

# 无脉络膜症诊疗新进展

赵 艳, 孟庆丰, 滕 岩

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81400392)  
作者单位: (150001) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

作者简介: 赵艳, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病的临床与基础。

通讯作者: 滕岩, 博士后, 硕士研究生导师, 主任医师, 教授, 科主任, 副院长, 研究方向: 眼底病的临床与基础. tengyan2005@126.com

收稿日期: 2015-08-25 修回日期: 2015-11-11

## Latest progress on diagnosis and treatment of choroideremia

Yan Zhao, Qing-Feng Meng, Yan Teng

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No. 81400392)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Correspondence to:** Yan Teng. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. tengyan2005@126.com

Received: 2015-08-25 Accepted: 2015-11-11

## Abstract

• Choroideremia (CHM) is a kind of blindness-causing hereditary disease, inherited in a gene on the long arm of X chromosome, caused by the CHM gene deletion or mutation which encoding Rab escort protein 1 (REP-1), and is characterized by binocular, progressive chorioretinal degeneration. This disease is X-linked recessive inherited disorder. The vision will lose gradually as the atrophying of retinal photoreceptor, RPE and choriocapillary. The virulence gene of choroideremia is CHM, located in Xq21.2, coding REP-1. Typically, in affected males, symptoms evolve from night blindness to peripheral visual field loss, with central vision preserved until late in life. Female carriers are generally asymptomatic. At present, there are detailed diagnostic criteria with CHM. Gene therapy and the retina transplantation are considered as possible treatments in recent years. The preclinical studies of AAV2 and AAV8 have been completed. A safety trial of AAV2-mediated gene therapy in human subjects with CHM has been completed.

• **KEYWORDS:** choroideremia; rab escort protein 1; gene mutation; gene therapy

**Citation:** Zhao Y, Meng QF, Teng Y. Latest progress on diagnosis

and treatment of choroideremia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(12):2079-2082

## 摘要

无脉络膜症(Choroideremia, CHM)是一种致盲的遗传性疾病,是通过X染色体长臂上的一个基因(CHM)传递的,由于编码Rab escort蛋白1(REP-1)的CHM基因的缺失或突变导致的、双眼发病的脉络膜视网膜渐进性萎缩性疾病。其特点是X染色体隐性遗传,随着视网膜光感受器、视网膜色素上皮细胞(RPE)和脉络膜毛细血管层逐渐萎缩,视力逐渐丧失。无脉络膜症的致病基因是CHM基因,位于Xq21.2,编码蛋白质REP-1。该病的男性患者发病较早,症状从早期的(十几岁~二十几岁)夜盲症逐渐发展为周边视野缺失,到晚年仅存中心管状视野,最终失明,女性携带者一般无症状。目前,无脉络膜症的诊断已有详细的诊断标准,基因治疗和视网膜移植是近年来被认为可以实现的治疗方法。其中,AAV2和AAV8的临床前研究已经完成,CHM受试者中AAV2介导的基因治疗的安全试验也已经完成。

**关键词:** 无脉络膜症; Rab escort蛋白1; 基因突变; 基因治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.12.14

**引用:** 赵艳, 孟庆丰, 滕岩. 无脉络膜症诊疗新进展. 国际眼科杂志 2015;15(12):2079-2082

## 0 引言

遗传性进行性视网膜退化病是目前致盲的一种主要疾病<sup>[1]</sup>。无脉络膜症(CHM)又称全脉络膜血管萎缩或进行性脉络膜萎缩或进行性毯层脉络膜萎缩,是一种罕见的、通过X染色体长臂上的一个基因(CHM)传递的、由于编码Rab escort蛋白1(REP-1)的CHM基因的缺失或突变导致的、双眼发病的脉络膜视网膜渐进性萎缩性疾病。其特点是X染色体隐性遗传,随着视网膜光感受器、视网膜色素上皮细胞和脉络膜毛细血管层逐渐萎缩,视力逐渐丧失。

1871年Burke等<sup>[2]</sup>首次报道并描述了该病,1942年Schuartz等<sup>[3]</sup>证明了该病是伴X染色体的。无脉络膜症是由于编码参与物质运输的载体蛋白REP-1的基因突变造成的<sup>[4-5]</sup>。无脉络膜症的发病率位于1:50000和1:100000之间<sup>[6-7]</sup>。

