

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-12-22>



Особенности эпидемиологии, клиники и патогенеза ахроматопсии в российской популяции

М.Е. Иванова¹, И.В. Зольникова², И.Е. Хаценко³, В.В. Стрельников⁴, Ф.А. Коновалов⁵, Е.Р. Лозиер⁵, М.А. Амплеева⁶, А.В. Антонеч⁷, И.В. Канивец⁷, К.В. Горгишели⁷, Д.С. Атаршиков⁸, Д.В. Пьянков⁷, С.А. Коростелев⁷, Е.Б. Кузнецова⁹, Д. Бар¹⁰, Л.М. Балашова¹¹, Ж.М. Салмаси¹²

¹ НКЦ «Офтальмик», Ленинградский проспект, д. 47/3-3, Москва, 125167, Россия

² ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Садовая-Черногрозская ул., д. 14/19, Москва, 105062, Россия

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, к. 1а, Москва, 119049, Россия

⁴ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115478, Россия

⁵ Лаборатория клинической биоинформатики, ул. Маршала Катукова, д. 21, к. 1, Москва, 123181, Россия

⁶ ФГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» Минздрава России, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, Москва, 119121, Россия

⁷ ООО «Геномед», генетическая лаборатория, Подольское шоссе, д. 8, к. 5, Москва, 115093, Россия

⁸ ГБУ «Центральная клиническая больница при Управлении делами Президента РФ», ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, 121359, Россия

⁹ Лаборатория медицинской генетики, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия

¹⁰ Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (IIOAB) 560032 Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172, India

¹¹ Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

¹² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия

Ахроматопсия (АСНМ) является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, мутационный спектр которого хорошо описан в других популяциях, однако данных о распространенности и особенностях АСНМ в российской популяции недостаточно. **Цель работы** — клинически и генетически описать российскую когорту АСНМ пациентов для потенциального применения таргетных подходов к лечению, в том числе генной терапии. **Материал и методы.** Из 18 пациентов с клиническими проявлениями АСНМ отобраны 10 пациентов (6 неродственных и 4 родственных) в возрасте $12,3 \pm 5,8$ года. Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, а также оптическая когерентная томография, электроретинография и цветотест на различение цветовых оттенков для клинической характеристики АСНМ. Молекулярно-генетическое подтверждение клинического диагноза выполнено методом высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК. Проведен *in silico* анализ патогенетических путей развития клинической картины у 10 пациентов с подтвержденной АСНМ. **Результаты.** У обследованных российских больных выявлены ранее описанные в мире мутации в генах *CNGA3* и *CNGB3*. Наиболее частой мутацией была однонуклеотидная делеция со сдвигом рамки считывания в 10-м экзоне гена *CNGB3*; за ней по частоте следовала миссенс-мутация в 8-м экзоне гена *CNGA3*. У одного пациента были мутации в генах *CNGA3* и *CNGB3*. Анализ сегрегации подтверждает аутосомно-рецессивный характер наследования заболевания. Мутации в гене *CNGB3* по наблюдениям приводили к более серьезным клиническим проявлениям, чем мутации в *CNGA3*. **Заключение.** Анализ российской когорты АСНМ показывает, что мутации в генах *CNGA3* и *CNGB3* являются основной причиной развития

заболевания. Получено полное молекулярно-генетическое подтверждение клинического диагноза, необходимое для назначения больным таргетного лечения, в том числе генной терапии.

Ключевые слова: ахроматопсия; АСНМ; ген *CNGA3*; *CNGB3*; российская когорта

Конфликт интересов: М.Е. Иванова является сотрудником компании НКЦ «Офтальмик».

К.В. Горгишели, А.В. Антоненц, И.В. Канивец, Д.В. Пьянков, С.А. Коростелев являются сотрудниками лаборатории ООО «Геномед». Ф.А. Коновалов, Е.Р. Лозьер являются сотрудниками Лаборатории клинической биоинформатики.

Все остальные авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могут быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: Исследование частично проводилось в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ.

Для цитирования: Иванова М.Е., Зольникова И.В., Хаценко И.Е., Стрельников В.В., Коновалов Ф.А., Лозьер Е.Р., Амплеева М.А., Антоненц А.В., Канивец И.В., Горгишели К.В., Атаршичиков Д.С., Пьянков Д.В., Коростелев С.А., Кузнецова Е.Б., Бар Д., Балашова Л.М., Салмаси Ж.М. Особенности эпидемиологии, клиники и патогенеза ахроматопсии в российской популяции. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 12-22. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-12-22>

Epidemiologic, clinical and pathogenesis features of achromatopsia in the Russian population

Marianna E. Ivanova¹, Inna V. Zolnikova², Igor E. Khatsenko³, Vladimir V. Strelnikov⁴, Fedor A. Konovalov⁵, Ekaterina R. Lozier⁵, Maria A. Ampleeva⁶, Anna V. Antonets⁷, Ilya V. Kanivets⁷, Ketevan V. Gorgisheli⁷, Dmitry S. Atarshchikov⁸, Denis V. Pyankov⁷, Sergei A. Korostelev⁷, Ekaterina B. Kuznetsova⁹, Debmala Bar¹⁰, Larisa M. Balashova¹¹, Zhean M. Salmasi¹²

¹ CRO Oftalmic, 47/3-3, Leningradsky Prospekt, Moscow, 125167, Russia

² Helmholtz Research Centre of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., 105062, Moscow, Russia

³ Morozov children clinical hospital, 1/9, Bldg. 1A, 4th Dobryninsky pereulok, Moscow, 119049, Russia

⁴ Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

⁵ Laboratory of clinical bioinformatics, 21, Bldg. 1, Marshala Katukova St., Moscow, 123181, Russia

⁶ Center of Strategic Planning and Medical Risk Management, 10, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia

⁷ Genomed laboratory, 8, Bldg. 5, Podolskoye shosse, Moscow, 115093, Russia

⁸ Central Clinical Hospital at President Affairs' Administration, 15, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

