

LUXTURNA™ PARA Distrofia Retiniana Associada À MutaçãO DO RPE65

LUXTURNA™ for retinal dystrophy mediated by RPE65 mutation

Gabriela Picchioni Baêta¹, Aline Reuter Pimenta¹, João Victor dos Santos Lago¹, Sarah Francisco Silva¹, Tayrone Rodrigues Gonçalves¹

RESUMO

INTRODUÇÃO: Distrofia Retiniana (DR) constitui um conjunto de doenças genéticas caracterizadas pela disfunção visual progressiva e causadas por mutações em genes expressos na retina, como o gene RPE65. O LUXTURNA™ (voretigeneneparyoyec-rzyl) apresenta-se como o primeiro medicamento aprovado pela “Food and Drug Administration - FDA” a mudar o curso de uma doença hereditária a partir da terapia gênica, baseada na inserção de material genético exógeno sadio em células de um indivíduo com finalidade terapêutica. **OBJETIVOS:** Abordar mecanismos genéticos, sintomas e tratamentos das DR hereditárias mais comuns; analisar e explicitar os avanços das técnicas de Terapias Gênicas Oculares (TGO) e, a partir disso, demonstrar o mecanismo de ação e funcionalidade do LUXTURNA™ no tratamento de DR associadas à mutação do gene RPE65. **MÉTODOS:** Revisão integrativa da literatura sobre a DR associada à mutação do RPE65 e possíveis tratamentos, com enfoque na terapia genética LUXTURNA™. **RESULTADOS:** Estudos experimentais têm demonstrado que as TGO, incluindo a terapia LUXTURNA™, melhoram a função visual em pacientes com DR associada à mutação do RPE65, ainda que não tenha sido demonstrado papel importante delas na prevenção da deterioração progressiva de fotorreceptores. **CONCLUSÕES:** Indivíduos acometidos por DR possuem prognósticos pouco esperançosos em relação à visão. Nesse contexto, o LUXTURNA™ se mostra promissor na tentativa de modificar o curso dessas patologias ao proporcionar às células viáveis do epitélio pigmentar da retina a capacidade de síntese da enzima isomerase, inviabilizada pela mutação do gene RPE65. Os benefícios não se estendem, entretanto, à prevenção da deterioração progressiva do epitélio retiniano.

Palavras-chaves: Retinose pigmentar. Terapia biológica. Pigmento macular.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Retinal Dystrophies (RD) are chronic and progressive disorders of visual function caused by mutations in the genes expressed in the retina, such as the RPE65 gene. LUXTURNA™ (voretigene neparyoyec-rzyl) is the first FDA-approved gene therapy based on the insertion of exogenous genetic material into cells of a patient for therapeutic purposes willing to change the course of inherited retinal disease. **OBJECTIVES:** To address genetic mechanisms, symptoms and treatments for the most common inherited retinal dystrophies. To analyze and explain the advances in Ocular Gene Therapy (OGT) techniques and to demonstrate the mechanism of action and functionality of LUXTURNA™ in the treatment of RD, which are related to the RPE65 gene mutation. **METHODS:** Integrative review of the literature about Retinal Dystrophy associated with the RPE65 gene mutation and treatments focusing on LUXTURNA™ gene therapy. **RESULTS:** the experimental trials have shown that OGT's - including the LUXTURNA™ - improve the visual function of individuals affected by RD related to the RPE65 gene mutation. Still, their role in preventing the progressive photoreceptor deterioration has not been demonstrated yet. **CONCLUSIONS:** individuals affected by RD have unpredictable prognoses regarding vision. In this context, LUXTURNA™ presents itself as a promise in modifying the course of these disorders by proving the viable cells of the retinal pigment epithelium the ability to synthesize the enzyme isomerase, not viable by the RPE65 mutation. The benefits do not extend, however, to the prevention of progressive deterioration of the retinal epithelium.

Keywords: Retinitis pigmentosa. Biological therapy. Macular pigment.

¹Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil.

