

LCA2 型基因治疗临床试验研究进展

赵儒意¹, 罗学廷², 谭薇¹

引用: 赵儒意, 罗学廷, 谭薇. LCA2 型基因治疗临床试验研究进展. 国际眼科杂志 2019;19(10):1700-1703

基金项目: 沪遵眼病防治临床医学科技创新中心[No.遵市科合(2018)4号]

作者单位:¹(563000)中国贵州省遵义市, 遵义医科大学第三附属医院眼科;²(200080)中国上海市第一人民医院眼科

作者简介: 赵儒意, 女, 在读硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 谭薇, 女, 毕业于第三军医大学, 博士, 主任医师, 主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、青光眼. tanwei950118@sina.com

收稿日期: 2019-04-18 修回日期: 2019-09-05

摘要

Leber 先天性黑矇 (Leber's congenital amaurosis, LCA) 是一种遗传性致盲性眼病, 在婴儿早期出现严重的视力低下或丧失。该疾病的 LCA2 型与 RPE65 的突变相关。既往对于 LCA2 在内的遗传性视网膜疾病无有效治疗方法。近年来, 随着基因治疗技术的进步, 遗传性视网膜疾病的治疗进展取得了巨大进步, 其中最成功的便是 LCA2 的基因治疗。本文简要介绍了 LCA2 基因治疗的发展, 并对既往 LCA2 临床试验中的注射剂型、剂量、注射方式、测量方法、治疗效果与年龄的相关性和治疗效果的稳定性进行综述, 为 LCA2 基因治疗进入我国临床工作提供参考及临床经验。

关键词: Leber 先天性黑矇; LCA2; RPE65; 基因治疗; 遗传性视网膜疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.15

Progress in research on LCA2 gene therapy

Ru-Yi Zhao¹, Xue-Ting Luo², Wei Tan¹

Foundation item: Shanghai and Zunyi Eye Disease Prevention and Treatment Clinical Medical Science and Technology Innovation Center [No.ZunShiKeHe(2018)4]

¹Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; ²Department of Ophthalmology, Shanghai First Hospital, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Wei Tan. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. tanwei950118@sina.com

Received:2019-04-18 Accepted:2019-09-05

Abstract

• Leber's congenital amaurosis (LCA) is a genetic eye disease that can cause blindness. Infants with LCA may

have a severe low vision or loss of vision at the early stage. The LCA2 type of this disease is related to RPE65 mutation. According to previous studies, there is no effective treatment for genetic retinal diseases including LCA2. In recent years, with the advances in gene therapy technology, great progress in the treatment of genetic retinal diseases has been made, among which the most successful one is the gene therapy of LCA2. This paper briefly introduces the development of the gene therapy of LCA2, and reviews the correlation between age and injection type, dosage, injection method, measuring method as well as therapeutic effect and the stability of therapeutic effect in previous clinic trials, which provides reference and clinical treatment experience for the clinical application of the gene therapy of LCA2 in China.

• **KEYWORDS:** Leber congenital amaurosis; LCA2; RPE65; gene therapy; hereditary retinal disease

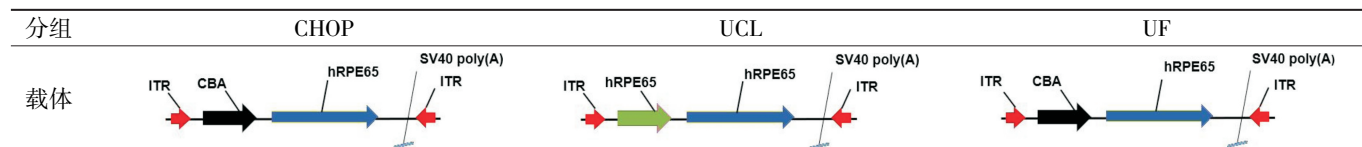
Citation: Zhao RY, Luo XT, Tan W. Progress in research on LCA2 gene therapy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(10):1700-1703

0 引言

Leber 先天性黑矇 (LCA) 是一种遗传性致盲性眼病, 其特征是在幼年时期出现严重的视力丧失和视细胞的进行性变^[1-2]。其中 LCA2 是由视网膜色素上皮特异性 65kD 蛋白基因 (RPE65) 突变引起, 约占所有 LCA 的 6%^[3]。RPE65 在视网膜色素上皮细胞中表达并编码 65kD 蛋白质, 该蛋白质是视循环的关键组分^[4], 缺乏功能性 RPE65 将导致 11-顺式视黄醛缺乏, 使得视杆细胞不能产生光化学反应。早期视锥细胞可通过替代途径获得 11-顺式-视黄醛^[4-5], 故患有 LCA 的患者早期可依靠视锥细胞代偿获得视力, 但随着视锥细胞的进行性退化最终也会导致视功能的丧失。

