

NOVÉ MOŽNOSTI LÉČBY VROZENÝCH CHOROB SÍTNICE

Langrová H., Kratochvílová V.

Oční klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, přednosta prof. MUDr. Pavel Rozsívál, CSc., FEBO

✉ Do redakce doručeno dne 2. 5. 2013

🖨 Do tisku přijato dne 15. 7. 2013

Prof. MUDr. Hana Langrová, PhD.

Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Oční klinika
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
E-mail: langrovah@lfhk.cuni.cz

SOUHRN

Článek seznamuje stručně se současnými možnostmi léčby dystrofií sítnice. V počínajících stadiích chorob mají své uplatnění medikamentózní léčba zahrnující vitaminoterapii a farmakologickou léčbu, elektrostimulace a genová terapie. Zkoumána je účinnost neuroprotektivních substancí aplikovaných prostřednictvím technologie tzv. „opouzdrěných buněk“ a systémové imunoterapie. V pokročilých stadiích sítnicových chorob spojených se ztrátou fotoreceptorů se používají elektronické sítnicové protézy a ověřuje se možnost použití kmenových buněk, transplantace buněk a tkání a optogenetické léčby.

Klíčová slova: nové metody léčby, dystrofie sítnice

SUMMARY

New Methods of the Treatment of Retinal Dystrophies

There is a brief review of actual treatment possibilities of retinal dystrophies in this article. Vitaminotherapy, electrostimulation and gene therapy are used in beginning stages of disorders. The efficiency of neuroprotective substances that are applied intravitreally using encapsulated cell technology is examined, as well as influence of systemic immunotherapy. In advanced stages of retinal diseases that are connected with loss of photoreceptors are used electronic retinal prostheses. Effectivity of treatment with stem cells, transplantation of cells and tissues and optogenetic therapy are evaluated.

Key words: new therapeutic methods, retinal dystrophy

Čes. a slov. Oftal., 69, 2013, No. 3, p. 106–109

ÚVOD

V odborné veřejnosti stále převládá názor, že kauzální léčba vrozených chorob sítnice je v nedohlednu, že budeme ještě dlouho odkázáni na předpis optických a elektronických pomůcek, vitaminoterapii a léčbu souvisejících komplikací. Významný pokrok zejména v oblasti podrobné analýzy genových mutací a stanovení korelace genotypu a fenotypu v posledních letech umožnil porozumění molekulární podstaty degenerativního procesu a rozvoje dysfunkce fotoreceptorů u různých typů sítnicových dystrofií. Tím se otvírají nové možnosti léčby vrozených chorob sítnice, z nichž některé jsou již v humánní medicíně používány, jiné jsou ve stadiu studií na zvířatech.

Léčba sítnicových dystrofií

V léčbě **počínajících stadií sítnicových dystrofií** nacházejí své uplatnění medikamentózní léčba, neuroprotektiva aplikovaná intravitreálně prostřednictvím technologie tzv. „opouzdrěných buněk“, elektrostimulace, genová terapie a systémová imunoterapie.

Medikamentózní léčba

Vitaminoterapie

Vitamin A je významným antioxidantem a má také trofické účinky. Multicentrické studie na velkém počtu pacientů s nečastější dystrofií sítnice, retinitis pigmentosa, prokázaly, že podávání denní dávky 15 000 jednotek vitaminu A ve formě retinylpalmitátu (DHL) po dobu 5 až 12 let zpomalilo snižování elektrické aktivity sítnice na elektroretinogramu (2). V průběhu léčby je nutno pravidelně kontrolovat hladinu retinolu v séru (1 mg/l), hladinu triglyceridů (0,19 g/l) a hladiny jaterních enzymů (aspartát- a alanin-aminotransferáz a alkalické fosfatázy), neboť vitamin A se v játrech ukládá a může působit hepatotoxicky. Substituce vitaminu A má význam zejména u dystrofií podmíněných mutací genů zúčastněných na zrakovém cyklu vitaminu A (LRAT: lecitin retinol transferáza a RPE65: protein pigmentového epitelu sítnice o hmotnosti 65 kiloDaltonů). Překvapivě současně podávání vitaminu A 15 000 jednotek/denně a dalšího antioxidantu, vitaminu E, v denní dávce 400 jednotek mělo za následek pokles amplitudy elektroretinografických (ERG) odpovědí (2). Naproti tomu součas-