⁹ Laboratory of medical genetics, First Moscow State Sechenov Medical University, 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

¹⁰ Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (IIOAB) 560032 Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172; India

¹¹ International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

¹² Russian National Pirogov Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia
info@oftalmic.ru

*Achromatopsia (ACHM) is a rare autosomal recessive disease. Its mutation spectrum is well described in other populations, but the data on ACHM prevalence and features in Russia are insufficient. **Purpose.** To describe clinically and genetically the Russian cohort of ACHM for the potential use of targeted treatment approaches, including gene therapy. **Material and methods.** Out of 18 patients with clinical manifestations of ACHM, 10 patients were chosen (6 with no kinship relatedness and 4 with kinship relatedness) aged 12.3 ± 5.8 years. These patients underwent standard ophthalmologic examination:*

visometry, perimetry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, as well as optical coherence tomography, electroretinography, and color test on distinguishing color shades, in order to determine the clinical characteristics of ACHM. Molecular genetic confirmation of the clinical diagnosis was performed by high-performance parallel DNA sequencing. An *in silico* analysis of pathogenetic pathways of the clinical picture in 10 patients with confirmed ACHM was performed. **Results.** In the examined Russian patients, previously determined mutations in the *CNGA3* and *CNGB3* genes were confirmed. The most common mutation was a single nucleotide deletion with a reading frame shift in the 10th exon of the *CNGB3* gene; a missense mutation in the 8th exon of the *CNGA3* gene was second frequent. One patient had mutations in the *CNGA3* and *CNGB3* genes. Segregation analysis confirms the autosomal recessive nature of disease inheritance. Mutations in the *CNGB3* gene have been observed to lead to more serious clinical manifestations than mutations in *CNGA3*. **Conclusions.** The analysis of the Russian ACHM cohort shows that mutations in the *CNGA3* and *CNGB3* genes are the main cause of the development of the disease. A complete molecular genetic confirmation of the clinical diagnosis has been obtained, which is necessary for prescribing targeted treatment to patients, including gene therapy.

Keywords: achromatopsia; ACHM; genes *CNGA3*; *CNGB3*; Russian cohort

Conflict of interests: M.E. Ivanova is an employee of CRO Oftalmic. K.V. Gorgisheli, A.V. Antonets, I.V. Kanivets, D.V. Pyankov, S.A. Korostelev are employees of the Genomed laboratory. F.A. Konovalov, E.R. Lozier are employees of the Laboratory of clinical bioinformatics.

Other authors declare that they have no conflict of interests.

Financial disclosure: The study was partially performed within the framework of state labor of Ministry of science and higher education of Russian Federation.

For citation: Ivanova M.E., Zolnikova I.V., Khatsenko I.E., Strelnikov V.V., Konovalov F.A., Lozier E.R., Ampleeva M.A., Antonets A.V., Kanivets I.V., Gorgisheli K.V., Atarshchikov D.S., Pyankov D.V., Korostelev S.A., Kuznetsova E.B., Barh D., Balashova L.M., Salmasi J.M. Epidemiologic, clinical and pathogenesis features of achromatopsia in the Russian population. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 12-22 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-12-22>

Ахроматопсия (АЧМ), или палочковый монохроматизм, — редкое аутомно-рецессивное генетическое заболевание с общей распространенностью 1:30 000 [1]. Классические клинические признаки АЧМ включают раннее начало (врожденное заболевание), фотофобию (светобоязнь), маятникообразный нистагм, характерные изменения электроретинограммы (ЭРГ), нарушение зрения при дневном свете, больший комфорт пациента в сумеречном освещении, чем на свету, неразличение цветов [2]. Мутации (биаллельные патогенные варианты) в 6 генах (*ATF6*, *CNGA3*, *CNGB3*, *GNAT2*, *PDE6C* и *PDE6H*) были описаны в качестве причины заболевания [1]. Наиболее распространенными являются мутации в гене *CNGB3* (~40–50 % случаев АЧМ), за которыми следует *CNGA3* (~25% случаев). Известно, что мутации в генах *GNAT2* и *PDE6C* являются причиной заболевания в ~2 % случаев, а *PDE6H* — только у ~0,3 % пациентов с АЧМ [3]. Мутации в гене *ATF6*, приводящие к АЧМ, были выявлены в единичных случаях [1, 4, 5].

Наибольшая заболеваемость АЧМ зарегистрирована на острове Пингелап из-за эффекта основателя (более 10 %) [6, 7]. Самая низкая заболеваемость АЧМ — в популяции инуитов в Гренландии (менее 1 %), вероятно, из-за защитного направленного эволюционного отбора [8]. Во всех других популяциях частота АЧМ колеблется в диапазоне от 2 до 4 % и является причиной цветовой слепоты при-

близительно в 10 % случаев. В последние годы были предприняты значительные усилия для молекулярной характеристики, описания спектра мутаций и диагностики АЧМ в различных популяциях, включая голландскую [9], израильскую [10], палестинскую [11], немецкую [12,13], датскую, итальянскую, жителей США [14], шведскую [15], венгерскую [16], французскую, швейцарскую, китайскую [17], польскую [18], европейскую в целом [19] и жителей Туниса [20]. Однако подробных эпидемиологических исследований на территории России и СНГ не было обнаружено.

Как и для многих других генетических заболеваний, специфической терапии АЧМ, доступной клиницистам, пока не существует. Однако недавние публикации [21] демонстрируют многообещающие результаты вирус-векторной терапии с помощью аденоассоциированного вируса, несущего гены *CNGA3* и *CNGB3*. В настоящее время проводится ряд клинических испытаний генной терапии на основе h*CNGA3*, h*CNGB3* (NCT01846052; NCT03001310; NCT03278873, NCT02935517, NCT02599922).