Autor correspondente: Gabriela Picchioni Baêta - Avenida Celso Porfírio Machado, 1255, 30320-400 - Belo Horizonte (MG) - (31) 99680-7544 - gabriela.picchioni@gmail.com

INTRODUÇÃO

Distrofia Retiniana (DR) é a denominação destinada ao conjunto de doenças genéticas caracterizadas pela disfunção visual progressiva que pode evoluir para amaurose¹. Essas patologias são causadas por mutações em genes expressos em fotorreceptores e no epitélio pigmentar da retina². A mutação específica no gene RPE65 é uma das possíveis causas que acarreta o desenvolvimento de determinadas DR como, por exemplo, a Retinose Pigmentar (RP) e Amaurose Congênita de Leber (ACL)³. A proteína codificada por esse gene (RPE65) é a isomerase presente no ciclo visual capaz de realizar a conversão entre as formas da vitamina A, sendo que sua ausência impede a formação do pigmento visual².

A RP é a DR mais comum em que há a degeneração da retina. Pode aparecer isolada ou associada a outros problemas e é tipicamente diagnosticada em adolescentes e adultos jovens geralmente através de exames clínicos oftalmológicos (mapeamento de retina, retinografia, tomografia de coerência óptica), eletrofisiologia e testes genéticos⁴. A doença afeta primeiramente os fotorreceptores (células sensíveis à luz), bastonetes e cones, que começam a se degenerar, sofrem atrofia e morrem, como se observa na Figura 1, em que as áreas escuras correspondem ao tecido morto⁵

A ACL, por sua vez, é uma forma grave de DR que se apresenta no nascimento ou na infância. Os indivíduos afetados possuem visão muito reduzida desde o nascimento, o que é notado pelos pais através da falta de resposta visual e movimentos oculares incomuns (nistagmo)⁶. Exames oftalmológicos podem revelar retinas normais. Entretanto, se realizada uma eletroretinografia (ERG), detecta-se pouca ou nenhuma atividade na retina, indicando muito pouca função visual e levando a hipótese de ACL⁷.

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que existem 253 milhões de pessoas com alguma disfunção visual no mundo. Desse montante, estima-se que 36 milhões estejam cegos e 217 milhões possuam disfunção visual moderada a grave⁹. Tratando especificamente das DR associadas à mutação do RPE65, a prevalência de RP é de 1:4.000 indivíduos, enquanto a ACL, uma das causas mais frequentes de cegueira na infância, têm prevalência de 1-9:100.000 indivíduos¹⁰.

O lançamento e comercialização do LUXTURNA™ (voretigene neparoyec-rzyl) mostra-se um marco histórico da medicina, que inicia uma nova era na qual muitas doenças hereditárias serão tratadas pela terapia genética, a qual fundamenta-se na inserção de material genético exógeno sadio em células de um indivíduo com finalidade terapêutica¹¹. Como a primeira terapia genética para uma doença hereditária, o medicamento possibilita a capacidade de modificar o curso das DR e consequentemente otimizar a qualidade de vida de

diversos pacientes que anteriormente tinham prognósticos pouco esperançosos em relação à visão¹².

Conforme a definição de terapia genética, o LUXTURNA™ atua fornecendo o gene RPE65 sadio às células da retina. Esse gene funcional possibilita a codificação da proteína RPE65 e dessa forma, o ciclo visual é restaurado¹². A aplicabilidade e o êxito desta terapia foram testados em um programa de desenvolvimento clínico que incluiu 31 participantes com idades variando entre 4 e 44 anos de idade e diagnóstico genético de mutações nas duas cópias do gene RPE65¹³.

Este estudo objetiva abordar mecanismos genéticos, sintomas e tratamentos das DR hereditárias mais comuns, bem como analisar e explicitar os avanços das técnicas de Terapias Gênicas Oculares (TGO) e, a partir disso, demonstrar o mecanismo de ação e funcionalidade do LUXTURNA™ para o tratamento de DR relacionadas às mutações do gene RPE65.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa sobre a DR associada à mutação do gene RPE65 e possíveis tratamentos, com enfoque na terapia gênica LUXTURNA™. A busca de publicações foi realizada nas bases de dados Scielo e PubMed, nos meses de abril, maio e junho de 2018, utilizando-se os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Retinose pigmentar”, “Terapia biológica” e “Pigmento macular”, nas línguas portuguesa e inglesa.

Na base de dados Scielo, o cruzamento dos descritores “*Retinitis pigmentosa*” e “*Biological therapy*” totalizou 34 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão – apenas estudos experimentais, com texto completo disponível e preferencialmente publicado entre 2017 e 2018 nas línguas inglesa e portuguesa – 34 estudos permaneceram na busca, os quais foram dispensados após a leitura de títulos e resumos.