né podávání vitaminu A 15000 j/denně a luteinu 12 mg/denně u nekuřáků (vyloučení kuřáků pro zvýšené riziko rozvoje karcinomu plic při užívání vysokých dávek vitaminu A a luteinu po dobu 6 a více měsíců) v průběhu 4 let zpomalilo progresi výpadů ve střední periferii zorného pole (3) a je vysvětlováno zvýšenou potřebou antioxidantů v zevních segmentech fotoreceptorů střední periferie, které patří k nejdříve a nejvíce postiženým fotoreceptorům. Velmi důležité je zjištění, že současné podávání vitaminu A 15 000 j/denně a Ω -3 polynenasycených mastných kyselin v denní dávce 0,2 g dokonce zpomalilo pokles zrakové ostrosti i pokles elektrické aktivity sítnice na dobu 4 až 6 let u reprezentativního souboru 357 pacientů (4). Jako příklad uvádějí autoři 35 letého pacienta se zrakovou ostrostí 50 písmen ETDRS optotypů (20/30 na Snellenových optotypech), u kterého při příjmu vitaminu A a Ω -3 kyselin ve vysoké dávce 0,2 g poklesne zraková ostrost na 24 písmen ETDRS optotypů (Snellen 20/100) až ve věku 79 let. Pokud by tento pacient vitamin A a Ω -3 kyseliny neužíval, snížila by se zraková ostrost na 24 písmen ETDRS optotypů již v 61 letech věku.

Farmakologická léčba

Farmakologická léčba je zaměřena na kompenzaci biochemických defektů a podporu nebo inhibici aktivity různých efektorových buněk. U Stargardtovy choroby zpomalilo použití inhibitorů zrakového cyklu akumulaci toxického lipofuscinu v pigmentovém epitelu sítnice u myši. Substituce 9-cis retinalu obnovilo funkci tyčinek u myšičího modelu Leberovy vrozené slepoty.

Neuroprotektce

Cílem neuroprotektivní léčby je prevence buněčné smrti zvýšením tvorby signálů pro přežití buněk a blokadou signálů buněčné smrti, a tím zachování zrakových funkcí. Používány jsou neurotrofní faktory: BDNF (brain-derived neurotrophic factor), CNTF (ciliary neurotrophic factor), GDNF (glial-derived neurotrophic factor); růstové faktory: bFGF (basic fibroblast growth factor), IGF-1 (inzulin-like growth factor) a nebo antiapoptotické substance: Bcl-2 (B-cell lymphoma 2 protein) a peptid inhibující kaspázu-3. Popsány jsou i nežádoucí účinky neurotrofních faktorů, jako jsou sítnicové neovaskularizace nebo katarakta. Vzhledem ke krátké životnosti faktorů bylo nutno najít vhodný způsob aplikace faktorů, například technologii opouzdrěných buněk.

Znáмым a velice důležitým faktem, na který je zaměřena pozornost, je tvorba faktoru nezbytného pro přežití čípků tyčinkami, tzv. RdCVF (rod-derived cone viability factor). Proto u chorob, u kterých dochází ke smrti tyčinek v důsledku exprese mutovaných genů, degenerují následně i čípky pro nedostatek RdCVF produkovaného tyčinkami.

Technologie opouzdrěných buněk („encapsulated cell technology“; ECT)

Představuje „implantabilní buněčnou továrnu“. Jedná se o intravitreální implantáty modifikovaných živých lidských buněk umístěných ve speciální membráně. Ta umožňuje průnik kyslíku a výživu k buňkám a výdej produkovaných faktorů (růstové a neurotrofní faktory: IGF-1, BDNF, CNTF nebo antiapoptotické substance: Bcl-2), ale nepropouští komponenty imunitního systému. Implantát tak nevyvolává imunitní reakci. Tvorba požadovaných bílkovin je dlouhodobá (více než 2 roky). Při klinické studii ve fázi 2 na 3 pacientech s retinitis pigmentosa (RP) byla po implantaci CNTF-ECT do jednoho oka pomocí adaptivní optiky zjištěna stabilita počtu čípků, naproti tomu u neléčených očí se počet čípků ve

stejném časovém intervalu snížil o 9 až 24 % (12).