Для успеха любой генной терапии необходим точный генетический и клинический диагноз. Поэтому в этом исследовании мы стремились провести скрининг российской когорты АЧМ, чтобы определить спектр мутаций и корреляции генотип — фенотип в качестве первого шага к отбору российских пациентов с АЧМ для возможной таргетной генной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из 18 пациентов с клиническими проявлениями АСНМ отобраны 10 пациентов: 6 неродственных и 4 родственных, 4 мужчин, 6 женщин, в возрасте $12,3 \pm 5,8$ года; возраст обращения — с момента рождения до 3 лет. Пациенты прошли генетический тест, вошли в когортный анализ АСНМ из группы пациентов с нарушениями функций сетчатки, описанными авторами ранее [22–24]. У 4 (22 %) пациентов клинический диагноз не был подтвержден молекулярно-генетическим методом. Образцы еще 4 (22 %) пациентов не прошли контроль качества и критерии включения, поэтому не вошли в анализируемую когорту. Этнический состав когорты: славяне (40 %, $n = 4$), татары (30 %, $n = 3$), ингуши (20 %, $n = 2$) и украинцы (10 %, $n = 1$). Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов, и исследование было одобрено Независимым международным этическим комитетом (Москва). Методы обследования включали визометрию, периметрию, биомикроскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ), офтальмоскопию, электроретинографию и проверку цветовосприятия (32-оттеночный цветотест).

Генетический анализ — молекулярно-генетическое тестирование проводилось по протоколу [22]. Для выделения геномной ДНК проводили забор 5 мл периферической венозной крови у пробанда каждой семьи и некоторых членов семьи при необходимости. NGS (next generation sequencing) — панель для выявления наследственных заболеваний AmpliSeq™, насчитывающая в своем составе 325 генов, включая

6 генов ахроматопсии (*ATF6*, *CNGA3*, *CNGB3*, *GNAT2*, *PDE6C* и *PDE6H*), и секвенирование экзона с помощью описанного ниже процесса фильтрации полиморфизмов использовались для выявления мутаций. Данные NGS проанализированы с использованием программного обеспечения ANNOVAR, аннотация вариантов выполнена с использованием ClinVar [25], LOVD (<http://www.lovd.nl/3.0/home>) и собственных пользовательских баз данных. Патогенность неизвестных вариантов оценивали с использованием нескольких биоинформатических подходов, таких как PolyPhen [26] и SIFT [27]. Рекомендации Американской ассоциации медицинских генетиков (ACMG) и Ассоциации молекулярной патологии (AMP) использованы для классификации клинической значимости вариантов [28].

Анализ сегрегации/родословной проводился с использованием доступной информации о членах семей согласно опубликованному протоколу [29].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 5 пациентов обнаружены мутации в гене *CNGA3* (NM_001298.2) и у 5 пациентов — мутации в гене *CNGB3* (NM_019098.4) (табл. 1).

Подробная характеристика клинических проявлений АСНМ в исследуемой когорте, в том числе первые симптомы, острота зрения, цветовосприятие, описание глазного дна, результаты периметрии и возраст манифестации заболевания, приведена в таблице 2.

Таблица 1. Описание российской когорты пациентов с ахроматопсией (АСНМ)
Table 1. Russian АСНМ (achromatopsia) cohort description

№	Пол Sex	Возраст, лет, Age, yea	Национальность Ethnicity	<i>CNGA3</i>	<i>CNGB3</i>	Описано в популяции Other populations description	Литература References
1	М	4	Татарин Tatar	NA	c.1148delC	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
					c.1006G>T	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
2	М	7	Татарин Tatar	NA	c.1148delC	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
					c.1006G>T	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
3	Ж F	11	Ингуш Ingush	c.784G>C	NA	Европейская European	[31]
				c.1088T>C	NA	Немецкая German	[32]
4	Ж F	18	Ингуш Ingush	c.784G>C	NA	Европейская European	[31]
				c.1088T>C	NA	Немецкая German	[32]
5	Ж F	5	Украинец Ukraine	c.1641C>A	NA	Европейская European	[33]
				c.1021T>C	NA	Европейская European	[33]
6	М	14	Славянин Slavonian	c.778G>A	NA	Китайская Chinese	[29]
				c.1306C>T	NA	Британская Britain	[34]

7	Ж F	18	Славянин Slavonian	c.847C>T	c.1148delC	Польша, США, Венгрия Poland, USA, Hungary	[16, 18, 30]
8	Ж F	21	Славянин Slavonian	NA	c.1148delC	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
					c.819_826delCAGACTCC	Мультиэтническая Multiethnic	[33]
9	М	11	Славянин Slavonian	NA	c.1148delC	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
					c.819_826delCAGACTCC	Мультиэтническая Multiethnic	[33]
10	Ж F	11	Татарин Tatar	NA	c.1148delC	Польша, США Poland, USA	[18, 30]

Примечание. NA — исследование не проводилось.

Note. NA — not available.

Таблица 2. Клиническая характеристика российской когорты пациентов с ахроматопсией (АСНМ)

Table 2. Russian ACHM (achromatopsia) clinical cohort description

№	Тип ахроматопсии Achroatopsia type	Цветовосприятие Color vision	МКОЗ OD BCVA OD	МКОЗ OS BCVA OS	Возраст начала Age of onset	Первые симптомы First symptoms	Глазное дно Eye fundus	Периметрия Visual fields
1	сАСНМ	Равная прото- дейтеротританопия. В 32-оттеночном тесте Хью не обнаружено конкретной оси смещения цветовосприятия Equal proto- deuterotritanopia. No specific color shift axis detected in Hue 32-color test	0,15	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Нет данных No data
2	сАСНМ		0,08	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия Photophobia	Норма Normal	Норма Normal
3	сАСНМ		0,1	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Норма Normal
4	сАСНМ		0,1	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Норма Normal
5	сАСНМ		0,06	0,08	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Нет данных No data
6	сАСНМ		0,1	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Норма Normal
7	сАСНМ	Равная прото- дейтеротританопия Equal proto- deuterotritanopia	0,1	0,06	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Норма Normal
8	сАСНМ	Результат теста Хью: 64 Hue color test result: 64	0,15	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Норма Normal
9	сАСНМ	Результат теста Хью: 51, остаточное восприятие красного цвета Hue color test result: 51, residual red color perception	0,1	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия Photophobia	Норма Normal	Норма Normal
10	сАСНМ	Результат теста Хью: 62 Hue color test result: 62	0,1	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия Photophobia	Норма Normal	Норма Normal

Примечание. МКОЗ — максимально скорректированная острота зрения; сАСНМ — полная ахроматопсия.