在动物模型基因治疗的安全性、有效性被证实的基础上^[6-9], 费城儿童医院 (CHOP)、伦敦大学学院 (UCL)、佛罗里达大学 (UF) 三个研究团队分别对 RPE65 突变患者开展了基因治疗临床试验, 治疗均采用将携带有野生型 RPE65 序列的载体注射于视网膜下, 研究方案的区别主要在于载体设计、注射体积、部位和结果测量方法, 在 3 个团队的 I ~ II 期研究中均显示了 RPE65 基因治疗的有效性。并且由 CHOP 研究团队进行的一项具有里程碑意义的 III 期试验显示基因治疗后患者的 multi-luminance mobility testing (MLMT) 和光敏感度阈值得到改善^[10], 而该治疗药物也于 2017 年获得了美国 FDA 批准用于 RPE65 突变的患者, 这是第一个被批准运用于人眼的基因产品 (Voretigeneparvovec, Luxturna); 上述结果表明人类 LCA2 基因治疗已经趋于成熟。然而 3 个团队治疗效果的差异性表明 LCA2 基因治疗进入临床仍有很多问题

表1 三组中 AAV2/2.RPE65 的载体设计



有待解决,本综述对上诉 LCA2 基因治疗的临床试验进行了回顾,着重对基因治疗的注射剂型、剂量、注射方式、治疗效果与年龄的相关性和治疗效果的稳定性长期性等进行概述及讨论,以对 LCA2 基因治疗进入我国临床治疗提供更多的参考和治疗经验。

1 LCA 临床试验相关总结

1.1 剂型

在 3 个团队的研究中,所用载体均为 AAV2,为了提高基因转导效率,研究人员在病毒载体与目的基因搭配上进行了一些修改(表 1)。UCL 团队在目的基因前插入了 RPE65 特异启动子^[11-12],其主要针对 RPE 细胞进行表达。其他两个团队用的是 CBA 启动子^[13-14]。但没有相应的并列实验来比较其人体试验中转导、转录、翻译强度或免疫反应性等。

1.2 剂量效应与剂量毒性

在 I 期治疗成功的基础上^[11,13-14],3 个团队分别进行了剂量递增试验以探索不同剂量下的疗效性与毒性。UF 团队进行的两项研中,一项研究将 15 例患者分为 5 个剂量组^[15],另一项研究将 12 例患者分为低剂量和高剂量 2 组^[16]。CHOP 团队将 12 例患者分为低剂量、中等剂量和高剂量 3 组^[17]。两个团队的研究均未显示出明显的剂量效应和剂量毒性^[15-17]。UCL 团队的研究将 12 例患者分为低剂量和高剂量 2 组,在该研究中高剂量组同样未显示出更好的视网膜功能改善,但和上诉研究不同高剂量组中有 5 例患者发生了轻度的眼内炎或免疫反应,1 例患者发生了轻度葡萄膜炎^[12]。

由上可见更高的剂量并不能带来更好的视网膜功能改善,虽然治疗效果还与载体浓度、注射方式、突变类型、患者年龄和视网膜变性的程度等有关。并且在高剂量条件下出现的毒性作用提示应该通过提高载体转染效率来更安全地提供 RPE65,但除此之外还需要更多的研究以确定基因治疗载体的长期表达是否发挥剂量依赖性毒性或不良反应,以及如何在最大化治疗效果下达到最小化毒性风险。

1.3 注射方式

目前 LCA2 基因治疗采用视网膜下注射的方式递送载体,注射方式的不同主要是涉及注射部位以及视网膜下囊泡覆盖的位置。在 3 个 I 期试验中^[11,13-14],9 例患者有 6 例的视网膜下囊泡覆盖了黄斑区,其中 2 例患者的注射部位靠近中心凹附近(距离中心凹 1~1.5mm 范围内),这 6 例患者有 4 例的视网膜功能得到不同程度的改善,但注射部位靠近中心凹的这 2 例患者,1 例患者发生了黄斑裂孔^[13],1 例患者的黄斑中心凹厚度变薄^[14]。随后的 I~II 期试验中共有 51 例参与者^[12,15-17],其中有 29 例的视网膜下囊泡覆盖了黄斑区,多数患者表现出视网膜功能的改善,但也有患者出现视力下降^[12,16];且在 UF 团队的研究中治疗后视力增加的 4 例儿童有 3 例的视网膜下囊泡并未覆盖黄斑区^[16]。