## 1 病理组织学

**1.1 病理机制** 无脉络膜症的病理机制目前尚不明确。视网膜色素上皮细胞(RPE)、光感受器细胞以及脉络膜萎缩是各自发生、一层一层相继发生还是同时发生目前仍不清楚,存在四个不同的假说:(1)脉络膜和光感受器细胞的萎缩是由RPE的异常引起的,且脉络膜和光感受器细胞的萎缩是同时发生的<sup>[8-10]</sup>。(2)脉络膜的萎缩是继发

于 RPE 细胞的萎缩的, RPE 细胞和光感受器细胞各自变性萎缩<sup>[11]</sup>。(3) 光感受器细胞, 尤其是视杆细胞, 是变性的首发病变<sup>[12-13]</sup>。(4) 脉络膜萎缩是首发病变, 随后导致 RPE 细胞和光感受器细胞的损伤<sup>[14]</sup>。

**1.2 病理组织特点** 1950 年, 麦卡洛克提出无脉络膜症的主要萎缩性病变发生在脉络膜、视网膜色素上皮和光感受器。John 等在光学和电子显微镜下观察到, 除了后极部, 不规则的色素沉着遍布于整个眼底, 在视网膜赤道部有轮廓分明的脱色素区域<sup>[9]</sup>。从眼底前段和后段到赤道部, 感光细胞的数量变得很少, 而且感光细胞的外节变得更短或者缺失, 其变化的分布规律是不规则的<sup>[9]</sup>。感光细胞的代谢依赖于 RPE 和感光细胞之间的物质交换, 如果这一过程不能正常进行, 感光细胞就会退化。Starr 和 Krock 对斑马鱼模型的研究<sup>[15-16]</sup>, 以及 Jacobson 的补充证明<sup>[5]</sup>, RPE 的功能障碍在于启动了退化过程。这些学者认为, 受损的感光细胞导致视网膜神经胶质细胞活化、肥大, 或扩散, 最终导致视网膜增厚<sup>[5]</sup>。然而, RPE 的萎缩和光感受器的退化没有必然的相关性, 反之亦然<sup>[17]</sup>。Tolmachova 等<sup>[11]</sup>成功地制造了特异性敲除 RPE 和感光细胞的 REP-1 基因的小鼠模型, 发现 RPE 的退化和感光细胞的退化是独立的。在男性患者的早期 ERG 中, 显示视杆细胞被破坏。Van den Hurk 在研究中发现, 雌性携带者小鼠视杆细胞是进行性变的始发部位。

Chen 等<sup>[18]</sup>对一个患有典型无脉络膜症的 27 岁男性进行了血-房水屏障功能的相关检测, 发现患者的房水闪辉数值显著增加, 因此推断出无脉络膜症的患者可能存在血-房水屏障功能的障碍。需要进一步的组织学和生物化学的研究去确定增强的房水闪辉强度是起因于血-房水屏障本身的故障还是仅仅是由于血-房水屏障功能的障碍导致眼后段的蛋白质的扩散<sup>[18]</sup>。

## 2 遗传学

**2.1 分子遗传学** 无脉络膜症的致病基因是 CHM 基因, 位于 Xq21.2, 包含 15 个外显子, 跨度约 150kb 的碱基, 转录过程中产生约 5.6kb 的 mRNA, 编码一个含有 653 个氨基酸的胞内蛋白质 REP-1<sup>[6]</sup>。定向分析检测发现 DNA 核苷酸的变化为: c.1609+2dupT<sup>[19]</sup>。

REP 具有活化 Rab 蛋白家族的作用。RABS 是 Ras 超家族成员。RAB 蛋白参与细胞器形成和物质囊泡转运过程中的多个方面, 如胞吞、胞吐<sup>[20]</sup>。REP 从胞浆中捕获 Rab, 并将它呈递给 RabGGTase, 同时其自身成为 RabGGTase 的一部分, 最终给 Rab 增加两个 geranyl-geranyl 基团, 此时, Rab 才有参与完成囊泡转运过程的能力。