Note. BCVA — best corrected visual acuity; сАСНМ — complete achromatopsia.

Анализ сегрегации. Все родственники и члены семьи у 10 пациентов с подтвержденными мутациями были доступны для анализа сегрегации. У пробандов в большинстве проанализированных родословных выявлены мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии (рис. 1). Обнаружено, что все другие мутации являются компаунд-гетерозиготными и подтверждают аутосомно-рецессивное наследование заболевания. Только в семье F15 наблюдалась гомозиготная мутация в гене *CNGB3*.

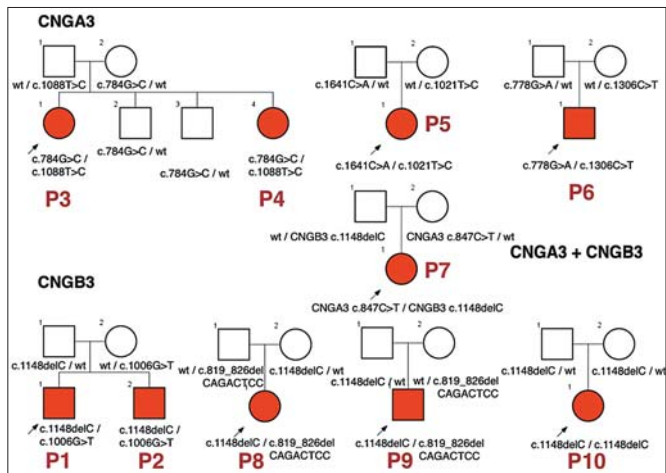


Рис. 1. Для 10 семей проведен анализ сегрегации. Квадратом обозначены мужчины; кругом — женщины. Заливка цветом указывает на проявление клинических признаков АСНМ. Отсутствие заливки цветом указывает на отсутствие клинических проявлений АСНМ. Пробанд обозначен стрелкой. P — пациент, wt — wild type — аллель дикого типа (нормальный аллель)

Fig. 1. For 10 families, a segregation analysis was performed. Squares are for men; circles are for women. Fill-in-color indicates the manifestation of clinical signs of ACHM. Empty color indicates the absence of clinical manifestations of ACHM. The proband is indicated by an arrow. P — patient, wt — wild type allele (normal allele)

Мутации *CNGB3* и *CNGB3*. В гене *CNGB3* обнаружено 7 мутаций, в гене *CNGB3* обнаружено 3 мутации. Все мутации, обнаруженные в гене *CNGB3*, являются миссенс-мутациями, а две из трех мутаций в *CNGB3* являются мутациями со сдвигом рамки считывания (см. табл. 1).

Два брата — № 1 и № 2 — имели мутацию *CNGB3* (с.1148delC) в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутацией *CNGB3* с.1006G>T. На глазном дне (рис. 2) мы наблюдаем отсутствие патологических изменений, на ОКТ-снимках — характерное выраженное разрежение слоя наружных сегментов колбочек (рис. 3) в виде диска. Мутации в гене *CNGB3* (с.1148delC и с.819_826delCAGACTCC) также были в компаунд-гетерозиготном состоянии у пациентов № 8 и № 9. У пациента № 7 наблюдаются две мутации, по одной в гене *CNGB3* (с.847C>T) и *CNGB3* (с.1148delC) (см. табл. 1).

У пациента № 10 была гомозиготная мутация в гене *CNGB3* (с.1148delC, частота носительства мутации *CNGB3* с.1148delC в общей популяции составляет приблизительно 0,2 %). У остальных 4 пациентов выявлены мутации, связанные с АСНМ, обнаруженные в гене *CNGB3*, и у каждого из этих пациентов были две мутации в этом гене. Пациенты № 3 и № 4 имели мутации с.784G>C и с.1088T>C в гене *CNGB3*, пациент № 5 имел с.1641C>A и с.1021T>C, а пациент № 6 имел с.778G>A и с.1306C>T в гене *CNGB3*. Обнаружено, что все эти мутации находятся в гетерозиготном состоянии (см. табл. 1).

Среди мутантных аллелей в гене *CNGB3* наиболее часто встречается с.1148delC (67 %), за которым следует с.819_826delCAGACTCC (22,2 %). В гене *CNGB3* повторяющихся мутаций у неродственных пациентов нашей когорты не выявлено (см. табл. 1).