在既往研究中视网膜敏感性改善部位几乎都是与囊泡的位置所对应的^[11,13,15-19],但视力改善是否与注射位于中心凹或覆盖中心凹有关尚不明确。目前对于视网膜下

注射是否能位于中心凹仍然有争议,在一些实验中显示了支持的数据^[20-22],但对于本身视力较低的患者中心凹附近的注射在多个临床研究中出现了不良事件^[12-15,17,23],并且即使在正常视网膜中,脱离的中心凹视网膜解剖复位后,中心凹视力也不能完全恢复^[24-25]。对此有学者提出了一些改进方案:如注射部位可位于有功能受限但具有活力的视网膜区域进行^[18],或增加注射次数以便在既定剂量下达到最大化治疗面积^[26]。

基因治疗的患者通常是年轻的,有晶状体的,没有玻璃体后脱离的,如何避免基因治疗中视网膜下注射导致的并发症,如晶状体损伤、白内障加速发展、术中玻璃体皮质切除不净导致的视网膜牵拉或其他玻璃体视网膜交界面的异常等。这些都是日后 LCA2 基因治疗需要考虑的因素,此外还需考虑术中注入空气对结果的影响,视网膜下囊泡的精确轨迹,以及由退行性变长期影响的中心凹光感受器和 RPE 的脆弱程度。

1.4 测量方法

I 期试验中,CHOP 团队使用的测量方法包括:视力、Goldmann 视野、移动性测试、瞳孔光反射、眼球震颤和 OCT^[13]。UCL 团队使用的测量方法包括:视力、对比敏感度、色觉、视锥闪烁灵敏度、视野(微视野、Goldmann 视野、明适应及暗适应自动静态视野)、移动性测试、OCT 和视网膜电图^[11]。UF 团队使用的测量方法包括:视力、OCT、全视野敏感性测试(FST)-蓝光^[14]。除此之外该团队还进行了标准暗适应及延长暗适应的光敏感度变化检测来评估治疗对视循环的影响^[18]。这些测量方法都反映了基因治疗的有效性,但对于系统的评价仍较欠缺,在随后的研究中各团队逐步对其评价方法进行了完善。UCL 团队后续增加了光谱灵敏度检测^[12]。UF 团队增加了视野(Goldmann 动态视野、暗适应静态视野)、移动性测试、瞳孔光反射、固视检测和 FST-红光检测^[15]。并且还着重对视力、视敏度改善范围、OCT 中外核层的厚度进行跟踪随访^[27]。相比全视网膜厚度、外核层厚度能更清楚地显示光感受器变性的程度。CHOP 团队随后增加了 FST-白光和视网膜电图检测^[17]。并且在后续 I 期试验中还同时进行了白光、蓝光以及红光的 FST 检测来显示视杆和视锥光感受器灵敏度,另外还进行了功能性 MRI(fMRI)来反映视皮质的激活变化^[19]。在最后的 III 期试验进一步增加了静态视野检测,并且还开发了一种新的移动性测试方法(MLMT)以量化参与者在不同照明环境中绕过障碍物的能力^[10]。

LCA2 是一种视网膜退行性疾病,发病最初表示为功能性的受损随后出现结构性的破坏^[28],并且不同的光感受器受损程度不同,不同的疾病阶段对不同的检测方法敏感性也不同。在目前检测方法中结构性检测主要是 OCT,其他检测主要是功能性的检测。如何对不同患者的治疗效果进行规范、客观、准确、长期、高效以及有针对性的评价也应该纳入日后人们进行研究的范围内。

1.5 治疗效果的年龄/病程依赖性

虽然在一些动物研究

中显示,治疗在病程的早期和晚期都可能有效^[29-31],但是在基因治疗进入人体试验后结果却并非那么可喜,虽然有研究显示治疗效果并不与年龄成正相关^[12,15],但更多的研究显示年轻的患者治疗效果更好^[16-17,19]。这种年龄与治疗效果之间的关系在一项研究年龄对病毒载体转导效率影响的研究中得到部分解释^[32]。除此之外,疾病的进展也影响平均转导效率^[33],然而年龄大小不能完全代表疾病的严重程度^[28],因此可能需要进一步研究疾病的最佳治疗状态,并制定个性化的治疗方案。