研究发现, 人体内有一种与 REP-1 相似的蛋白质, 即 REP-2, 它是位于 1q42-qter 的 CHML 基因的产物<sup>[6]</sup>。REP-1 和 REP-2 都广泛分布于视网膜、脉络膜、RPE、淋巴细胞等组织中。Seabra 发现的 Rab27 蛋白和 REP-1 的结合比和 REP-2 的结合更优先、更有效, 而且 Rab27 在 RPE 和脉络膜毛细血管中高度表达, 这可以解释 CHM 患者只表现出眼部症状的原因<sup>[21]</sup>。

**2.2 基因突变或缺失** 几乎所有已知的 CHM 致病性突变包括无义突变、小片段缺失或插入、剪切位点改变。很少有错义突变的报道。目前, 人类基因突变数据库中已有该病相关突变 148 种, 其中包括无义突变 41 种, 剪接突变 25 种, 小片段缺失 32 种, 小片段插入 9 种, 小插入缺失 5 种,

大片段缺失 31 种, 大片段插入/重复 2 种, 复杂重排 3 种。另外, 有三个女性携带者的 X 染色体和常染色体的易位的报道: (X4) (q21.2; p16.3), (X13) (q21.2; P12) 和 (X7) (q21.2; P12)<sup>[22]</sup>。

## 3 临床特征

**3.1 男性患者** 男性患者发病较早, 通常, 症状从早期的夜盲症逐渐发展为周边视野缺失, 到晚年仅存中心管状视野, 最终失明。一项对 115 例 CHM 男性患者的研究证实了这一特征, 在这项研究中, 84% 的男性在 60 岁以下时视力是 0.5 或者更好, 35% 的男性在 60 岁以上时视力是 0.1 或者更糟<sup>[23]</sup>。眼电生理学测量显示, 早期明适应 ERG 正常, 暗适应 ERG 为低波, 晚期呈熄灭型。

眼底的主要表现为: (1) 初期: 由于视网膜色素上皮细胞变性, 眼底赤道部及周边部色素颗粒沉着, 色素之间有脱色素区, 眼底呈椒盐状。(2) 中期: 病变逐渐从周边向后极部发展, 视网膜的内层无色素, 脉络膜血管和 RPE 萎缩, 出现小区域的脉络膜大血管暴露。(3) 晚期: 脉络膜及 RPE 向眼底后极部进行性萎缩。眼底的色素上皮几乎完全被破坏, 脉络膜血管消失并萎缩, 仅在黄斑区残留一小块脉络膜, 其边界清楚。由于色素上皮和脉络膜的血管消失, 眼底暴露出巩膜的白色反光<sup>[9]</sup>。31% 的男性患者患有后囊下白内障。Genead 等<sup>[24]</sup>对 16 个 CHM 患者进行了检查, 发现有 10 例患者患有黄斑囊样水肿。

**3.2 女性携带者** 该病的女性患者均为携带者, 一般无症状。无严重的视力障碍和视野变化。眼底病变程度轻, 仅呈现出点状或者团块状的色素沉着于视网膜的赤道部和后极部<sup>[6-7]</sup>。这些病变在 20a 后会变得明显, 由于脉络膜视网膜萎缩面积的不断扩大, 夜盲症和视野缺失也继续发展<sup>[25]</sup>。

**3.3 基因型和表现型的相关性** CHM 的基因型和表现型的相关性尚未被证明。

## 4 诊断

**4.1 临床诊断** 有下列表现的个体应列为无脉络膜症的疑似对象: (1) 男性患者: 具备下列条件的可做出无脉络膜症的诊断<sup>[23]</sup>: 1) 暗适应缺陷史。夜盲通常是男性患者的首发症状。2) 典型的眼底表现。详见临床特征。3) 周边视野缺损。视野的缺损通常遵循眼底外观的变化, 视野缺损区与脉络膜视网膜变性区密切相关。4) ERG 的变化。最初显示视杆细胞到视锥细胞变性的模式, 最终变为熄灭。5) 与 X 隐性遗传相符的家族史。(2) 女性携带者: 1) 眼底表现。眼底的表现与男性患者的早期相似。2) 没有视力相关的主诉。一般没有明显的视力变化。3) 检查结果。A: 女性携带者的 ERG 可能是正常的<sup>[26]</sup>; B: 眼底自发荧光显示斑片状的荧光缺失遍及眼底<sup>[27]</sup>; C: 21~65 岁的女性携带者的眼电图 Arden 比值没有变化<sup>[28]</sup>。