Elektrostimulace

Aplikace slabého elektrického proudu byla použita v léčbě očních onemocnění již na konci 18. století. Na počátku 21. století byla provedena řada studií na zvířatech, které zjistily menší postižení gangliových buněk po poranění zrakového nervu, přežití některých typů neuronů po světle indukovaném poranění a zpomalení degenerativního procesu u RCS krys (Royal College of Surgeons Rat: model sítnicových degenerací). Humánní studie byly prováděny na pacientech s nearteritickou přední ischemií optiku, traumatickou optickou neuropatií a s okluzí centrální sítnicové tepny (5). Neuroprotektivní účinky jsou přisuzovány stimulaci endogenních růstových, neurotrofních a antiapoptotických faktorů: CNTF, BDNF, IGF-1 a Bcl-2.

Transkorneální elektrická stimulace (TES) velmi slabým až podprahovým elektrickým potenciálem se jeví také jako slibná metoda léčby vedoucí ke zlepšení zrakových funkcí u pacientů s retinitis pigmentosa. V Tübingenu v Německu byla provedena klinická studie s TES u 24 pacientů s časným stadiem RP s reprodukovatelnou elektrickou aktivitou sítnice měřenou elektroretinografií (9). Použita byla TES s bifázickými pulzy s 66 % a 150 % individuální prahové intenzity vnímání záblesků (fosfén) o frekvenci 20 Hz. Stimulace byla provedena s použitím DTL-elektrod jednou týdně po dobu 30 minut, celkem 6x. Bylo zjištěno statisticky významné zvýšení zorného pole a zvýšení skotopické aktivity sítnice. V roce 2012 byla zahájena multicentrická studie TESOLA, které se účastní centra v Německu (6x), Dánsku a Norsku se 100 pacienty s RP a výsledky budou hodnoceny po roční aplikaci TES se 150 % individuální prahovou intenzitou vnímání záblesků 30 minut jednou týdně po dobu 6 měsíců (tzv. OkuStim léčba). Stimulátor pro TES (Okuvisi-on, GmbH) obdržel CE-značku v r. 2011 a jeho cena je cca 5000,- EU.

Genová terapie

Základním předpokladem použití genové terapie je identifikace příčinné genetické mutace, v budoucnu však není vyloučeno, že nebude nutno genetickou mutaci detekovat a v léčbě se uplatní například geneticky podmíněná dlouhodobá exprese neuroprotektivních substancí nebo fotosenzitivních molekul (tzv. optogenetická léčba, viz dále).

Výhodou použití genové terapie v oftalmologii je malá velikost oka vyžadující

cí aplikaci malé dávky léčebných vektorů s nižšími „výrobními“ náklady a také existence hematookulární bariéry s malým rizikem systémových nežádoucích účinků. Geny jsou do sítnicových buněk dopraveny prostřednictvím virových vektorů, nejčastěji vektorů asociovaných s adenoviry (AAV), použit lze i lentiviry a adenoviry. Vektory jsou specializované na dopravu „léčebné“ DNA do cílových buněk do prostoru, který je získán odejmutím větší části virové DNA. Tím je současně znemožněna replikace virů. AAV jsou dobře snášené a u člověka nemají významné patogenní účinky. Nevýhodou je, že AAV jsou schopné transportovat jen menší genové sekvence do velikosti 4,8 kDa (kilo Daltonů). Větší geny, např. „ABCA4“ (způsobující např. Stargardtovu chorobu) nebo „Myo7A“ (u Usherova syndromu typu 2A), se do AAV prozatím nevejdou. V praxi jsou virové vektory injikovány subretinálně v centrální oblasti sítnice po provedení pars plana vitrektomie.

Pozornost je dnes zaměřena na monogenní, recesivně dědičné choroby, u nichž korekce jednoho, příčinného genu zabrání manifestaci, nebo alespoň progresi onemocnění. Principem genové léčby je náhrada chybějícího genu, nebo vypnutí „patologického“ genu a jeho substituce genem „správným“.

První klinické studie ve fázi 1 probíhají na pacientech s **Leberovou vrozenou slepotou** s genovou mutací v genu pro **RPE65** (RPE protein o hmotnosti 65 kiloDaltonů), který se podílí na regulaci cyklu vitamínu A v zevních segmentech fotoreceptorů. Rekombinantní AAV2-RPE65 vektor byl injikován subretinálně do funkčně horšího oka 15 mladých pacientů. Nebyla zaznamenána systémová toxicita, zrakové funkce byly zlepšeny v lokalizacích odpovídajících injekci na léčeném oku. Významně se zvýšila citlivost tyčinek i čípků. Největší zlepšení zrakové ostrosti pak bylo zjištěno na očích s nejnižšími vstupními hodnotami ETDRS vízu při parafoveolární aplikaci. Naopak při subfoveolární injekci rAAV-RPE65 se snížila tloušťka sítnice i vízus, zřejmě v důsledku provedené ablace fovey (8). Zraková ostrost se zlepšila u léčených očí o -0,09 (0,05) logMAR (p = 0,099) a u kontrolních očí pacientů o -0,04 (0,02) logMAR (p = 0,077).