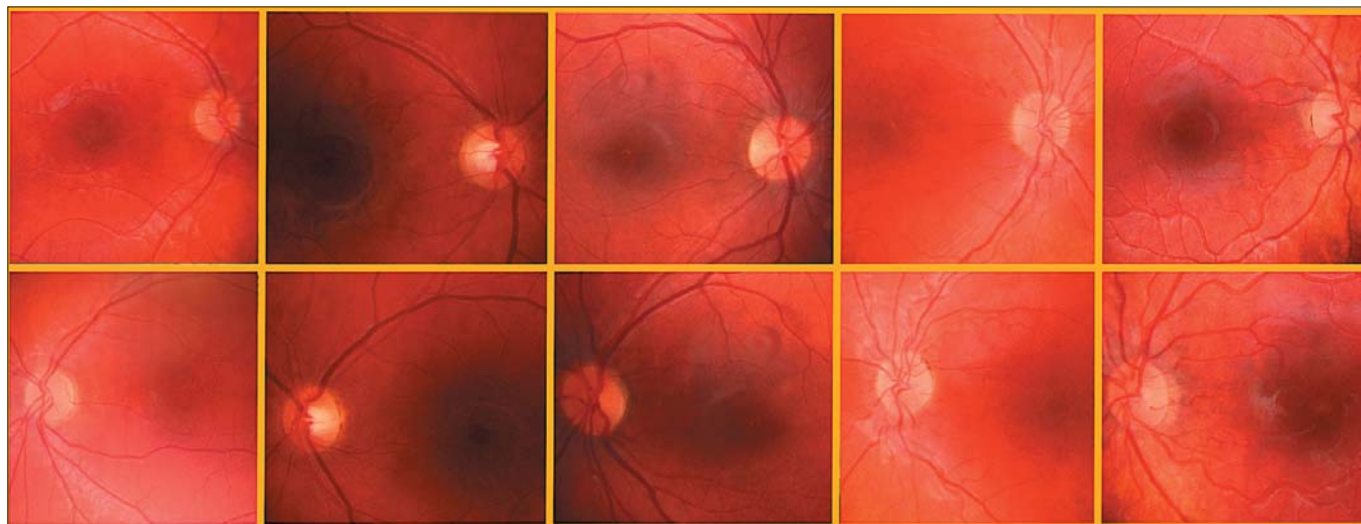


Рис. 2. Сравнительные фотографии глазного дна пациентов с ахроматопсией с подтвержденными мутациями в гене *CNGB3*. Слева направо пациенты № 1, 2, 8, 9, 10. Вверху представлены снимки правого глаза, внизу — левого глаза

Fig. 2. Comparative photographs of the fundus of patients with achromatopsia with confirmed mutations in the *CNGB3* gene. From left to right patients No. 1, 2, 8, 9, 10. Above are images of the right eye, below — the left eye

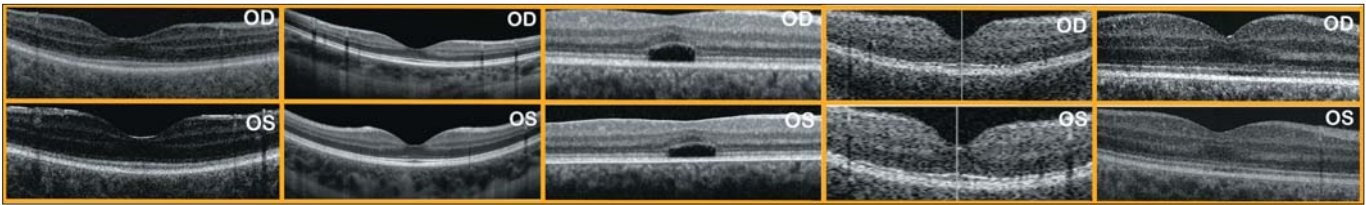


Рис. 3. Сравнительная ОКТ пациентов с ахроматопсией с подтвержденными мутациями в гене *CNGB3*. Слева направо пациенты № 1, 2, 8, 9, 10. Вверху представлены снимки правого глаза, внизу — левого глаза

Fig. 3. Comparative optical coherence tomography of patients with achromatopsia with confirmed mutations in the *CNGB3* gene. From left to right, patients No. 1, 2, 8, 9, 10. At the top are pictures of the right eye, below — the left eye

У пациентов № 3, 4, 5, 6 не обнаружено патологий на глазном дне (рис. 4), на ОКТ наблюдается характерное локальное разрежение наружного сегмента фоторецепторов в макулярной зоне и незначительное искажение макулярного интерфейса (рис. 5). В обследованной выборке пациентов мы не выявили мутаций, не описанных в ранее проведенных мировых исследованиях.

Клиническая картина АСНМ. Все пациенты с подтвержденными мутациями в генах *CNGA3* и *CNGB3* имели ранний возраст выявления заболевания: от рождения до 3 лет. Самыми первыми клиническими симптомами были светобоязнь, нистагм, низкая острота зрения и отсутствие или значительное уменьшение толщины слоя наружных сегментов фоторецепторов на ОКТ, в то время как остальная

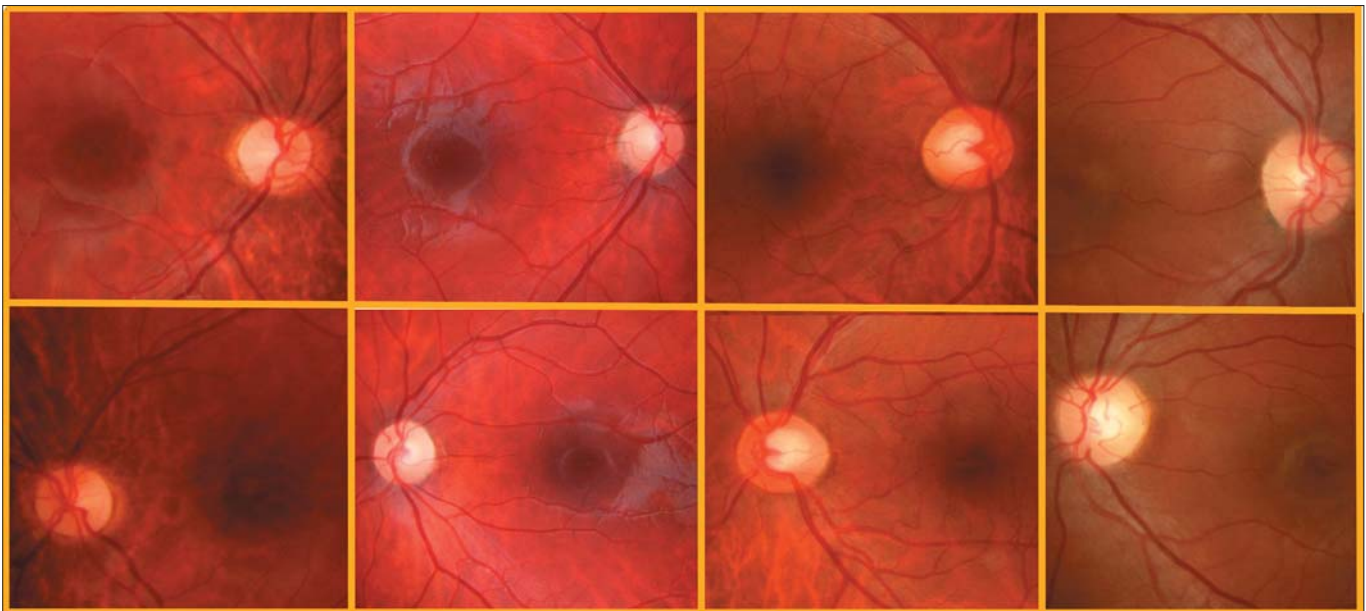


Рис. 4. Сравнительные фотографии глазного дна пациентов с ахроматопсией с подтвержденными мутациями в гене *CNGA3*. Слева направо пациенты № 3, 4, 5, 6. Вверху представлены снимки правого глаза, внизу — левого глаза