1.6 治疗效果的长期性和稳定性 在最初的 I/II 期试验显示治疗有效^[15,17,23,34]的基础上,三个团队分别进行了长期随访研究。CHOP 团队进行的试验显示其改善的视网膜敏感性可持续至第 3a,研究者推测可能是由于该试验中使用了更强的启动子^[19]。而 UCL 和 UF 团队的研究显示视网膜敏感性的改善在治疗 1~3a 后均逐渐下降^[12,27],且多项研究显示视网膜变性仍在继续^[12,27,35-36]。

治疗效果的有效性和长期性是包括 LCA2 在内的眼部疾病基因治疗的主要问题。人类试验中治疗效果不能长期维持的原因可能如下:(1)低效的转导:对此可能需要更高层次的 RPE65,或在疾病后期进行维持治疗^[9]。(2)介入治疗时的疾病状态^[36-37];最近一项研究显示下调糖酵解酶的转录抑制因子(sirt6)可挽救 PDE6 突变的视网膜色素变性患者的视杆细胞,表明基因治疗联合抑制细胞凋亡的途径可能延长治疗的有效期^[38],但这只能缓解疾病的发展对于疾病晚期光遗传学^[39]或干细胞移植^[40-41]可能更有效。(3)靶细胞存在非细胞自主死亡^[42-43],为此基因治疗可能需同时联合神经保护性治疗^[42,44]或药物干预措施^[45-46]。

2 展望

虽然目前 LCA2 的基因治疗取得了巨大的成功,但随着 LCA 基因治疗进入临床阶段,如何规范化地进行基因治疗是需要立即解决的问题,并且由于 LCA 患者其年龄、RPE 细胞、感光细胞变性的区域、程度及进展不尽相同,如何针对不同患者进行个性化的基因治疗,如注射部位与黄斑中心凹之间的关系、如何根据患者不同的疾病阶段将基因治疗联合不同的辅助治疗如神经保护治疗、抗细胞凋亡、细胞移植以及如何进行高效的系统性评价等是需要进一步深入研究的课题。

参考文献

- 1 Zhang Q. Retinitis Pigmentosa: Progress and Perspective. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016;5(4):265-271
- 2 Auricchio A, Smith AJ. The future looks brighter after 25 years of retinal gene therapy. *Hum Gene Ther* 2017;28(11):982-987
- 3 den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(4):391-419
- 4 Znoiko SL, Crouch RK, Moiseyev G. Identification of the RPE65 protein in mammalian cone photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(5):1604-1609
- 5 Wu BX, Moiseyev G, Chen Y, et al. Identification of RDH10, an All-trans Retinol Dehydrogenase, in Retinal Muller Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(11):3857-3862
- 6 Acland GM, Aguirre GD, Ray J, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet* 2001;28:92-95
- 7 Bennett J, Tanabe T, Sun D, et al. Photoreceptor cell rescue in retinal degeneration (rd) mice by *in vivo* gene therapy. *Nat Med* 1996;2(6):649-654

- 8 Aleman TS, Jacobson SG, Chico JD, et al. Impairment of the transient pupillary light reflex in Rpe65 (-/-) mice and humans with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(4):1259-1271
- 9 Acland GM, Aguirre GD, Bennett J, et al. Long-Term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. *Mol Ther* 2006;12(6):1072-1082
- 10 Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparovvec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:849-860
- 11 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
- 12 Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2015;372:1887-1897
- 13 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):2240-2248
- 14 Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, et al. Treatment of Leber Congenital Amaurosis Due to ρ , RPE65 ρ , Mutations by Ocular Subretinal Injection of Adeno-Associated Virus Gene Vector: Short-Term Results of a Phase I Trial. *Hum Gene Ther* 2008;19(10):979-990
- 15 Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, et al. Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch Ophthalmol* 2012;130(1):9-24
- 16 Weleber RG, Pennesi ME, Wilson DJ, et al. Results at 2 Years after Gene Therapy for RPE65-Deficient Leber Congenital Amaurosis and Severe Early-Childhood-Onset Retinal Dystrophy. *Ophthalmology* 2016;123:1606-1620
- 17 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;374:1597-1605
- 18 Cideciyan AV, Aleman TS, Boye SL, et al. Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(39):15112-15117
- 19 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;388:661-672
- 20 Young RW, Bok D. Participation of the retinal pigment epithelium in the rod outer segment renewal process. *J Cell Biol* 1969;42(2):392-403
- 21 Guérin CJ, Lewis GP, Fisher SK, et al. Recovery of photoreceptor outer segment length and analysis of membrane assembly rates in regenerating primate photoreceptor outer segments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(1):175-183
- 22 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):1129-1137
- 23 Simonelli F, Maguire AM, Testa F, et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. *Mol Ther* 2010;18:643-650
- 24 Schocket LS, Witkin AJ, Fujimoto JG, et al. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography in patients with decreased visual acuity after retinal detachment repair. *Ophthalmology* 2006;113(4):666-672
- 25 Ross WH, Kozy DW. Visual recovery in macula-off rhegmatogenous retinal detachments. *Ophthalmology* 1998;105(11):2149-2153

