ЛЕЧЕНИЕ НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ РЕТИНАЛНИ ДИСТРОФИИ. ПЕРСПЕКТИВИ И СОЦИАЛНИ АСПЕКТИ

Е. Мермеклиева

Клиника по офталмология, УБ „Лозенец“, МФ при СУ „Св. Климент Охридски“ – София

TREATMENT OF HEREDITARY RETINAL DYSTROPHIES. PERSPECTIVES AND SOCIAL ASPECTS

E. Mermeklieva

Clinic of Ophthalmology, Lozenetz University Hospital, Medical Faculty, Sofia University "Sv. Kliment Ohridski" – Sofia

Резюме. Въведение: Наследствените ретинални дистрофии са хетерогенна група наследствени заболявания със сравнително ниска честота в човешката популация, характеризиращи се със засягане на различни слоеве на ретината, най-често комплексът ретинен пигментен епител – фоторецептори, и причиняващи тежко зрително увреждане – загуба на нощно зрение, зрително поле, цветно зрение и зрителна острота в началните етапи, и водещи до прогресивна и тежка загуба на зрителната функция чрез промяна в анатомията и функцията на ретината. **Цел:** Целта на проучването е да се представят съвременните терапевтични възможности в лечението на наследствените ретинални дистрофии, да се анализират терапиите, които се експериментират в момента, както и перспективите и социалните аспекти, специфични за този вид заболявания. **Методи и резултати:** С напредъка в науката и технологиите се въвеждат нови, все по-усъвършенствани методи за ранна диагностика на тези заболявания, което позволява много точна топографска локализация на дефекта. А заедно с развитието на генетиката, оптогенетиката, молекулярната биология, биохимията на ретината и регенеративната медицина те осигуряват по-добро разбиране на механизма на тези заболявания и увеличават терапевтичните възможности. Лечението на много от наследствените ретинални дистрофии все още е проблематично, но тъй като повечето от тях водят до тежка инвалидизация на индивида, усилията на учените са насочени към намиране на подходяща терапия. За много от тези заболявания се извършват клинични проучвания в световен мащаб, резултатите от някои от тях са обнадеждаващи. **Заклучение:** Въпреки че лечението на много от наследствените ретинални дистрофии е все още в експериментален етап, в близко бъдеще се очаква да се въведат много ефективни терапии за тези нелечими понастоящем заболявания.

Ключови думи: наследствени ретинални дистрофии, генна терапия, редки очни болести

Abstract. Introduction: Hereditary retinal dystrophies are a heterogeneous group of diseases with a relatively low frequency in the human population, characterized by involvement of different retinal layers, most often the complex retinal pigment epithelium – photoreceptors and causing severe visual impairment – loss of night vision, visual field, color vision and visual acuity in the initial stages and leading to progressive and severe loss of visual function by altering the retinal anatomy and function. **Objective:** To present the current therapeutic opportunities in treatment of hereditary retinal dystrophies, to analyze the therapies that are currently being experimented with, as well as the perspectives and social aspects, specific to this type of diseases. **Methods and results:** The development of science and technologies has led to the introduction of new, increasingly sophisticated methods for early diagnosis of these diseases, which enable a very accurate topographical localization of the defect. And together with the advances in genetics, optogenetics, molecular biology, retinal biochemistry and regenerative medicine, they provide a better understanding of the mechanism of these diseases and increase the therapeutic opportunities. The treatment of many of the hereditary retinal dystrophies is still problematic, but since most of them lead to severe disability of the individual, the scientists' efforts are focused on finding appropriate therapy. Many of these diseases are undergoing clinical trials worldwide, and the results of some are encouraging. **Conclusion:** Although the treatment of many of the hereditary retinal dystrophies is still in an experimental phase, many effective therapies for these currently incurable diseases are expected to be introduced in the near future.

Key words: hereditary retinal dystrophies, gene therapy, rare eye disease

ВЪВЕДЕНИЕ

„Редките очни болести“ са заболявания със сравнително ниска честота в човешката популация. За „редки болести“ се приемат тези, чиято честота е по-малка от 1:2000 души население. Познати са около 900 „редки очни болести“. От тях най-голям дял имат наследствените дистрофии на ретината (НДР). Според различни източници около 750 са дистрофиите на ретината, хориоидеята или и на двете заедно, като специфичният генен дефект е идентифициран при около 270 от тях [1].