**4.2 确诊** 无脉络膜症的确诊是建立在已知的 CHM 致病突变的先证者的基础上。CHM 致病性突变的检测方法有: (1) 序列分析: 序列分析发现的变异可能是良性的, 可能是致病的, 致病性突变包括小基因内的缺失、插入和错义, 无义突变, 剪切位点突变等。(2) 缺失/重复分析: 定量 PCR, 长片段 PCR, MLPA 和包含这个基因/染色体片段的 CMA。(3) 定向突变分析: c.1609+2dupT。对于表现不典型的个体: (1) 对于患有认知障碍和/或听力障碍的无脉络膜症男性患者, 检测应从一个染色体序列开始, 寻找一个包含 CHM 的大的缺失<sup>[29]</sup>。(2) 对于有症状但基因突

变不确定的女性,可以考虑常染色体和 X 染色体易位<sup>[30]</sup>。

## 5 鉴别诊断

无脉络膜症需与以下视网膜营养不良性疾病相鉴别:(1)视网膜色素变性(RP)。RP 是一组遗传性疾病,视网膜色素上皮细胞和光感受器细胞的异常导致渐进性视力丧失。RP 的夜盲症和周边视野变窄的临床症状与 CHM 相似。晚期的 CHM,脉络膜和视网膜显著缺失,眼底表现易与 RP 混淆。但是,色素迁移到视网膜是 RP 的典型特征,在 CHM 患者中看不到。RP 的诊断依赖于 ERG 和视野检查。其遗传方式有常染色体显性、常染色体隐性和 X 染色体隐性。X 染色体隐性遗传的 RP 的携带者的自体荧光视网膜成像的模式与 CHM 携带者的不同<sup>[27]</sup>。(2)usher 综合征 1 型:其特点是先天性、双侧发病、严重的听力丧失、前庭反射消失和青春期即发病的视网膜色素变性,为常染色体隐性遗传。诊断是建立在临床的基础上,检测听觉电生理学和主观性测试以及视网膜功能。usher 综合征 1 型可与 CHM 混淆,但是 CHM 典型的仅存有脉络膜血管的视网膜脉络膜萎缩的特征在 usher 综合征 1 型中看不到。(3)回旋状脉络膜视网膜萎缩:是一种常染色体隐性遗传性疾病,其渐进性的视网膜脉络膜萎缩可能与 CHM 混淆。但是,回旋状脉络膜视网膜萎缩的患者的鸟氨酸血浆浓度升高,而 CHM 患者是没有的。

## 6 治疗

**6.1 对症治疗** 多吃新鲜水果和多叶绿色蔬菜,适当补充抗氧化维生素和  $\omega 3$  长链脂肪酸<sup>[31-32]</sup>。户外活动时,注意防止紫外线的照射。定期进行眼底、视力、视野等检查,为患者及家属提供相关评估,优化使用剩余的视力<sup>[7]</sup>。有后囊下白内障的患者需要行白内障手术,有视网膜脱离的患者,需要行常规的眼科手术治疗。

**6.2 并发症的预防及治疗** 有脉络膜新生血管形成时,可以玻璃体腔内注射贝伐单抗治疗<sup>[33]</sup>。

**6.3 仍在研究中的治疗方法** 无脉络膜症的基因治疗和视网膜移植是近年来被认为可以实现的治疗方法。2003 年,Anand 等提出利用包含 CHM 编码区的腺病毒可以提供 CHM-缺陷细胞缺乏的 REP-1 蛋白<sup>[34]</sup>。2013 年,Vasireddy 等<sup>[35]</sup>使用来自于 CHM 患者的多能干细胞作为体外模型,有正常视力的小鼠作为在体模型,通过重组腺病毒载体(AAV2)介导的 CHMcDNA 在任一模型中都不诱导细胞毒性。迄今为止,在 CHM 受试者中 AAV2 介导的基因治疗的安全试验已经完成<sup>[36]</sup>。其他的临床前研究表明,AAV8 可能也是一个用于人类无脉络膜症基因治疗试验的候选载体<sup>[37]</sup>。目前,移植 RPE 细胞或 RPE 衍生因子也取得了重大进展,但是移植过程中的安全风险仍是需要解决的问题。另外,研究表明使用 20g/L 的多佐胺滴眼液用于治疗患有黄斑囊样水肿的 CHM 患者,能明显改善视网膜的厚度<sup>[38]</sup>。

