrofia de cones e bastonetes (OMIM 304020), atrofia macular (OMIM 300834).⁽¹⁰⁾ O gene *RPGR* está situado no braço curto do cromossomo X, na posição Xp11.4. A proteína codificada por esse gene faz parte da constituição e formação do cílio conector dos fotorreceptores. Mutações no gene *RPGR* são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de retinose pigmentar ligada ao X (XLRP).⁽²⁴⁾ Outros genes que também causam XLRP são *OFD1*, *RP2* e o *RP6*.^(10,25)

Atualmente, há estudos em fase 3 (conduzidos pela *Beacon Therapeutics* e pela *Janssen/Meira GTx*) para pacientes com retinose pigmentar associada ao gene *RPGR* que consistem em cirurgia de retina com adição do material genético no espaço sub-retiniano. Os resultados parciais da fase 2 (NCT04850118) mostraram melhorias promissoras na microperimetria, FST e testes de mobilidade.⁽²⁶⁾

Além desses estudos, a empresa 4D Molecular Therapeutics está conduzindo um estudo de terapia com a administração intravítrea do 4D-125, dose única em fase 1/2 (NCT04517149).⁽²⁷⁾

CHM

De acordo com o OMIM, o gene *CHM* está associado a coroideremia (OMIM 303100).⁽¹⁰⁾ Esse gene está localizado no braço longo do cromossomo X na posição Xq21.2, seguindo um padrão de herança recessiva ligado ao cromossomo X e afetando cerca de 1 a cada 50 mil homens. O gene *CHM* é o único associado à coroideremia e ele codifica a enzima REP1 (do inglês *Rab escort protein 1*) que se liga a proteína Rab, permitindo sua ligação nas organelas para regular o transporte vesicular intracelular. O transporte de proteínas dentro dos fotorreceptores, a regulação da fagocitose e a degradação das membranas dos segmentos externos dos

fotorreceptores pelo epitélio pigmentado da retina são dependentes da proteína Rab escoltada pela REP1.⁽²⁸⁾

Mais de 330 variantes já foram descritas no gene *CHM* associadas à coroideremia que leva à atrofia coriorretiniana, que evolui centriptamente.^(28,29)

Estudos para tratamento da coroideremia com terapia gênica por meio de cirurgia retiniana foram conduzidos, mas não atingiram o desfecho primário desejado e não tiveram suas terapias aprovadas para uso comercial. Atualmente, a empresa *4D Molecular Therapeutics* está conduzindo estudo fase 1 para injeção intravítrea do REP1 (4D-110) (NCT04483440) em dose única.⁽³⁰⁾

CNGA3 e CNGB3

De acordo com o OMIM, os genes *CNGA3* (localizado no cromossomo 2q11.2) e *CNGB3* (localizado no cromossomo 8q21.3) estão associados à acromatopsia (OMIM 216900/OMIM 262300).⁽¹⁰⁾ Outros genes, como *GNAT2*, *PDE6C*, *PDE6H* e *ATF6*, também estão associados à acromatopsia, que é caracterizada principalmente por perda de discriminação de cores de forma completa ou incompleta, acuidade visual reduzida e fotofobia.⁽³¹⁾

Estudos fase 1/2 foram conduzidos para avaliar segurança e tolerabilidade da terapia gênica com adição de material genético para os genes *CNGA3* e *CNGB3*, responsáveis por aproximadamente 90% dos casos de acromatopsia.⁽³¹⁾

A STZ eyetrial, da Alemanha, também está conduzindo estudo de terapia gênica para avaliar a segurança e a eficácia de uma única injeção sub-retiniana bilateral de rAAV.h*CNGA3* em pacientes com acromatopsia ligada ao gene *CNGA3* (NCT02610582).⁽³²⁾

RS1

O gene *RS1* é o único associado à retinosquise juvenil ligada ao X (OMIM 312700),⁽¹⁰⁾ levando à separação das camadas da retina devido à disfunção da proteína retinosquise, proteína envolvida na adesão intercelular. O principal sinal é a maculosquise, devido à separação das camadas da retina, e o aspecto ao fundo de olho é descrito como “roda de carroça”. O exame de tomografia de coerência óptica macular demonstra a separação principalmente na camada nuclear interna. A camada nuclear externa e a plexiforme externa podem estar envolvidas. Pode haver acometimento das camadas de fibras nervosas e de células ganglionares. Esse gene está localizado no braço curto do cromossomo X (Xp22.13), e a retinosquise juvenil apresenta prevalência de 1:15 mil a 1:30 mil entre os nascidos vivos.^(6,33)