Na segunda busca, realizada na base PubMed, utilizou-se os descritores “*Retinitis pigmentosa*”, “*Biological therapy*” e “*Macular pigment*”, que resultaram em 751 artigos. Aplicados os mesmos critérios de inclusão, permaneceram 78, dentre os quais apenas 8 foram contemplados. Outros 22 estudos foram retirados de periódicos médicos internacionais e de revistas nacionais de oftalmologia.

A técnica utilizada por todos os autores foi a leitura individual de cada artigo selecionado, com posterior debate sobre a relevância do conteúdo e dos resultados apresentados.

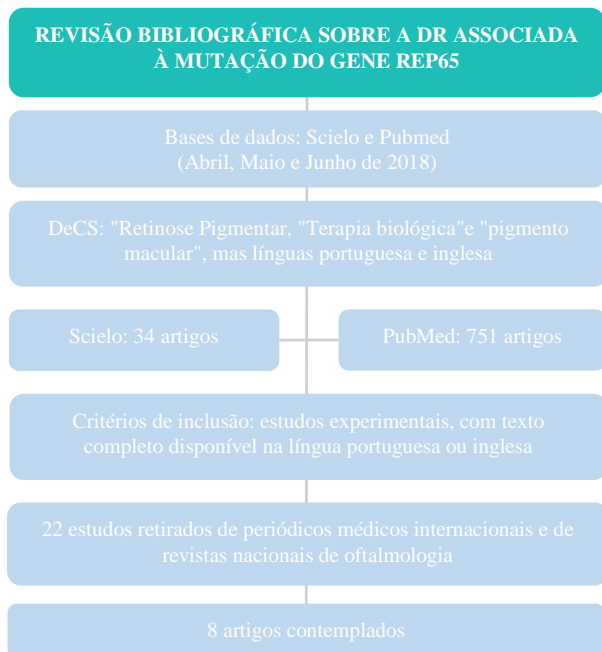


Figura 2. Fluxograma ilustrativo da busca bibliográfica. Elaborado pelos autores.

Tabela 1: Artigos experimentais levantados na busca sobre o papel de mutações do gene RPE65 na etiologia das degenerações da retina e sobre o desempenho das terapias biológicas e da administração oral do ácido valpróico no tratamento das distrofias retinianas hereditárias

AUTOR	OBJETIVO	RESULTADO
Morimura, Fishman, Grover, Fulton, Berson, Dryja ¹⁴	Explorar o possível papel que defeitos no RPE65 podem desempenhar na etiologia das degenerações da retina.	Mutações no gene RPE65 representam aproximadamente 2% dos casos de RP recessiva e aproximadamente 16% dos casos de LCA.
Maguire, High, Auricchio, Wright, Pierce, Testa, <i>et al.</i> ¹⁶	Avaliar o efeito da terapia genética na função retiniana e visual em crianças e adultos com amaurose congênita de Leber.	Os pacientes apresentaram um aumento nas respostas de luz pupilar, e uma criança de 8 anos apresentou quase o mesmo nível de sensibilidade à luz do que em indivíduos com visão normal pareados por idade.
Beltran, Cideciyan, Lewin, Iwabe, Khanna, Sumaroka, <i>et al.</i> ¹⁷	Avaliar a terapia de aumento de genes em duas doenças fotorreceptoras caninas cegas que modelam a forma comum de retinite pigmentosa ligada ao X, causada por mutações no gene regulador de GTPase (RPGR) da retinite pigmentosa.	Tanto a função dos fotorreceptores da haste quanto do cone foram maiores no tratamento do que nos olhos controle.
Cideciyan, Jacobson, Beltran, Sumaroka, Swider, Iwabe, <i>et al.</i> ¹⁸	Avaliar as conseqüências da terapia gênica na degeneração da retina em pacientes com RPE65-LCA em modelo canino.	Os resultados sugerem que, no tratamento da doença do RPE65, a proteção contra a deterioração da função visual não pode ser considerada como proteção contra degeneração.
Jacobson, Cideciyan, Roman, Sumaroka, Schwartz, Heon, <i>et al.</i> ¹⁹	Analisar a melhoria da visão durante um período de 5 a 6 anos após o tratamento com introdução de RPE65 na retina dos pacientes com amaurose congênita de Leber.	A retina tratada mostrou melhora na sensibilidade visual, que lentamente aumentou em área.
Russell, Bennett, Wellman, Chung, Yu, Tillman, <i>et al.</i> ¹³	Avaliar a eficácia e segurança de voretigeneparvovec em participantes cuja distrofia da retina herdada normalmente progride para a cegueira completa.	A substituição de genes mutados pelo Voretigeneparvovec melhorou a visão funcional na distrofia da retina hereditária mediada pela RPE65, anteriormente intratável na medicina.
Heier, Kherani, Desai, Dugel, Kaushal, Cheng, <i>et al.</i> ²⁰	Testar a segurança e tolerabilidade de uma única injeção intravítrea de um vetor AAV2 expressando a proteína neutralizante de VEGF sFLT01 em pacientes com degeneração macular relacionada à idade neovascular.	A injeção intravítrea de AAV2-sFLT01 pareceu ser segura e bem tolerada em todas as doses. Estudos adicionais são necessários para identificar fontes de variabilidade na atividade de expressão e anti-permeabilidade.
Birch, Bernstein, Iannacone, Pennesi, Lam, Heckenlively, <i>et al.</i> ¹⁵	Avaliar a eficácia potencial e avaliar a segurança do ácido valpróico administrado oralmente (VPA) no tratamento da retinosepigmentosa autossômica dominante.	O resultado indica que o grupo VPA teve resultados piores do que o grupo placebo. Este estudo não fornece suporte para o uso de VPA no tratamento da retinosepigmentosa autossômica dominante.