Plánovány jsou multicentrické studie také u pacientů se Stargardtovou chorobou (mutace v ABCA4 genu), chorioideitidou (mutace v Rep-1 genu) a s achromatopsií (mutace v CNGA3 genu). Ačkoliv dochází při genové terapii k „záchraně“ významného množství fotore-

ceptorů, stále pokračuje proces buněčné smrti, například z důvodu inkompletní exprese terapeutického genu, nebo nedostatečného počtu transdukovaných fotoreceptorů. Proto je třeba se v budoucnu zaměřit na efektivní modifikaci cílových sítnicových buněk, adekvátní a kontinuální působení genů a nízký rizikový patologický a imunologický profil léčby.

Systémová imunoterapie

Systémová imunoterapie IRBP proteinem (interphotoreceptor retinoid binding peptid) navázaným na rekombinantní ligandu T-buněčných receptorů byla aplikována podkožně u RCS krys (1). Po 13týdenní léčbě bylo zjištěno vyšší přežívání fotoreceptorů, lepší prokrvení sítnice a zlepšení zrakových funkcí krys, které byly testovány optokinetickými metodami. Systémová imunoterapie by tak mohla být alternativní metodou oddálení degenerativních změn.

V pokročilých stádiích sítnicových chorob spojených se ztrátou fotoreceptorů se pak používají se elektronické sítnicové protézy a zkoumá se účinnost léčby pomocí kmenových buněk, transplantace buněk a tkání a optogenetická léčba.

Kmenové buňky

Výzkumu kmenových buněk (KB) a klinickým studiím s nimi se věnuje více než 12 společností a institucí. KB lze přirovnat k prázdnému mikročipu, který lze naprogramovat k plnění různých úkolů. Ve speciálních podmínkách se mohou KB diferencovat na určitý buněčný typ se specifickou funkcí. Kromě toho se mohou KB extenzivně množit bez diferenciaci a produkovat tak další KB. KB tedy mají schopnost nejen sebeobnovy ale i pluripotence, čímž se liší od všech ostatních buněk. Existují čtyři základní typy KB: embryonální KB, indukované pluripotentní KB, zralé KB a lidské partenogenetické KB.

Velký pluripotentní potenciál mají **embryonální KB (EKB)** získávané z oocytů v raném stadiu. Jejich použití je tak limitováno etickou, politickou i náboženskou kontroverzí, neboť oplodněné vajíčko má potenciál vývoje v lidskou bytost. Kromě toho se jedná o alogenní transplantaci buněk s možností vyvolání imunitní reakce příjemce. **Indukované pluripotentní KB**, např. kožní buňky, jsou plně diferencované buňky, které jsou chemicky, fyzikálně, geneticky či jiným způsobem uvedeny do časnějších vývojových stádií. To je spojeno s dramatickými změnami exprese genetické informa-

ce s neznámým biologickým vlivem. Navíc nemohou být použity v léčbě degenerativních chorob, neboť nesou genetickou informaci dárce a navíc vyvolávají závažnou imunitní reakci. **Zralé KB** jsou vzácné a nacházejí se v různých orgánech a tkáních, mají výrazně omezenou schopnost diferenciaci. Nevyžadují destrukci oocytů. **Lidské partenogenetické KB** představují velký potenciál do budoucna. Jsou získávány z lidských oocytů bez nutnosti použití spermatu. Partenogeneze totiž představuje typ asexuální reprodukce, navíc jsou tyto buňky produkovány v homozygotní formě, a tudíž jsou imunologicky vhodné pro mnoho miliónů příjemců.