Наследствените дистрофии на ретината са хетерогенна група наследствени заболявания, характеризиращи се с увреждане на различни слоеве на ретината, най-често комплекса ретинен пигментен епител (РПЕ) – фоторецептори, и причиняват тежко зрително увреждане – загуба на нощно зрение, зрително поле, цветно зрение и зрителна острота в началните етапи и водят до прогресивна и тежка загуба на зрителната функция чрез промяна на анатомията и функцията на ретината [2].

Тъй като това са заболявания със сравнително малка честота в човешката популация, точната топографска локализация на дефекта, както и тяхното генетично диагностициране се пренебрегваше доскоро, още повече че не съществуваше надеждно лечение. Терапията на много от тези заболявания е все още проблематична, но тъй като в по-голямата си част те са силно инвалидизиращи, усилията на учените по света са насочени към намирането на подходящо лечение, което окуражава нас и нашите пациенти.

КЛАСИФИКАЦИЯ НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ РЕТИНАЛНИ ДИСТРОФИИ

Съществуват различни класификации, но най-често използвана е анатомичната, която се базира на първично засегнатия слой – ретина, макула, РПЕ, хориоидея, стъкловидно тяло/ретина. Този подход не винаги е най-правилен, защото при някои дистрофии са засегнати няколко слоя или области едновременно [2].

Друг вид класификация се базира на наследствеността. Изучени са много родословия, което дава възможност за проучване на начините на унаследяване в поколенията.

Съществува и трети тип класификация, която почива на фенотипната оценка, извършена след клиничен преглед, електрофизиологични и психофизични изследвания. Внимателният анализ на резултатите от всички тези изследвания дава възможност за причисляване към определена нозологична група клинично, а по-късно потвърдена и от молекулярни изследвания [2].

Дистрофиите с първично дифузно засягане на фоторецепторите се класифицират отделно от тези с преобладаващо централно (макулно) засягане, тъй като се различават съществено по симптомите и прогнозата.

Дифузната дистрофия на фоторецепторите е разделена в зависимост от първично засегнатата група фоторецептори на cone-rod и rod-cone дистрофии.

Съществуват и групи с първично засягане на хориоидеята, както и витреоретинални дистрофии.

В зависимост от хода на развитие на заболяването, те се делят на стационарни и прогресиращи.

Наследствените заболявания на окото имат двустранно симетрично засягане и ако процесът е едностранен, трябва да се търсят други причини – интраутеринни инфекции, травми или възпалителни заболявания.

Съществуват изолирани форми, които протичат само с очно засягане, както и синдромни дистрофии, които са част от по-широк болестен процес, ангажиращ и други тъкани и органи.

ТЕРАПИЯ НА НДР, СОЦИАЛНИ АСПЕКТИ, ПЕРСПЕКТИВИ

Лечението на НДР, също като лечението на останалите „редки болести“, представлява предизвикателство за всяка национална здравна система, в това число и българската.

На диагностицираните пациенти трябва да се обърне специално внимание, особено относно вероятността за ослепяване. Необходимо е подробно и внимателно да се обясни, че това са хронични, бавно прогресиращи заболявания, които водят до тежко засягане на зрителната функция. По тази причина пациентите трябва да бъдат обучени да си служат с остатъчното си зрение.

Задължително е да се извърши генеалогично и медико-генетично изследване, за да се установи увредата и да се проследи разпространението на заболяването в рамките на фамилията. От съществена важност за тези пациенти е и семейното планиране, възможностите за използване на пренатална диагностика.

Когато пациентите са достатъчно осведомени, те могат да вземат и по-правилни решения относно организацията на домашната си среда, възможностите за професионално ориентирание, за зрителна рехабилитация и възвръщане на мобилността в пространството. Днес вече съществуват много допълнителни средства за пълноценното развитие на тези хора в обществото – специализирани компютърни системи, специални телескопични средства, използване на кучета водачи.

На този етап за същинско лечение при много от НДР е трудно да се говори, въпреки че през последните години се възлагат много надежди на съвременни експериментални лечения с трапсплантация на ембрионални стволови клетки субретинално, имплантиране на специални чипове в ретината, свързани с външни устройства, с цел да стимулират останалата функционираща ретина, за да се получи някакво полезно зрение. Въпреки че има вече такива устройства, все още се работи усилено за тяхното усъвършенстване. Много надежди се възлагат на генната терапия, която обаче при повечето заболявания е в експериментален стадий (с едно изключение) и има един съществен недостатък – много високата цена, непосилна за пациента и за повечето здравни системи.