RESULTADOS

A amostra final desta revisão foi constituída por oito artigos experimentais selecionados na base de dados Pubmed. A Tabela 1 apresenta especificações relevantes de cada um deles. Morimura *et al.*¹⁴ mostrou a relevância do papel da mutação do gene RPE65 na etiologia das degenerações da retina¹⁴. Em relação aos tratamentos para DR hereditárias, Birch *et al.*¹⁵ indicou falta de evidências clínicas que sustentem a indicação da administração oral do ácido valpróico¹⁵, enquanto Maguire *et al.*¹⁶, Beltran *et al.*¹⁷, Cideciyan *et al.*¹⁸, Jacobson *et al.*¹⁹, Russel *et al.*¹³ e Heier *et al.*²⁰ demonstraram resultados positivos de terapias gênicas no prognóstico e na melhora da qualidade visual em relação aos grupos controle^{14,16-20}.

DISCUSSÃO

As DR hereditárias são um amplo grupo de distúrbios genéticos da retina que estão associados à disfunção visual progressiva, quase sempre bilateral, e são causados por mutações em qualquer um dos mais de 220 genes diferentes¹².

A descoberta e o mapeamento dos genes envolvidos na RP revelaram causas genéticas e moleculares extraordinariamente complicadas. Na RP Não-Sindrômica, a maioria dos casos são monogênicos; trata-se de uma doença geneticamente heterogênea que pode ser transmitida de forma autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X²¹.

A DR associada à mutação bialélica do RPE65 afeta aproximadamente 1.000 a 2.000 pacientes nos EUA e são responsáveis por aproximadamente 2% do RP autossômico recessivo e 16% do ACL¹⁵. Os portadores possuem uma mutação, não necessariamente iguais, em ambos os alelos (uma paterna e uma materna) do gene RPE65, que fornece informações para a síntese de uma proteína essencial para a visão. Essa proteína é produzida no epitélio pigmentar da retina, uma fina camada de células no fundo do olho, e está envolvida no ciclo visual²².

O ciclo visual é um processo que converte a luz em sinais elétricos que são transmitidos ao córtex. A luz, quando atinge pigmentos fotossensíveis da retina, transforma o 11-cis retinal (uma forma da vitamina A) na forma transretinal. Essa conversão é o mecanismo capaz de desencadear reações químicas que criam tais sinais elétricos. A proteína RPE65 ajuda a reverter a conversão para que o ciclo possa recomeçar²³. As mutações no gene, portanto, levam a níveis reduzidos ou ausentes na atividade do RPE65, impedindo o pleno funcionamento do ciclo visual e resultando em uma visão prejudicada²⁰.

Indivíduos com DR associada à mutação bialélica do RPE65 experimentam uma deterioração progressiva da visão ao longo do tempo²⁴. Apresentam também nictalopia (cegueira noturna) e redução do campo visual periférico, seguidos de perda da visão central, como evidenciado. Essa perda, muitas vezes, durante a infância ou a adolescência progride até chegar à amaurose completa⁵.