Fig. 4. Comparative photographs of the fundus of patients with achromatopsia with confirmed mutations in the *CNGA3* gene. From left to right patients No. 3, 4, 5, 6. Above are images of the right eye, below — the left eye

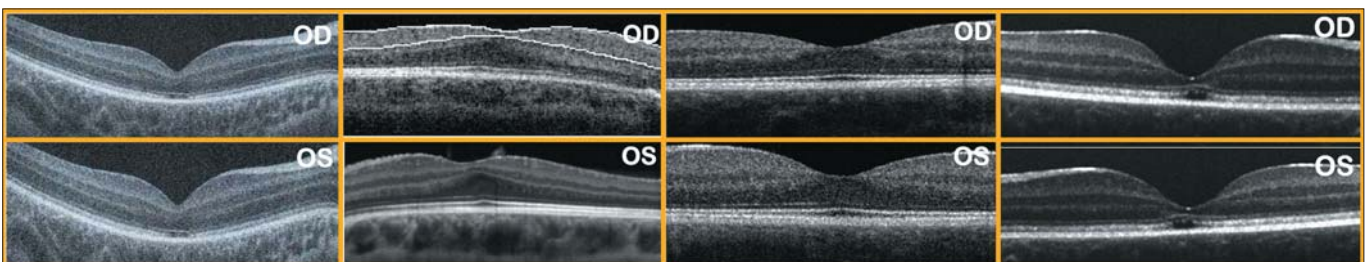


Рис. 5. Сравнительная ОКТ пациентов с ахроматопсией с подтвержденными мутациями в гене *CNGA3*. Слева направо пациенты № 3, 4, 5, 6. Вверху представлены снимки правого глаза, внизу — левого глаза

Fig. 5. Comparative optical coherence tomography of patients with achromatopsia with confirmed mutations in the *CNGA3* gene. From left to the right, patients No. 3, 4, 5, 6. Above are images of the right eye, below — of the left eye

сетчатка оставалась нормальной. У пациентки № 7 с обнаруженными мутациями в гене *CNGA3* и в гене *CNGB3* наблюдалось выраженное разрежение слоя наружных сегментов колбочек на ОКТ (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Шесть генов (*CNGA3*, *CNGB3*, *GNAT2*, *ATF6*, *PDE6C* и *PDE6H*) в ~80 % случаев были описаны как причина специфической клинической картины АСНМ. Патологические изменения в генах *CNGA3* и *CNGB3*, кодирующих соответственно α -субъединицы и регуляторные β -субъединицы катионного канала, управляемого циклическими нуклеотидами (CNG-канала) колбочковых фоторецепторов [33], приводят к запуску патофизиологических путей и наблюдаются в ~80 % случаев генетически детерминированной АСНМ [3, 9, 10]. Мутации в других генах, не CNG-каналах, приводящие к клиническому проявлению АСНМ, составляют около 6 % случаев АСНМ. В 5–25 % случаев клинически наблюдаемой АСНМ причинные гены еще только предстоит обнаружить [3, 9, 10, 21]. АСНМ является аутосомно-рецессивным заболеванием [1], и проведенный анализ сегрегации мутаций генов *CNGA3* и *CNGB3* однозначно это подтверждает (см. рис. 1).

Аналогично наблюдениям зарубежных исследователей, в российской когорте мы выявили, что мутации *CNGA3* и *CNGB3* обуславливают 30 % случаев АСНМ [35]. Всего в нашей когорте найдено 10 известных мутаций, из которых 7 (с.847C>T, с.784G>C, с.1088T>C, с.1641C>A, с.1021T>C, с.778G>A, и с.1306C>T) находятся в гене *CNGA3*, а 3 (с.1148delC, с.819_826delCAGACTCC и с.1006G>T) находятся в гене *CNGB3* (см. табл. 1). По данным литературы, среди мутаций *CNGB3* мутация вероятного основателя с делецией в 1 п. н. (с.1148delC) является наиболее частым мутантным аллелем *CNGB3* (~75 % всех мутантных аллелей *CNGB3*) [14] и ранее обнаруживалась у польских и американских пациентов с АСНМ [18, 30] (см. табл. 1). В нашей когорте мы

также наблюдали, что доля этого аллеля среди всех выявленных мутантных аллелей *CNGB3* составляет 64 %, причем это наиболее частая мутация, которая наблюдается в нашей когорте, за которой следует вторая делеционная мутация 8 п. н. в гене *CNGB3* (с.819_826delCAGACTCC), которая также ранее была обнаружена в различных других популяциях [13] (см. табл. 1). Таким образом, пациенты № 1, 2, 8, 9 и 10, которые имеют мутации в *CNGB3*, являются потенциальными кандидатами на таргетную генную терапию на основе hCNGB3 (NCT01846052, NCT03001310, NCT03278873).

В базах данных HGMD зарегистрировано более 150 миссенс- и нонсенс-мутаций *CNGA3* (22948725). В нашей группе у пациентов № 3, 4, 5 и 6 выявлено 7 мутаций (с.847C>T, с.784G>C, с.1088T>C, с.1641C>A, с.1021T>C, с.778G>A и с.1306C>T) в гене *CNGA3*. Четыре пациента с мутациями в гене *CNGA3* могут являться потенциальными кандидатами на таргетную генную терапию на основе hCNGA3 (NCT02935517).