Поставянето на диагнозата не освобождава офталмолога от контрол върху заболяването – така се установява скоростта на прогресията на болестта и се следи за развитие на усложнения като катаракта, която би могла да се оперира, или кистозен макулен едем, който обаче много трудно се повлиява от anti-VEGF терапия или Acetazolamide [3, 4].

Хранителните добавки също влизат в съображение, най-подходящи са тези, съдържащи лутеин и зеаксантин. Добавките, съдържащи високи дози вит. А, трябва да се избягват, особено при доказана болест на Stargardt.

Целесъобразна е и препоръката за избягване на тютюнопушенето, ретинотоксичните и невротоксични медикаменти [5, 6].

Счита се, че използването на специални очила за фотозащита, блокиращи лъчи с дължина на вълната до 510-550 nm, имат благотворно влияние, като увеличават контрастната чувствителност, което е много важно при пациентите с пигментен ретинит (ПР). При болестта на Stargardt използването на специални протективни очила с филтри, блокиращи синята светлина, са полезни, тъй като при това заболяване се акумулира липофусцин в клетките на РПЕ, който абсорбира синята светлина, при което се отделят свободни радикали, водещи до увреждане на фоторецепторите [1].

Бързоразвиващите се софтуерни технологии, компютърни и мобилни приложения предоставят все повече възможности за пациентите с ниско зрение. Предвид голямото разнообразие, съществено е предоставянето на точното устройство съобразно индивидуалните нужди, както и осигуряване на подходящо обучение.

Едно от предизвикателствата за хората със слабо зрение е придвижването в пространството, особено в непозната обстановка. Често при прогресивна загуба на зрение пациентите рязко ограничават движението си поради опасността от нараняване. Поради това обучението в самостоятелна мобилност е много важно при тези пациенти. Ползването на специален бастун помага не само на пациента, но и на околните, за да го разпознаят и да го пазят. Друга възможност е кучето водач [7].

Напоследък много усилия са съсредоточени в търсенето на генните дефекти и патофизиологичните механизми, които са в основата на ретиналните дистрофии. Откриването на мутиралите гени дава възможност за развитие на генна терапия при тези иначе нелечими заболявания. Въвежда се нов клас фармацевтични продукти, наречен биофармацевтици. Това са продукти, получени от рекомбинантни организми; представляват активен ген или протеин, които могат да коригират генната мутация, като модифицират генетичния състав на човешките клетки с въвеждането на нов ДНК код [8].

От 2018 г. за една от формите с мутация в двата алела на RPE65 гена, фенотипно изявена като леберова конгенитална амавроза, е разрешена за употреба първата генна терапия на наследствена ретинална дистрофия (Voretigene neparvovect), след преминали успешно клинични изпитвания. При нея се използват адено-асоциирани вируси като вектори за замяна на дефектния ген. Резултатите показват трайно подобрене на зрителната острота до различаване на обекти, подобрени периметрични резултати, подобрена мобилност в пространството, без съществени странични ефекти [9].

Понастоящем се провеждат множество клинични проучвания за лечение на голяма част от НДР, при които се използват възможностите на генната терапия, аденовирусни вектори, заместващи дефектния ген, се поставят субретинално [9-14].

Извършват се и други клинични проучвания, при които се използват различни медикаменти – антиоксиданти и детоксикиращи средства с различен начин на приложение и механизъм на действие, като предварителните резултати са обнадеждаващи [9, 12, 15-17].

Понастоящем се провеждат няколко клинични проучвания за лечение на X рецесивен ПР, който води до тежко увреждане на фоторецепторите в ранна детска възраст. Използват се аденовирусни вектори (AAV8) за замяна на мутация в дефектния ген RPGR, които се поставят субретинално. Проучванията все още не са приключили, но първите резултати вече са публикувани и показват подобрене в периметричните изследвания при голям брой от пациентите, както и подобрене на зрителната острота, което звучи окуражаващо. Не се наблюдават сериозни странични ефекти [11].

Съществува и друго клинично проучване, при което се използва орална субстанция с кодово име QLT091001 (Zuretinol acetate) за лечение на леберова амавроза или ПР, причинени от AP предаващи се мутации RPE65 или LRAT [10, 18].

При друго клинично проучване се изследва ефективността на препарат с кодово име QR-421a, който представлява РНК олигонуклеотид за интравитреално приложение, поставен еднократно при пациенти с ПР и синдро-

м на Usher с мутация в екзон 13 от USH2A гена. Резултатите се очакват след около 2 г. [9, 13, 14].