Os tratamentos disponíveis para as DR atualmente são poucos e restritos. Entretanto, algumas estratégias podem ser adotadas a fim de melhorar a qualidade de vida dos portadores de visão subnormal. Nesse contexto, auxílios ópticos podem ser utilizados de forma especificamente direcionada, sendo que a associação deles se apresenta como a estratégia mais eficiente para melhorar a qualidade de vida, visto que não há recurso único capaz de proporcionar uma visão normal em todas as circunstâncias. Dentre os auxílios ópticos disponíveis, destacam-se as teléupas e sua utilização associada a monitores de computador e a

óculos de aumento, os quais podem ser usados em atividades que requeiram ampliações em distâncias variáveis. Além disso, tratam as patologias e complicações associadas como, por exemplo, a catarata. Estudos como Chow et al.²⁵, na década de 80, tentaram abordagens como, por exemplo, transplante retiniano. Apesar do sucesso anatômico e da preservação do tecido transplantado, o procedimento não provocou benefício significativo na visão em humanos.

Outra abordagem previamente utilizada inclui a suplementação de vitamina A. O estudo de Mihai et al.²⁶, chegou à conclusão de que a longo prazo (5 a 15 anos) a suplementação com vitamina A, em doses de 15.000 UI/dia, diminuiu a perda das amplitudes do ERG. No entanto, os pesquisadores não verificaram nenhum efeito na acuidade visual ou no aumento de campo visual, motivo pelo qual esse tratamento não tem aceitação generalizada e ainda incita debates entre os médicos.

Por outro lado, as TGO desenvolvidas pelos estudos experimentais abordados nessa revisão (Tabela 1) parecem promissoras. Maguire et al.¹⁶ avaliaram a função retiniana e visual em 12 pacientes com ACL associada ao RPE65 e com idades entre 8-44 anos que receberam injeção sub-retiniana de vírus adeno-associado (AAV) contendo um gene que codifica uma proteína necessária para a atividade iso-hidrolase da retina. Todos os pacientes apresentaram melhora sustentada nas medidas subjetivas e objetivas da visão (adaptometria escura, pupilometria, eletrorretinografia, nistagmo e comportamento ambulatorial). Os pacientes apresentaram um aumento de pelo menos 2 log nas respostas de luz pupilar, e uma criança de 8 anos apresentou quase o mesmo nível de sensibilidade à luz do que indivíduos com visão normal pareados por idade. A maior melhora foi observada em crianças, todas com visão ambivalente.

Beltran et al.¹⁷ administraram injeções sub-retinianas do gene regulador de GTPase (RPGR) humano mediada por AAV em modelos caninos. Como resultado, a imagem *in vivo* mostrou núcleos fotorreceptores preservados e segmentos interno/externo limitados às áreas tratadas. Tanto a função dos fotorreceptores da haste quanto as do cone foram maiores no tratamento do que nos olhos controle.

Cideciyan et al.¹⁸ avaliaram as consequências da terapia gênica na degeneração da retina em pacientes com RPE65-LCA em modelo canino. Em pacientes com RPE65-LCA não tratados, houve disfunção e degeneração dos fotorreceptores, mesmo nas primeiras idades. O RPE65-LCA tratado, porém, apresentou melhora visual substancial a curto prazo e nenhum declínio detectável deste novo nível a longo prazo. No entanto, a degeneração progressiva da retina continuou inabalável. Os resultados sugerem que, no tratamento da doença do RPE65, a proteção contra a deterioração

da função visual não pode ser considerada como proteção contra degeneração.

Jacobson et al.¹⁹ acompanharam pacientes submetidos à terapia genética da retina para ACL durante três anos. Mapas topográficos de sensibilidade visual em regiões tratadas mostraram manutenção da melhora da visão até quase seis anos após a terapia, quando então houve declínio dessa melhora decorrente da degeneração progressiva das células fotorreceptoras. A terapia genética da retina, porém, foi considerada segura e eficaz. Pois, mesmo com a taxa de perda de fotorreceptores mantendo-se a mesma entre a retina tratada e a não tratada, a melhora da sensibilidade visual foi observada ao longo dos anos de acompanhamento.

LUXTURNA™

LUXTURNA™ (voretigeneparvovec-rzyl) é uma terapia gênica baseada em vetor de vírus adeno-associado, desenvolvida pela *Spark Pharmaceuticals* e aprovado pelo FDA em dezembro de 2017¹². É indicado para o tratamento de pacientes com DR associada à mutação bialélica confirmada do gene RPE65. Para o tratamento ser efetivo, os pacientes devem possuir células viáveis na retina¹³.