У пациентки № 7 (5,7 %) выявлено носительство двух известных патогенных мутаций в каждом из генов *CNGA3* (с.847C>T) и *CNGB3* (с.1148delC) (см. табл. 1), каждый в гетерозиготном состоянии, ассоциированных с АСНМ. В литературе нет свидетельств дигенной АСНМ. Данные мутации следует расценивать как варианты с неопределенной клинической значимостью до появления дополнительной информации о связи с фенотипом. С целью продолжения диагностического поиска пациентке рекомендовано полногеномное секвенирование. Необходимо также дополнительный компьютерный и *in vivo* анализ патогенеза заболевания и доказательства причинности развернутой клинической картины в этом случае при выборе подходов к лечению. В будущем следует принимать осторожное и взвешенное решение в спорных и многовариантных случаях [36]. Такие прецеденты и обсуждения имели место в случае генной терапии онкологии [37], однако подобных

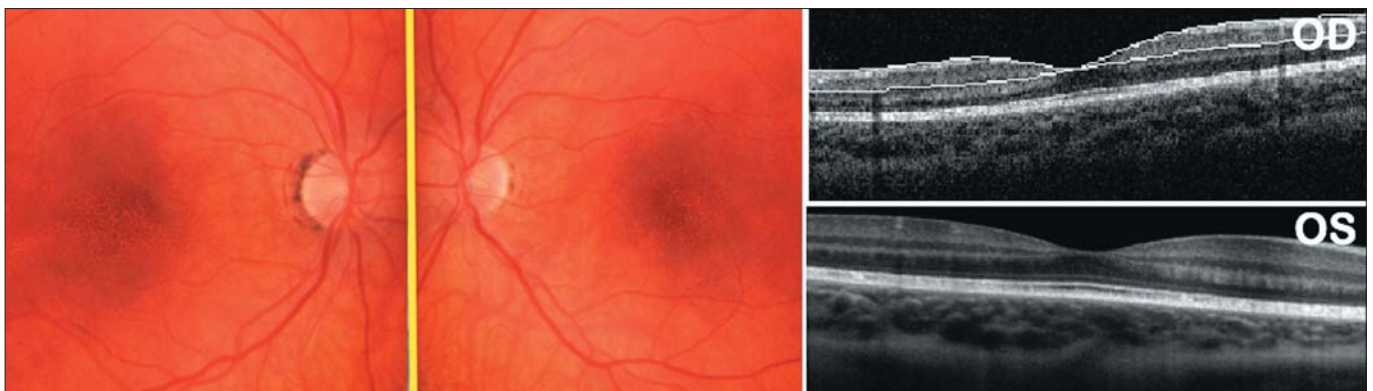


Рис. 6. Сравнительная ОКТ и фотографии глазного дна пациентки № 7 с ахроматопсией с подтвержденными мутациями в генах *CNGA3* и *CNGB3*

Fig. 6. Comparative optical coherence tomography and fundus photos of patient No. 7 with achromatopsia with confirmed mutations in the *CNGA3* and *CNGB3* genes

обсуждений пока не обнаружено в исследованиях и клинической литературе по АСНМ.

У 4 пациентов наблюдались типичные клинические симптомы АСНМ, однако молекулярно-генетическое тестирование мутаций не обнаружило. Это составляет 22,2 % пациентов с АСНМ, что находится в пределах диапазона 5–25 % не подтвержденных по мировой статистике случаев генетических или эпигенетических факторов развития АСНМ [9, 10, 21]. Эти 4 пациента не попадают в критерии включения текущих исследований генной терапии на основе hCNGA3 (NCT02935517) или hCNGB3 (NCT01846052; NCT03001310; NCT03278873), что помещает их в наиболее уязвимую группу без перспектив применения таргетного лечения в ближайшие годы. Это побуждает нас к дальнейшему диагностическому поиску у данных пациентов причины развития АСНМ посредством секвенирования генома и других диагностических методов для их нахождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье приведены данные о выявленных особенностях эпидемиологии, клиники и патогенеза АСНМ в российской популяции для разработки и реализации более эффективных стратегий лечения. Клиническая и молекулярная характеристика когорты пациентов подтверждает, что 22,2 % пациентов могут стать потенциальными кандидатами на hCNGA3 таргетную терапию и 27,7 % пациентов могут стать потенциальными кандидатами для генной терапии hCNGB3. 22,2 % пациентов не соответствовали критериям включения, поэтому не были взяты в анализ. У 5,7 % (1 пациент) выявлено носительство двух известных патогенных мутаций в каждом из генов *CNGA3* (с.847C>T) и *CNGB3* (с.1148delC), что требует дальнейшего подтверждения диагноза. У 22,2 % пациентов наблюдалась клиническая картина АСНМ, но в результате молекулярно-генетического тестирования клинический диагноз не был подтвержден. Это означает, что для понимания основ молекулярного патогенеза с целью подбора лечения потребуются дальнейший диагностический поиск в виде полногеномного секвенирования и других молекулярно-диагностических процедур.