Друго клинично проучване, което тече в момента, е за лечение на болест на Stargardt, при което се инжектира субретинално аденовирусен вектор SAR422459, който да замени дефектния ген. Резултатите са обнадеждаващи [12].

В етап на изпитване е и друг медикамент за перорално приложение с кодово име ALK-001 за лечение на болест на Stargardt, което има за цел да предотврати образуването на токсични димери на витамин А в ретината.

Друго клинично проучване изследва нов перорален медикамент за лечение на болест на Stargardt, наречен Emixustat, който е разработен за забавяне натрупването на токсичните отпадни продукти, за които се смята, че са отговорни за загубата на зрителна функция при това заболяване [17].

Провежда се и друго рандомизирано, контролирано клинично изпитване, оценяващо безопасността и ефикасността на Zimura (avacincaptad pegol) за интравитреално приложение, насочен към „системата на комплемента“, която се смята, че се активира и причинява увреждане на клетки на ретината след натрупване на токсичните на витамин А отпадни продукти при болестта на Stargardt [17].

Друго клинично проучване изпитва N-acetylcysteine (NAC) и N-acetylcysteine amide (NACA), производни на N-ацетилцистеина, който е антиоксидант и е предназначен да забави загубата на зрение, като предпазва клетките на ретината от оксидативен стрес. Както е известно, оксидативният стрес е процес, който ускорява и изостря дегенерацията при много наследствени състояния на ретината. Проучването се извършва при пациенти в ранен стадий на ПР [15, 16].

Друг медикамент, известен като LBS-008, е в процес на изпитване. Той е предназначен да предотврати натрупването на токсични отпадни продукти в окото (липофусцин и свързан с липофусцина материал), което причинява увреждане на ретината при болестта на Stargardt [9].

Друго лекарство, което е в процес на проучване за лечение на болестта на Stargardt,

е Remofuscin, чието действие е също предотвратяване натрупването на отпадни продукти [12].

Изследват се и различни инхибитори на протеинкиназата, които при различни животински модели показват забавяне на дегенерацията на ретината, но тепърва предстои изпитването да започне при хора [12].

При друго проучване се извършва замяна на дефектния ген при мутация в ген PDE6B субретинално, отново с помощта на аденовирусни вектори [9].

В момента във Великобритания тече проучване за генна терапия при пациенти с ахроматопсия с дефект в гени CNGA3 и CNGB3 [19].

При пациенти с Congenital stationary night blindness е проведено малко проучване с перорално приложение на 9-цис бетакаротен, показал ефективност с подобряване на зрителното поле и амплитудите на електроретинографията при пациенти с RDH5 мутация [1].

Извършват се изпитвания и на протективното действие на цилиарен невротрофичен фактор (CNTF) и т. нар. Rod Derived Cone Viability Factor (RdCVF) на животински модели [1].

Оптогенетиката е модерно направление, което предоставя възможност да се предадат нови фоточувствителни свойства на невроните от вътрешните слоеве на ретината като биполярни и ганглийни клетки, които, както знаем, не притежават такива. При това още експериментално лечение се трансферира до вътрешните неврони на ретината ген, кодиращ фоточувствителен протеин, наречен каналродопсин-2, или халородопсин. Той може да бъде сензитивен към всички лъчи от видимия спектър на светлината или чрез генна модификация да се филтрира чувствителността му към лъчи с определена дължина на вълната с цел фотопротекция. Тази комбинация от генна терапия и електроника дава възможност за стимулация на голям брой неврони чрез използване на вирусни вектори чрез интравитреална апликация [1, 20, 21]. В момента се провежда клинично проучване, при което се използва единична доза интравитреално приложен медикамент GS030-DP (рекомбинантен аденоасоцииран вирален вектор), след което посредством екс-

периментален дивайс (стимулиращи очила) се извършва повтаряща се светлинна стимулация при пациенти с напреднал ПР – отново се оценява възможността за разпознаване на обекти и самостоятелна мобилност [22].

Друг съвременен подход за лечение на наследствените ретинални заболявания е използване постиженията на т.нар. регенеративна медицина. Чрез имплантиране на стволови клетки, притежаващи уникалната способност да се диференцират в определено направление, се заменя дефектният вид клетки в ретината. Последните проучвания при животински модели показват, че при трансплантирането става и прехвърляне на цитоплазмен материал от донорната клетка на реципиентните фоторецептори [16, 23-27]. Възможно е също така да се извърши прехвърляне на материал между клетките с терапевтична цел, напр. стимулиране на мюлерови клетки на гостоприемника към диференцирането им във фоторецептори [26]. В тази насока също се извършват експериментални проучвания.