V rámci klinických studií v oftalmologii jsou dnes používány právě EKB. Velký potenciál mají KB v léčbě vrozených i získaných chorob sítnice. Pozornost je věnována zejména regeneraci RPE a náhradě fotoreceptorů, například u pacientů se Stargardtovou chorobou nebo s retinitis pigmentosa (13). Realizovány byly klinické studie, kdy byly subretinálně transplantovány EKB diferencované na buňky pigmentového epitelu sítnice. Tyto studie prokázaly bezpečnost metodiky. Studie ve fázi 1 s intravitreálně aplikovanými autologními mononukleárnými buňkami derivovanými z kostní dřeviny poukázaly na nepřítomnost toxicity a možnost zlepšení zrakových funkcí bez negativních strukturálních změn. Plánované klinické studie mají za cíl zjistit trofický vliv nediferencovaných umbilikálních buněk při léčbě geografické atrofie centrálního RPE. Prozatím bylo v rámci klinických studií kmenovými buňkami léčeno 21 pacientů, z nichž 4 měli Stargardtovou chorobu, 3 suchou formu AMD a ostatní pacienti rohovkovou patologii (10). Nejlepším dosaženým výsledkem bylo zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti u pacienta se Stargardtovou chorobou z 0 na 5 písmen a u pacienta s AMD z 21 na 28 písmen ETDERS optotypů.

Transplantace buněk a tkání

Experimentálně byla provedena transplantace sítnicových buněk z fétu nebo dospělé sítnice u lidí. Vrstva fotoreceptorů nebo dokonce celá sítnice byla transplantována na zvířatech. Ačkoliv bylo pozorováno přežívání transplantovaných buněk, ty nebyly v sítnici správně organizovány a netvářely až na výjimky funkční synapse. Jako zdroj RPE jsou testovány embryonální KB, KB z kostní dřeviny nebo umbilikální KB. Prozatím je použití transplantace poměrně daleko od realizace v blízké budoucnosti.

Optogenetická léčba

Optogenetická léčba kombinuje poznatky z genetiky a optiky a ovlivňuje funkci specifických buněk sítnice. Vnitřní vrstvy sítnice, konkrétně bipolární a gangliové buňky necitlivé na světlo, se po vmezeření genu pro chromofory stávají světločivnými a do určité míry tak nahrazují funkci fotoreceptorů. Pozornost je věnována opsinu zelených řas „channelrhodopsin-2“ (ChR2), který je velmi podobný fotopigmentům lidských fotoreceptorů. ChR2 funguje jako kanál přímo řízený světlem, využívá jednoduchý chromofor all-trans retinal a představuje tak ideální „světelný senzor.“ ChR2 byl aplikován prostřednictvím vektoru asociovaného s adenoviry (AAV) do gangliových buněk myši. Ten dlouhodobě přetrvával v sítnici a gangliové buňky plnily dvě funkce: 1. generovaly signály, normálně tvořené ve fotoreceptorech, a 2. poté je přenášely do zrakového kortexu. V říjnu 2011 obdržela společnost RetroSense Therapeutics LLC (USA) licenci pro tuto genovou terapii vyvinutou na Wayne State University s cílem humánního testování, v únoru 2012 získala LCC na další výzkum grantové prostředky od společnosti „Foundation fighting blindness“ a v roce 2013 by měla být zahájena první fáze klinického testování. ChR2 genová terapie může vrátit pacientům se ztrátou fotoreceptorů světlocit, její potenciál zlepšit zrakovou ostrost však zatím nelze odhadnout. Výhodou je, že optogenetická léčba není závislá na typu genetické mutace. V budoucnu je třeba optimalizovat přenos ChR2, jeho umístění do správných buněk a na správné místo, a tím zlepšit výsledek léčby.

Elektronické protézy

Podstatou vyvolání zrakového vjemu pomocí elektronických protéz je podráždění zrakové kůry elektrickým stimulem, který pro ni představuje od povídající senzory podnět. Základní podmínkou použití elektronické protézy je její umístění v kontaktu s funkčními neurony za místem poruchy (11). Protézy se skládají ze snímacího a kódovacího zařízení a elektrod.

V současnosti je pozornost věnována zejména sítnicovým protézám. V řadě zemí světa probíhají klinické studie s oběma typy čipů na nevidomých pacientech s terminálními stádií retinitis pigmentosa a většinou podmíněné makulární degenerace vyznačujících se zánikem fotoreceptorů a zachováním vnitřní jaderné vrstvy s bipolárními a horizontálními buňkami i gangliových buněk.

Nejprve vědci zkoumali účinnost **protéz s pasivní stimulací**. Ty neobsahovaly externí zdroj energie a neumožňovaly tak vyvolání světelného vjemu přímo elektrostimulací okolním světlem. Ve výzkumu tohoto typu čipů se dnes nepokračuje (7).