Já foram realizados estudos de terapia gênica em humanos por meio de injeções intravítreas, porém não

atingiram resultados significativos, não sendo aprovados.⁽⁶⁾ Atualmente, há estudos em andamento de terapia gênica, por meio da injeção sub-retiniana ATSN-201 (clinicaltrials.gov ID: NCT05878860), sendo necessário cirurgia retiniana.⁽³⁴⁾

USH2A

De acordo com o OMIM, o gene *USH2A* localizado no braço longo do cromossomo 1 (1q41) está associado à retinose pigmentar isolada (OMIM 613809) e à síndrome de Usher do tipo 2A (OMIM 276901).⁽¹⁰⁾ Dentre as síndromes oftalmológicas, a síndrome de Usher é a mais frequente, sendo o gene *USH2A* o mais prevalente seguido do gene *MYO7A*, que está associado à síndrome de Usher tipo 1B. A síndrome de Usher é uma ciliopatia com comprometimento dos fotorreceptores e das células ciliadas da cóclea e dos canais semicirculares.⁽³⁵⁾

Há estudo clínico do uso de oligonucleotídeo antisenso, *ultevurseno*, (NCT06627179) em fase 2 pela empresa Sepul Bio para mutações específicas no éxon 13 do gene *USH2A*. O estudo consiste em injeções intravítreas seriadas do medicamento em pacientes com retinose pigmentar.⁽³⁶⁾

ABCA4

De acordo com o OMIM, o gene *ABCA4* (OMIM 601691) está localizado no braço longo do cromossomo 1 (1p22.1) e está relacionado aos fenótipos de doença de Stargardt, SECORD, retinose pigmentar, distrofia de cones e bastonetes, *fundus flavimaculatus* e degeneração macular relacionada à idade. Esse gene se expressa fortemente nos fotorreceptores e codifica um transportador transmembrânico no segmento externo dessas células importante para o ciclo visual.⁽³⁷⁾

Uma das limitações da terapia gênica para o gene *ABCA4* é seu tamanho. O vetor AAV tem capacidade menor que o tamanho desse gene, por isso, diferentemente das outras terapias apresentadas neste artigo, o vetor *lentivirus equine infectious anemia virus* foi utilizado.⁽³⁸⁾ Outra estratégia consiste em usar duplo vetor para carrear o gene *ABCA4*.⁽³⁹⁾ Uma abordagem agnóstica da Ocugen (NCT05956626) e outra abordagem optogenética da *Nanoscope Therapeutics* (NCT05417126) estão em andamento para retinopatia pelo *ABCA4*.^(40,41)

DEGENERÇÃO MACULAR RELACIONADA A IDADE

Além da terapia gênica aprovada e em desenvolvimento para as diferentes distrofias hereditárias da retina

existem também estudos do uso da terapia gênica para doenças mais prevalentes, como a degeneração macular relacionada à idade (DMRI). Estudos de terapia gênica para DMRI demonstram o interesse de ampliar o uso dessa modalidade terapêutica em doenças mais prevalentes e multifatoriais.⁽⁴²⁾ O medicamento ABBV-RGX-314 injetado no espaço sub-retiniano tem por objetivo inibir o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), evitando o crescimento anormal de neovascularização macular.⁽⁴³⁾ Foi demonstrado que a medicação foi bem tolerada e sem repostas imunológicas clinicamente reconhecidas.⁽⁴³⁾ São necessários mais estudos antes da sua aprovação.