## 7 遗传咨询与产前检查

无脉络膜症是以 X 染色体隐性遗传的方式遗传。男性先证者的父亲不会患有 CHM,也不会是 CHM 的携带者,若其家庭中有不止一个男性患者,则先证者的母亲是肯定携带者。如果男性先证者没有 CHM 家族史,则可能的解释为:(1)先证者有一个新生突变;(2)先证者的母亲在怀孕时发生了胚系突变;(3)致病性突变发生于先证者的母亲的卵巢中。男性患者的致病性突变基因可以遗传给他所有的女性后代,但是不会遗传给他的男性后代。女

性携带者有 50% 的机会把致病性突变体遗传给她的后代,其中遗传了致病基因的男性后代将会发病,遗传了致病基因的女性后代成为携带者,一般不发病。

产前检查可以从绒毛中取样(10~12 孕周)或经羊膜穿刺术(15~18 孕周)对胎儿细胞的 DNA 进行检测分析,与人类基因突变数据库中的相关突变作对比,为其家庭提供可靠的信息。

## 参考文献

- 1 Prokofyeva E, Wilke R, Lotz G, et al. An epidemiological approach for the estimation of disease onset in Central Europe in central and peripheral monogenic retinal dystrophies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(7):885-894
- 2 Burke MJ, Choromokos EA, Bibler L, et al. Choroideremia in a genotypically normal female. *Ophthalmic Paediatrics Genetics* 1985;6(3):163-168
- 3 Schwartz M, Rosenberg T, Niebuhr E, et al. Choroideremia: further evidence for assignment of the locus to Xq13-Xq21. *Human Genetics* 1986;74(4):449-452
- 4 Cremers FP, van de Pol DJ, van Kerkhoff LP, et al. Cloning of a gene that is rearranged in patients with choroideraemia. *Nature* 1990;347(6294):674-677
- 5 Jacobson SG, Cideciyan AV, Sumaroka A, et al. Remodeling of the human retina in Choroideremia: rab escort protein 1 (REP-1) mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(9):4113-4120
- 6 Van den Hurk JA, Schwartz M, van Bokhoven H, et al. Molecular basis of Choroideremia (CHM): mutations involving the Rab escort protein-1 (REP-1) gene. *Hum Mutat* 1997;9(2):110-117
- 7 MacDonald IM, Russell L, Chan CC, et al. Choroideremia: new findings from ocular pathology and review of recent literature. *Surv Ophthalmol* 2009;54(3):401-407
- 8 Alexandrov K, Horiuchi H, Steele-Mortimer O, et al. Rab escort protein-1 is a multifunctional protein that accompanies newly prenylated rab proteins to their target membranes. *EMBO J* 1994;13(22):5262-5273
- 9 Flannery JG, Bird AC, Farber DB, et al. A histopathologic study of a Choroideremia carrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(2):229-236
- 10 Iino Y, Fujimaki T, Fujiki K, et al. A novel mutation(967-970+2) delAAAGGT in the choroideremia gene found in a Japanese family and related clinical finding. *Jap J Ophthalmol* 2008;52(4):289-297
- 11 Tolmachova T, Anders R, Abbrink M, et al. Independent degeneration of photoreceptors and retinal pigment epithelium in conditional knockout mouse models of Choroideremia. *J Clin Invest* 2006;116(2):386-394
- 12 Syed N, Smith JE, John SK, et al. Evaluation of retinal photoreceptors and pigment epithelium in a female carrier of Choroideremia. *Ophthalmology* 2001;108(4):711-720
- 13 van den Hurk JA, Hendriks W, van de Pol DJ, et al. Mouse Choroideremia gene mutation causes photoreceptor cell degeneration and is not transmitted through the female germline. *Human Mol Genet* 1997;6(6):851-858
- 14 Mc CJ. The pathologic findings in two cases of Choroideremia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1950;54:565-572
- 15 Ayazi S. Choroideremia, obesity, and congenital deafness. *Am J Ophthalmol* 1981;92(1):63-69
- 16 Sung JO, Kim SH, Lee HY. A case of Choroideremia with recurrent anterior uveitis. *Korean J Ophthalmol* 2003;17(1):55-62
- 17 Mura M, Sereda C, Jablonski MM, et al. Clinical and functional findings in choroideremia due to complete deletion of the CHM gene. *Arch Ophthalmol* 2007;125(8):1107-1113
- 18 Chen MS, Chang CC, Ho TC, et al. Blood-aqueous barrier function in a patient with choroideremia. *J Formos Med Assoc* 2010;109(2):167-171
- 19 Sankila EM, Tolvanen R, van den Hurk JA, et al. Aberrant splicing of the CHM gene is a significant cause of choroideremia. *Nat Genet*