Друг многообещаващ подход е използването на in vitro получени ретинни органоиди в резултат на култивирането на автоложни плурипотентни стволови клетки, които да се използват за терапевтични цели [28, 29]. Е. Lavik и нейният екип през 2017 г. печелят наградата на американския National Eye Institute, предлагайки метод за получаване на 3D принтирани модели на ретинални тъкани. Те създават в лабораторни условия слоеве от различни видове неврони в ретината, като методът им позволява да бъдат правилно ориентирани, за да имитират структурата на човешката ретина [30].

Друго съвременно предизвикателство е навлизането на роботиката в офталмохирургията – разработват се роботизирани системи, чрез които се извършва субретинална апликация както на стволови клетки, така и на различните биофармацевтични агенти при генната терапия [1].

През 2013 г. в Америка получава одобрение използването на епиретинно имплантиран ретинен стимулатор (зрителна протеза) при пациенти с много напреднал ПР за подобрене на зрителната острота, като изисква-

нето за използването му е наличие на останали функциониращи ганглийни клетки и здрав диск на зрителния нерв, както и пациентът да има предишен зрителен опит, т.е. да не е слеп по рождение. Стимулаторът заедно с антена се пришива към склерата, а електрод се поставя епиретинално след направена витректомия. Електродите се свързват с екран или със специални очила. Целта е устройството да подпомогне получаването на образи и да осигури независима мобилност на пациентите с много ниско зрение. Общо около 200 пациенти в света използват със задоволителен ефект това устройство понастоящем [31, 32].

Около 31 клинични проучвания на различни лечения на наследствените ретинални дистрофии се провеждат в световен мащаб в момента.

Изучаването на човешкия геном и откритията за възможностите на стволовите клетки осигуряват нови перспективи за препрограмиране на много от наследствените болести и разширяване на набора от инструменти за въздействие при тези заболявания.

Изводът, който можем да си направим, е, че фармацевтичните компании проявяват голям интерес към научните постижения в областта на генната терапия и в скоро време би трябвало да се очакват нови, ефективни медикаменти за лечение на тези инвалидизиращи заболявания. Пътят, който трябва да се извърви, не е никак лесен, в момента се търсят химичните формули, уточняват се дозировки, търси се най-ефективният и безвреден начин на приложение, тъй като понастоящем повечето терапии, които се изпитват, са за интравитреално приложение, което е технически по-трудно изпълнимо и не най-безопасно.

Друга трудност за извършване на клиничните проучвания при тези болести е ранната възраст на засегнатите, което е пречка за този вид дейност. При повечето проучвания се включват вече пораснали индивиди, чийто функционален ретинен капацитет обаче е много малък, уврежданията са вече много напреднали и оттам и възможностите за възстановяване – по-малки.

В нашата страна грижата за пациентите с ретинални дистрофии е недостатъчна. Няма ясна статистика за броя на страдащите от

тези заболявания, което да позволи планиране на грижите. Поради това че тези болести се срещат рядко, няма достатъчно специалисти, обединени в едно звено, които да могат да поемат комплексно лечението и рехабилитацията на тези пациенти. Достъпността до генетични изследвания е ограничена. Възможността за ползване на добри помощни средства е финансово затруднена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Това са световните тенденции в лечението на пациентите с наследствени ретинални дистрофии. И въпреки че лечението на много от тези заболявания е все още в експериментален етап, в близко бъдеще се очаква да се въведат много ефективни терапии за тези не-лечими сега заболявания.

Добрата грижа за тези пациенти изисква тясна колаборация между специалисти от различни области – офталмолози, електрофизиолози, генетици, молекулярни биолози, оптометристи и социални работници, за да се почувстват те пълноценни и вградени в обществото.

КНИГОПИС

1. Henderson RH. Inherited retinal dystrophies, Paediatrics and child health. 2020; 30(1):19-27.
2. AAO Retina and vitreous Basic and clinical science course 2017-2018. 2017; 180-215.
3. Eagle RC, Lucier AC, Bernardino VB et al. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2009; 30(2):63-68.
4. Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG et al. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1989; 107(10):1445-1452.
5. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128:403-411.
6. Berson EL, Weigel-DiFranco C, Rosner B et al. Association of vitamin A supplementation with disease course in children with retinitis pigmentosa. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136:490-495.
7. Stratieva P. "Vision for Vision" Project. Report of the condition of the visual health in Bulgaria. *Retina Bulgaria.* 2020; 31-39.
8. Rakoczy EP. Gene- and cell-based treatment strategies for the eye. *Essentials in Ophthalmology.* Springer. 2015; 2-6.