CONCLUSÃO

A terapia gênica é considerada opção no tratamento de algumas doenças oftalmológicas, contudo, são necessários os estudos clínicos para avaliar a resposta estrutural, funcional e sua aprovação. Além da terapia gênica aprovada e das outras citadas nesse artigo, existem estudos clínicos em andamento para outros genes e doenças. O uso da terapia gênica na oftalmologia está constantemente evoluindo, sendo prática constante em alguns centros pelo mundo, seja pelo uso em protocolos de estudos clínicos ou do tratamento aprovado com o Luxturna.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Palma MP contribuiu na concepção e delineamento do artigo, redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Salles MV e Sallum JMF contribuíram também na redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

REFERÊNCIAS

- Rodriguez DA, Nandigam L, Ku CA. The IRD gene therapy pipeline. *Retina Today*. 2024;p. 31-3.
- Oregon Health & Science University (OHSU). Case Eye Institute. Performs first-ever CRISPR gene editing within human body. OHSU; c2001-2025 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://www.ohsu.edu/casey-eye-institute/ohsu-performs-first-ever-crispr-gene-editing-within-human-body>
- Linden R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. *Estudos Avançados*. 2010;24:31-69.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2007.
- Alencar BO. Vetores virais para uso em terapia gênica. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. 2018;9(2).
- Sallum JM, Abalem MF, Melo MB, Finzi S. *Genética ocular*. 5a ed. Rio de Janeiro. 2019. p. 61-71.
- Ku CA, Pennesi ME. The new landscape of retinal gene therapy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(3):846-59.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Carta de aprovação de produto de terapia avançada. ANVISA; 2020 [citado 2025 Mar 1].

Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/ensaios-clinicos-autorizados/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-luxturna.pdf>

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro de produtos de terapias avançadas. Lista dos produtos de terapias avançadas registrados no Brasil. ANVISA; 2024. [citado 2025 Abr 23]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJoiZGRiYTU4ZTI0MDY0Y00M2E2LTlkYWEtNWE2NjU2MDRjOGNkIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZjZjMtNGQzNS04MGM3LWl3MDg1ZjZlZGQ4MSJ9>
- Johns Hopkins University. OMIM®. Online Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University; c1966-2025 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://www.omim.org/>
- Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, Pennesi ME, Leroy BP, Hamel CP, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:58-70.
- Bowne SJ, Humphries MM, Sullivan LS, Kenna PF, Tam LC, Kiang AS, et al. A dominant mutation in RPE65 identified by whole-exome sequencing causes retinitis pigmentosa with choroidal involvement. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(10):1074-81.
- Hull S, Mukherjee R, Holder GE, Moore AT, Webster AR. The clinical features of retinal disease due to a dominant mutation in RPE65. *Mol Vis*. 2016;22:626-35.
- Aguirre GD, Baldwin V, Pearce-Kelling S, Narfström K, Ray K, Acland GM. Congenital stationary night blindness in the dog: common mutation in the RPE65 gene indicates founder effect. *Mol Vis*. 1998;4:23.
- Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet*. 2001;28(1):92-5.
- Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh EN Jr, Mingozzi F, Bennicelli J, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2240-8.
- Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849-60. Erratum in: *Lancet*. 2017;390(10097):848.
- Ferraz Sallum JM, Godoy J, Kondo A, Kutner JM, Vasconcelos H, Maia A. The first gene therapy for RPE65 biallelic dystrophy with voretigene neparvec-rzyl in Brazil. *Ophthalmic Genet*. 2022;43(4):550-4.
- Ku CA, Igelman AD, Huang SJ, Vasconcelos H, da Palma MM, Bailey ST, et al. Improved Rod Sensitivity as Assessed by Two-Color Dark-Adapted Perimetry in Patients with RPE65-Related Retinopathy Treated With Voretigene Neparvec-rzyl. *Transl Vis Sci Technol*. 2023;12(4):17.
- Maguire AM, Russell S, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Drack AV, et al. Durability of Voretigene Neparvec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. *Ophthalmology*. 2021;128(10):1460-8.
- Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, Lee TC, Havunjan M, Schwartz H, et al. Perifoveal Chorioretinal Atrophy after Subretinal Voretigene Neparvec-rzyl for RPE65-Mediated Leber Congenital Amaurosis. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(1):58-64.
- Pierce EA, Aleman TS, Jayasundera KT, Ashimatey BS, Kim K, Rashid A, et al. Gene Editing for CEP290-Associated Retinal Degeneration. *N Engl J Med*. 2024;390(21):1972-84.
- Cideciyan AV, Jacobson SG, Drack AV, Ho AC, Chang J, Garafalo AV, et al. Effect of an intravitreal antisense oligonucleotide on vision in Leber congenital amaurosis due to a photoreceptor cilium defect. *Nat Med*. 2019;25(2):225-8.
- Martinez-Fernandez De La Camara C, Nanda A, Salvetti AP, Fischer MD, MacLaren RE. Gene therapy for the treatment of X-linked retinitis pigmentosa. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018;6(3):167-177.
- Tong Z, Yang Z, Meyer JJ, McInnes AW, Xue L, Azimi AM, et al. A novel locus for X-linked retinitis pigmentosa. *Ann Acad Med Singap*. 2006;35(7):476-8.