- 26 Le Meur G, Lebranchu P, Billaud F, *et al.* Safety and Long-Term Efficacy of AAV4 Gene Therapy in Patients with RPE65 Leber Congenital Amaurosis. *Mol Ther* 2018;26(1):256-268
- 27 Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, *et al.* Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness. *N Engl J Med* 2015;372:1920-1926
- 28 Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, *et al.* Identifying photoreceptors in blind eyes caused by RPE65 mutations: Prerequisite for human gene therapy success. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(17):6177-6182
- 29 Hurley JB, Chao JR. It's never too late to save a photoreceptor. *J Clin Invest* 2015;125(9):3424-3426
- 30 Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. *Surv Ophthalmol* 2004;49(4):379-398
- 31 Wert KJ, Lin JH, Tsang SH. General pathophysiology in retinal degeneration. *Dev Ophthalmol* 2014;53(53):33-43
- 32 Harvey AR, Kamphuis W, Eggers R, *et al.* Intravitreal injection of adeno-associated viral vectors results in the transduction of different types of retinal neurons in neonatal and adult rats: a comparison with lentiviral vectors. *Mol Cell Neurosci* 2002;21(1):141-157
- 33 Fu H, Cataldi MP, Ware TA, *et al.* Functional correction of neurological and somatic disorders at later stages of disease in MPS IIIA mice by systemic scAAV9-hSGSH gene delivery. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2016;3:16036
- 34 Cideciyan AV, Hauswirth WW, Aleman TS, *et al.* Human RPE65 gene therapy for Leber congenital amaurosis: persistence of early visual improvements and safety at 1 year. *Hum Gene Ther* 2009;20(9):999-1004
- 35 Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, *et al.* Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(6):E517-E525
- 36 Cepko CL, Vandenbergh LH. Retinal Gene Therapy Coming of Age. *Hum Gene Ther* 2013;4(3):242-244
- 37 Wright AF. Long-Term Effects of Retinal Gene Therapy in Childhood Blindness. *N Engl J Med* 2015;372(20):1954-1955
- 38 Zhang L, Du J, Justus S, *et al.* Reprogramming metabolism by targeting sirtuin 6 attenuates retinal degeneration. *J Clin Invest* 2016;126(12):4659-4673
- 39 Gaub BM, Berry MH, Holt AE, *et al.* Optogenetic Vision Restoration Using Rhodopsin for Enhanced Sensitivity. *Mol Ther* 2015;23(10):1562-1571
- 40 Schwartz SD, Tan G, Hosseini H, *et al.* Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell - Derived Retinal Pigment Epithelium for the Treatment of Macular Degeneration: An Assessment at 4 Years. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(5):ORSFc1-9
- 41 Siqueira RC, Messias A, Messias K, *et al.* Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell-clinical trial). *Stem Cell Res Ther* 2015;6(1):29
- 42 Byrne LC, Dalkara D, Luna G, *et al.* Viral-mediated RdCVF and RdCVFL expression protects cone and rod photoreceptors in retinal degeneration. *J Clin Invest* 2014;125(1):105-116
- 43 Bramall AN, Wright AF, Jacobson SG, *et al.* The Genomic, Biochemical, and Cellular Responses of the Retina in Inherited Photoreceptor Degenerations and Prospects for the Treatment of These Disorders. *Annu Rev Neurosci* 2010;33(1):441-472
- 44 McDougald DS, Papp TE, Zezulin AU, *et al.* AKT3 Gene Transfer Promotes Anabolic Reprogramming and Photoreceptor Neuroprotection in a Pre-clinical Model of Retinitis Pigmentosa. *Mol Ther* 2019;27(7):1313-1326
- 45 Scholl HP, Moore AT, Koenekoop RK, *et al.* Safety and Proof-of-Concept Study of Oral QLT091001 in Retinitis Pigmentosa Due to Inherited Deficiencies of Retinal Pigment Epithelial 65 Protein (RPE65) or Lecithin: Retinol Acyltransferase (LRAT). *PLoS One* 2015;10(12):e0143846
- 46 Li S, Samardzija M, Yang Z, *et al.* Pharmacological Amelioration of Cone Survival and Vision in a Mouse Model for Leber Congenital Amaurosis. *J Neurosci* 2016;36(21):5808-5819