9. Davis JL. The Blunt End: Surgical Challenges of Gene Therapy for Inherited Retinal Diseases. *Am J Ophthalmol.* 2018 Dec;196:xxv-xxix. doi: 10.1016/j.ajo.2018.08.038. Epub 2018 Sep 5.
10. Maguire AM, High KA, Auricchio A et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2009; 374(9701):1597-1605.
11. 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.
12. Eagle RC, Lucier AC, Bernardino VB et al. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2009; 30(2):63-68.
13. Palmowski-Wolfe A, Stingl K, Habibi I et al. Novel PDE6B Mutation Presenting with Retinitis Pigmentosa – A Case Series of Three Patients. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2019 Apr;236(4):562-567. doi: 10.1055/a-0811-5480.
14. Parmeggiani F, Barbaro V, De Nadai K et al. Identification of novel X-linked gain-of-function RPGR-ORF15 mutation in Italian family with retinitis pigmentosa and pathologic myopia. *Sci Rep.* 2016; 6:39179. Published online 2016 Dec 20. doi:10.1038/srep39179.
15. Lee SY, Usui S, Zafar AB et al. N-Acetylcysteine promotes long-term survival of cones in a model of retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol.* 2011; 226:1843-1849.
16. Schimel AM, Abraham L, Cox D et al. N-acetylcysteine amide (NACA) prevents retinal degeneration by up-regulating reduced glutathione production and reversing lipid peroxidation. *Am J Pathol.* 2011; 178:2032-2043.
17. Sears AE, Bernstein PS, Cideciyan AV et al. Towards Treatment of Stargardt Disease: Workshop Organized and Sponsored by the Foundation Fighting Blindness. *Transl Vis Sci Technol.* 2017; 6(5):6. Published online 2017 Sep 14. doi:10.1167/tvst.6.5.6.
18. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008; 358(21):2231-2239.
19. Retina UK, <https://retinauk.org.uk> A patient charity supporting all those with inherited retinal dystrophies.
20. Busskamp V, Picaud S, Sahel JA et al. Optogenetic therapy for retinitis pigmentosa. *Gene Ther.* 2012; 19:169-175.
21. Barrett JM, Berlinguer-Palmini R, Degenaar P. Optogenetic approaches to retinal prosthesis. *Vis Neurosci.* 2014; 31:345-354.
22. Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L et al. Argus II Study Group. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology.* 2012; 119(4):779-788.
23. Barber AC, Hippert C, Duran Y et al. Repair of the degenerate retina by photoreceptor transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110:354-359.
24. MacLaren RE, Pearson RA, MacNeil A et al. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature.* 2006; 444:203-207.
25. Sanges D, Simonte G, Di Vicino U et al. Reprogramming Müller glia via in vivo cell fusion regenerates murine photoreceptors. *J Clin Invest.* 2016; 126:3104-3116.
26. Santos-Ferreira T, Llonch S, Borsch O et al. Retinal transplantation of photoreceptors results in donor-host cytoplasmic exchange. *Nat Commun.* 2016; 7:13028.
27. Singh MS, Charbel Issa P, Butler R et al. Reversal of end-stage retinal degeneration and restoration of visual function by photoreceptor transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110:1101-1106.
28. Parfitt D, Lane A, Ramsden CM et al. Identification and correction of mechanisms underlying inherited blindness in human iPSC-derived optic cups. *Cell Stem Cell.* 2016; 18:769-781.
29. Llonch S, Carido M, Ader M. Organoid technology for retinal repair. *Dev Biol.* 2018; 433:132-143.
30. Lavik E, Bernstein S, Day A et al. NEI 3-D Retina Organoid Challenge spurs next-generation models to study blinding diseases and test therapies. National Eye Institute awards prize for 'Retina in a dish' competition. 2017; Sept 28.
31. da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS et al. Five-year safety and performance results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016; 123:2248-2254.
32. Dagnelie G, Christopher P, Arditi A et al. Performance of real-world functional vision tasks by blind subjects improves after implantation with the Argus(R) II retinal prosthesis system. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 45:152-159.