26. Beacon Therapeutics announces positive 12-month data from phase 2 SKYLINE trial of AGTC- 501 in patients with X-linked retinitis pigmentosa. Beacon Therapeutics; 2024 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://www.beaontx.com/news-and-events/beacon-therapeutics-announces-positive-12-month-data-from-phase-2-skyline-trial-of-agtc-501-in-patients-with-x-linked-retinitis-pigmentosa/>
27. 4D-125 in patients with x-linked retinitis pigmentosa (XLRP). ClinicalTrials.gov; 2025 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04517149>.
28. Mitsios A, Dubis AM, Moosajee M. Choroideremia: from genetic and clinical phenotyping to gene therapy and future treatments. *Ther Adv Ophthalmol*. 2018;10:2515841418817490.
29. HGMD®. The Human Gene Mutation Database. [cited 2025 Apr 24]. Available from: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=CHM>
30. Dose escalation study of intravitreal 4d-110 in patients with choroideremia. ClinicalTrials.gov; 2024 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04483440>
31. Michalakakis S, Gerhardt M, Rudolph G, Priglinger S, Priglinger C. Achromatopsia: Genetics and Gene Therapy. *Mol Diagn Ther*. 2022;26(1):51-59.
32. Safety and efficacy of rAAV.hCNGA3 gene therapy in patients with CNGA3-linked achromatopsia. ClinicalTrials.gov; 2024 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02610582>
33. Grigg JR, Hooper CY, Fraser CL, Cornish EE, McCluskey PJ, Jamieson RV. Outcome measures in juvenile X-linked retinoschisis: A systematic review. *Eye (Lond)*. 2020;34(10):1760-9.
34. ATSN-201 gene therapy in RS1-associated x-linked retinoschisis. ClinicalTrials.gov; 2025 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05878860>
35. Nisenbaum E, Thielhelm TP, Nourbakhsh A, Yan D, Blanton SH, Shu Y, et al. Review of Genotype-Phenotype Correlations in Usher Syndrome. *Ear Hear*. 2022;43(1):1-8.
36. Study to evaluate ultevursen in subjects with retinitis pigmentosa (rp) due to mutations in exon 13 of the ush2a gene. ClinicalTrials.gov; 2025 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT06627179>
37. Fujinami K, Waheed N, Laich Y, Yang P, Fujinami-Yokokawa Y, Higgins JJ, et al. Stargardt macular dystrophy and therapeutic approaches. *Br J Ophthalmol*. 2024;108(4):495-505.
38. Parker MA, Erker LR, Audo I, Choi D, Mohand-Said S, Sestakauskas K, 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/ia clinical trial, cohorts 1-5. *Am J Ophthalmol*. 2022;240:285-301.
39. McClements ME, Barnard AR, Singh MS, Charbel Issa P, Jiang Z, Radu RA, et al. An AAV Dual Vector Strategy Ameliorates the Stargardt Phenotype in Adult Abca4^{-/-} Mice. *Hum Gene Ther*. 2019;30(5):590-600.
40. Study to assess the safety and efficacy of OCU410ST for Stargardt disease. ClinicalTrials.gov; 2025 [cited 2025 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=NCT05956626>
41. Safety and effects of a single intravitreal injection of vmco-010 optogenetic therapy in subjects with Stargardt disease [cited 2025 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=NCT05417126>
42. Foundation Fighting Blindness (FFB). Clinical trial pipeline. FFB; c2025 [cited 2025 Apr 1]. Available from: <https://www.fightingblindness.org/clinical-trial-pipeline>
43. Campochiaro PA, Avery R, Brown DM, Heier JS, Ho AC, Huddleston SM, et al. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration by subretinal delivery of RGX-314: a phase 1/2a dose-escalation study. *Lancet*. 2024;403(10436):1563-73.