1992;1(2):109-113

20 Seabra MC, Mules EH, Hume AN. Rab GTPases, intracellular traffic and disease. *Trends Mol Med* 2002;8(1):23-30

21 Seabra MC, Ho YK, Anant JS. Deficient geranylgeranylation of Ram/Rab27 in choroideremia. *J Biol Chem* 1995;270(41):24420-24427

22 Grover S, Alexander KR, Choi DM, et al. Intraocular light scatter in patients with Choroideremia. *Ophthalmology* 1998;105(9):1641-1645

23 Roberts MF, Fishman GA, Roberts DK, et al. Retrospective, longitudinal, and cross sectional study of visual acuity impairment in choroideraemia. *Br J Ophthalmol* 2002;86(6):658-662

24 Genead MA, Fishman GA. Cystic macular oedema on spectral-domain optical coherence tomography in Choroideremia patients without cystic changes on fundus examination. *Eye (Lond)* 2011;25(1):84-90

25 Moosajee M, Ramsden SC, Black GC, et al. Clinical utility gene card for Choroideremia. *Eru J Hum Genet* 2014;22(4)

26 Sieving PA, Niffenegger JH, Berson EL. Electroretinographic findings in selected pedigrees with choroideremia. *Am J Ophthalmol* 1986;101(3):361-367

27 Preising MN, Wegscheider E, Friedburg C, et al. Fundus autofluorescence in carriers of Choroideremia and correlation with electrophysiologic and psychophysical data. *Ophthalmology* 2009;116(6):1201-1209

28 Yau RJ, Sereda CA, McTaggart KE, et al. Choroideremia carriers maintain a normal electro-oculogram (EOG). *Doc Ophthalmol* 2007;114(3):147-151

29 Yntema HG, van den Helm B, Kissing J, et al. A novel ribosomal S6-kinase (RSK4;RPS6KA6) is commonly deleted in patients with complex X-linked mental retardation. *Genomics* 1999;62(3):332-343

30 Lorda - Sanchez IJ, Ibanez AJ, Sanz RJ, et al. Choroideremia, sensorineural deafness, and primary ovarian failure in a woman with a balanced X-4 translocation. *Ophthalmic Genet* 2000;21(3):185-189

31 Duncan JL, Aleman TS, Gardner LM, et al. Macular pigment and lutein supplementation in Choroideremia. *Exp Eye Res* 2002;74(3):371-381

32 Zhao DY, Wintch SW, Ermakov IV, et al. Resonance raman measurement of macular carotenoids in etinal, choroidal, and macular dystrophies. *Arch Ophthalmol* 2003;121(7):967-972

33 Palejwala NV, Lauer AK, Weleber RG. Choroideremia associated with choroidal neovascularization treated with intravitreal bevacizumab. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1675-1679

34 Anand V, Barral DC, Zeng Y, et al. Gene therapy for choroideremia; in vitro rescue mediated by recombinant adenovirus. *Vision Res* 2003;43(8):919-926

35 Vasireddy V, Mills JA, Gaddameedi R, et al. AAV-mediated gene therapy for choroideremia; preclinical studies in personalized models. *PLoS One* 2013;8(5):e61396

36 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

37 Black A, Vasireddy V, Chung DC, et al. Adeno-associated virus 8-mediated gene therapy for Choroideremia; preclinical studies in *in vitro* and *in vivo* models. *J Gene Med* 2014;16(5-6):122-130

38 Genead MA, McAnany JJ, Fishman GA. Topical dorzolamide for treatment of cystoid macular edema in patients with Choroideremia. *Retina* 2012;32(4):826-833