Vývojem **protéz s aktivní, kontrolovanou stimulací**, které externí zdroj energie obsahují, se dnes zabývá 15 výzkumných skupin a společností v 6 zemích světa. Existují dva základní typy aktivních sítnicových protéz. **Epiretinální protézy** jsou fixovány mechanicky svorkami na povrch sítnice, jsou napojeny přímo na neurity gangliových buněk a neumožňují tak použít analýzu obrazu fungujícími sítnicovými neurony. Kromě toho se skládají pouze

z elektrod a k zachycení obrazu tak vyžadují externí snímací a kódovací zařízení. Elektrody protézy mění extracelulární potenciál, a tím vytvářejí potenciálový gradient. Změna napětí extracelulárně pak mění transmembránový potenciál nervových buněk, to vyvolá synaptický přenos a generuje akční potenciál. **Subretinální čip** je umístěn mezi neuroretinu a pigmentový epitel sítnice a na rozdíl od epiretinálních protéz obsahuje fotosensitivní fotodiody a nahrazuje tak fotoreceptory. Detekuje světlo, konvertuje ho na elektrický signál a zajišťuje dopravu elektrického impulsu k fungujícím sítnicovým neuronům a vyvolání jejich aktivity stejně jako epiretinální čip.

Protézy umožňují černobílé vidění s rozlišením několika stupňů šedi a adaptaci na rozdílné stupně osvětlení v rozsahu 6 logaritmických jednotek. Významně zlepšují orientaci a mobilitu pacientů, vysoké procento pacientů je schopno lokalizovat předměty a rozpozná směr pohybu. Již za několik dnů po implantaci někteří pacienti rozlišují větší předměty a jejich tvar. V průběhu týdnů se učí lépe interpretovat další zrakové vjemy, jako je rozpoznání světél automobilů, pomalu se pohybujících zvířat nebo květin. Nejlepší dosažená zraková ostrost u pacienta s implantovaným čipem je 0,036 (6, 14).

LITERATURA

1. **Adamus, G, Wang, S, Kyger, M et al.:** Systemic immunotherapy delays photoreceptor cell loss and prevents vascular pathology in Royal College of Surgeons rats. *Mol Vi.*, 18; 2012: 2323–2337.
2. **Berson, EL, Rosner, B, Sandberg, MA et al.:** A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 111; 1993, 6: 761–772.
3. **Berson, EL, Rosner, B, Sandberg, MA et al.:** Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol*, 128; 2010, 4: 403–411.
4. **Berson, EL, Rosner, B, Sandberg, MA et al.:** Ω -3 intake and visual acuity in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol*, 130; 2012, 6: 707–711.
5. **Gekeler, F.** und Arbeitsgruppe Elektrostimulation des Department für Augenheilkunde am Universitäts-Klinikum Tübingen. [Transcorneal electrostimulation]. *Ophthalmologie*, 109; 2012, 2: 129–135.
6. **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*, 119; 2012, 4: 779–788.
7. **Chow, AY, Chow, VY, Packo, KH et al.:** The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 122; 2004, 4: 460–469.
8. **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*, 130; 2012, 1: 9–24.
9. **Schatz, A, Röck, T, Naycheva, L et al.:** Transcorneal electrical stimulation for patients with retinitis pigmentosa: a prospective, randomized, sham-controlled exploratory study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52; 2011, 7: 4485–4496.
10. **Schwartz, SD, Hubschman, JP, Heilwell, G et al.:** Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet*, 379; 2012, 9817: 713–720.
11. **Šín, M, Reháček, M, Chrapek, O et al.:** Současné možnosti náhrady vidění nevidomých pacientů pomocí neuroprotéz. *Čes Slov Oftalmol.*, 67, 2011, 1: 3–6.
12. **Talcott, KE, Ratnam, K, Sundquist, SM et al.:** Longitudinal study of cone photoreceptors during retinal degeneration and in response to ciliary neurotrophic factor treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52; 2011, 5: 2219–2226.
13. **Tibbetts, MD, Samuel, MA, Chang, TS et al.:** Stem cell therapy for retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol*, 23; 2012, 3: 226–234.
14. **Zrenner, E, Bartz-Schmidt, KU, Benav, H et al.:** Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci*, 278; 2011, 1711: 1489–1497.