A TGO em questão funciona fornecendo uma cópia normal do gene RPE65 diretamente às células da retina. Essas células produzem a proteína normal, o que possibilita que o ciclo visual funcione normalmente¹³. É injetado no espaço subretiniano, e é composto pelo DNA de RPE65 humano juntamente com um potencializador de citomegalovírus e um promotor de beta-actina de galinha híbrido, todos incorporados em um vírus adeno-associado (AAV 2) que foi gerado naturalmente e modificado usando técnicas de DNA recombinante. É utilizado como veículo para entregar o gene normal às células do epitélio pigmentar da retina para, assim, poder restaurar a visão. Enquanto o vetor viral permanece em forma epissômica no núcleo, sem se integrar ao DNA hospedeiro, o estimulador e o promotor facilitam a expressão do RPE65¹².

No ensaio aberto, randomizado e controlado de Russel et al., indivíduos a partir de 3 anos de idade, com diagnóstico genético confirmado de mutações bifásicas de RPE65 e retina viável, receberam injeção subretiniana de genomas vetoriais de voretigeneparvovec. O desfecho primário foi a melhora da visão funcional em níveis de luz especificados. Os 20 participantes do grupo intervenção (n = 20), mas nenhum participante do grupo controle, alcançaram a máxima melhora da sensibilidade à luz possível. Nenhum evento adverso grave relacionado ao produto ou respostas imunes deletérias ocorreram. Ainda assim, considera-se a possibilidade de vermelhidão, catarata, descolamento da retina, buraco macular, aumento da pressão intraocular, depósitos sub retinianos, inchaço ocular, irritação ou dor¹³.

A indicação da terapia com LUXTURNA™ baseia-se na melhora da qualidade de vida gerada por esta e nas TGO similares mostradas nesta revisão. Porém, um grande empecilho para sua administração em larga escala é, além do alto preço de mercado que chega a US\$850.000, o alto preço para o desenvolvimento da produção, que desencoraja companhias farmacêuticas¹². Outro desafio da TGO LUXTURNA™ é o requerimento de células viáveis do epitélio pigmentar da retina, não sendo eficaz em estágios avançados da doença retiniana, quando já existe degeneração grave de fotorreceptores¹³. Ademais, não há comprovação de que a terapia possa prevenir a progressão dessa degeneração. Os ensaios clínicos realizados em modelos animais demonstram degeneração retiniana continuada apesar da melhora funcional, entretanto, sugere-se que o tratamento precoce, na fase em que há apenas disfunção visual, pode estar associado à preservação dos fotorreceptores remanescentes. Ensaio futuro ajudarão a determinar se o LUXTURNA™ pode ter efeito protetor ou não¹³.

Por fim, o acesso para a entrega de tais vetores usados na terapia com LUXTURNA™, necessita de vitrectomia e da injeção subretiniana, o que se associa aos possíveis efeitos colaterais¹³. Além disso, apenas os fotorreceptores e as células que se encontram nesse espaço são expostos a esses vetores. Modificações como administração intravítrea, que permitisse o englobamento de todos os cones, bastonetes e células, sugerem uma solução para o problema¹².

CONCLUSÃO

As DR, especialmente a RP e a ACL, compõem um quadro clínico de grande relevância na piora da qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Estudos experimentais mostraram melhora significativa da visão decorrente das TGO, o que sugere um grande potencial da terapia LUXTURNA™ em modificar o curso dessas patologias ao proporcionar às células viáveis do epitélio pigmentar da retina a capacidade de síntese da enzima isomerase, inviabilizada pela mutação bialélica do gene RPE65. O restabelecimento dessa função, então, parece ser capaz de permitir o pleno funcionamento do ciclo visual, com a formação adequada de pigmentos visuais necessários a uma função óptica razoável.

Como em outras terapias genéticas já aprovadas, porém, o tratamento com LUXTURNA™ tem como um importante empecilho o alto custo de fabricação às companhias farmacêuticas. Ademais, há ainda a necessidade de se conhecer, em maior extensão, a atuação dessa terapia genética não somente na melhora do quadro clínico instalado, mas também no possível efeito protetor do epitélio retiniano pigmentado, já que os ensaios clínicos demonstraram que a degeneração de fotorreceptores se manteve após o tratamento. Ainda assim, admite-se o notório avanço tecnológico trazido pelo tratamento com LUXTURNA™ na mudança de

prognósticos pouco esperançosos dos portadores de mutação do gene RPE65.

REFERÊNCIAS

- Tayah D, Angelucci RL, Sampaio P, Rehder JRC. Retinose pigmentar. Arquivos Médicos do ABC 2004;29(2).
- Côco M, Han SW, Sallum JMF. Terapia gênica em distrofias hereditárias de retina. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia 2009.
- Xu Y, Guan L, Shen T, Zhang J, Xiao X, Jiang H, et al. Mutations of 60 known causative genes in 157 families with retinitis pigmentosa based on exome sequencing. Human genetics 2014;133(10), 1255-1271.
- Natarajan S. Retinitis pigmentosa: a brief overview. Indian journal of ophthalmology 2011;59(5):343-6.
- Unonius N, Farah ME, Sallum JMF. Classificação diagnóstica dos portadores de doenças degenerativas de retina, integrantes dos grupos Retina São Paulo e Retina Vale do Paraíba. Arq Bras Oftalmol 2003.
- Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, Cideciyan AV, Schwartz SB, Wang L, et al. Treatment of leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. Human gene therapy 2008;19(10), 979-990.
- Isaac DLC, Santos RAV, Ávila M. Distrofia em forma-de-borboleta: relato de caso. Arq Bras Oftalmol 2007;v. 70, n.1, p.129-32.
- Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F, et al. Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. Current genomics 2011;12(4):238-49.
- Bourne RR, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health 2017;5(9), e888-e897.
- de Queiroz ACC, Frasson M, dos Reis Veloso CE, Arantes RR, Nehemy MB. Estudo clínico e padrão de herança em pacientes com retinose pigmentar. Rev Bras Oftalmol 2013;72(1), 26-8.
- Linden, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. Estudos avançados 2010;24(70), 31-69.
- Ameri H. Prospect of Retinal Gene Therapy Following Commercialization of Voretigene Neparvovec-Rzyl for Retinal Dystrophy Mediated by RPE65 Mutation. Journal of Current Ophthalmology 2018;30.1.
- Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, 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. The Lancet 2017;390(10097), 849-860.
- Morimura H, Fishman GA, Grover SA, Fulton AB, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or leber congenital amaurosis. Proceedings of the National Academy of Sciences 1998;95(6), 3088-3093.
- Birch DG, Bernstein PS, Iannaccone A, Pennesi ME, Lam BL, Heckenlively J, et al. Effect of Oral Valproic Acid vs Placebo for Vision Loss in Patients With Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa: A Randomized Phase 2 Multicenter Placebo-Controlled Clinical Trial. JAMA ophthalmology, 2018.
- Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. The Lancet 2009;374(9701), 1597-1605.
- Beltran WA, Cideciyan AV, Lewin AS, Iwabe S, Khanna H, Sumaroka A, et al. Gene therapy rescues photoreceptor blindness in dogs and paves the way for treating human X-linked retinitis pigmentosa. Proceedings of the National Academy of Sciences 2012;109(6), 2132-2137.
- Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, Sumaroka A, Swider M, Iwabe S, et al. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. Proceedings of the National Academy of Sciences 2013;110(6), E517-E525.
- Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Schwartz SB, Heon E, et al. Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness. New England Journal of Medicine 2015;372(20), 1920-1926.
- Heier JS, Kherani S, Desai S, Dugel P, Kaushal S, Cheng SH, et al. Intravitreal injection of AAV2-sFLT01 in patients with advanced neovascular age-related macular degeneration: a phase 1, open-label trial. The Lancet 2017;390(10089), 50-61.
- Rodrigues, PDAF. Retinopatia Pigmentar. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 2016.
- Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG. Nonsyndromic retinitis pigmentosa overview, 2017.
- Redmond TM, Yu S, Lee E, Bok D, Hamasaki D, Chen N, et al. Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. Nature genetics 1998;20(4), 344.
- Hamel C. Retinitis pigmentosa. Orphanet journal of rare diseases 2006;1:40.
- Chow AY. Retinal Prostheses Development in Retinitis Pigmentosa Patients-Progress and Comparison. Asia Pac J Ophthalmol 2013; 2 (4): 253-68.
- Mihai DM, Washington I. Vitamin A dimers trigger the protracted death of retinal pigment epithelium cells. Cell death & disease 2014;5:e1348.