Литература/References

1. Hirji N., Aboshiha J., Georgiou M., Bainbridge J., Michaelides M. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Ophthalmic Genet.* 2018; 39 (2 Apr.): 149–57. doi: 10.1080/13816810.2017.1418389
2. Biel M., Michalakakis S. Function and dysfunction of CNG channels: insights from channelopathies and mouse models. *Mol. Neurobiol.* 2007; 35 (3 Jun.): 266–77.
3. Remmer M.H., Rastogi N., Ranka M.P., Ceisler E.J. Achromatopsia: a review. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2015; 26 (5 Jul.): 333–40. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000189
4. Ansar M., Santos-Cortez R.L., Saqib M.A., et al. Mutation of ATF6 causes autosomal recessive achromatopsia. *Hum. Genet.* 2015; 134 (9 Sep.): 941–50. doi: 10.1007/s00439-015-1571-4
5. Kohl S., Zobor D., Chiang W.C., et al. Mutations in the unfolded protein response regulator ATF6 cause the cone dysfunction disorder achromatopsia. *Nat. Genet.* 2015; 47 (7 Jul.): 757–65. doi: 10.1038/ng.3319
6. Morton N.E., Lew R., Hussels I.E., Little G.F. Pingelap and Mokil Atolls: historical genetics. *Am. J. Hum. Genet.* 1972; 24 (3 May): 277–89. PMID 4537352
7. Winick J.D., Blundell M.L., Galke B.L., et al. Homozygosity mapping of the Achromatopsia locus in the Pingelapese. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64 (6 Jun.): 1679–85. doi: 10.1086/302423
8. Norn M. Prevalence of congenital colour blindness among Inuit in East Greenland. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1997; 75 (2 Apr.): 206–9. PMID 9197574
9. Thiadens A.A., Slingerland N.W., Roosing S., et al. Genetic etiology and clinical consequences of complete and incomplete achromatopsia. *Ophthalmology.* 2009; 116 (10 Oct.): e 1984–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.03.053
10. Kohl S., Varsanyi B., Antunes G.A., et al. CNGB3 mutations account for 50% of all cases with autosomal recessive achromatopsia. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005; 13 (3 Mar.): 302–8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201269
11. Zelinger L., Cideciyan A.V., Kohl S., et al. Genetics and disease expression in the CNGA3 form of achromatopsia: steps on the path to gene therapy. *Ophthalmology.* 2015; 122 (5 May): 997–1007. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.11.025
12. Grau T., Artemyev N.O., Rosenberg T., et al. Decreased catalytic activity and altered activation properties of PDE6C mutants associated with autosomal recessive achromatopsia. *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20 (4): 719–30. doi: 10.1093/hmg/ddq517
13. Kohl S., Jägle H., Wissinger B., Zobor D. Achromatopsia. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al., eds. *GeneReviews*. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019. 2004 Jun 24 [updated 2018 Sep 20]. PMID 20301591
14. Wiszniewski W., Lewis R.A., Lupski J.R. Achromatopsia: the CNGB3 p.T383fsX mutation results from a founder effect and is responsible for the visual phenotype in the original report of uniparental disomy 14. *Hum. Genet.* 2007; 121 (3–4 May): 433–9. doi: 10.1007/s00439-006-0314-y
15. Eksandh L., Kohl S., Wissinger B. Clinical features of achromatopsia in Swedish patients with defined genotypes. *Ophthalmic Genet.* 2002; 23 (2 Jun.): 109–20. PMID 12187429
16. Varsanyi B., Wissinger B., Kohl S., Koeppen K., Farkas A. Clinical and genetic features of Hungarian achromatopsia patients. *Mol. Vis.* 2005; 11 (17 Nov.): 996–1001. PMID 16319819
17. Liang X., Dong F., Li H., et al. Novel CNGA3 mutations in Chinese patients with achromatopsia. *Br. J. Ophthalmol.* 2015; 99 (4 Apr.): 571–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305432
18. Wawrocka A., Kohl S., Baumann B., et al. Five novel CNGB3 gene mutations in Polish patients with achromatopsia. *Mol. Vis.* 2014; 20 (23 Dec.): 1732–9. PMID 25558176
19. Mayer A.K., Van Cauwenbergh C., Rother C., et al. ACHM Study Group. CNGB3 mutation spectrum including copy number variations in 552 achromatopsia patients. *Hum. Mutat.* 2017; 38 (11 Nov.): 1579–91. doi: 10.1002/humu.23311
20. Ouechtati F., Merdassi A., Bouyacoub Y., et al. Clinical and genetic investigation of a large Tunisian family with complete achromatopsia: identification of a new nonsense mutation in GNAT2 gene. *J. Hum. Genet.* 2011; 56 (1): 22–8. doi: 10.1038/jhg.2010.128
21. Michalakakis S., Schön C., Becirovic E., Biel M. Gene therapy for achromatopsia. *J. Gene Med.* 2017; 19 (3 Mar.). doi: 10.1002/jgm.2944
22. Zolnikova I.V., Strelnikov V.V., Skvortsova N.A., et al. Stargardt disease-associated mutation spectrum of a Russian Federation cohort. *Eur. J. Med. Genet.* 2017; 60 (2 Feb.): 140–7. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.12.002
23. Шамишинова А.М., Зольникова И.В. Дисфункции и дистрофии колбочковой системы сетчатки. В кн.: Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Москва: Медицина; 2001: 173–208. [Shamshinova A.M., Zolnikova I.V. Dysfunctions and dystrophies of cone retinal system. In: *Inherited and congenital disorders of retina and optic nerve*. Moscow: Meditsina; 2001: 173–208 (in Russian)].

24. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. Молекулярная генетика наследственных дисфункций палочковой и колбочковой систем. Медицинская генетика. 2004; 5: 202–9. [Shamshinova A.M., Zolnikova I.V. Molecular genetics of inherited dysfunctions of cone and rod systems. Medical genetics. 2004; 5: 202–9 (in Russian)].
25. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. Nucleic Acids Res. 2016; 44 (D1): D862–8. doi: 10.1093/nar/gkv1222
26. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. Nat. Methods. 2010; 7 (4 Apr.): 248–9. doi: 10.1038/nmeth0410-248
27. Kumar P., Henikoff S., Ng P.C. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. Nat. Protoc. 2009; 4 (7): 1073–81. doi: 10.1038/nprot.2009.86
28. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet. Med. 2015; 17 (5 May): 405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30
29. Li S., Huang L., Xiao X., et al. Identification of CNGA3 mutations in 46 families: common cause of achromatopsia and cone-rod dystrophies in Chinese patients. JAMA Ophthalmol. 2014; 132 (9 Sep.): 1076–83. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.1032
30. Khan N.W., Wissinger B., Kohl S., Sieving P.A. CNGB3 achromatopsia with progressive loss of residual cone function and impaired rod-mediated function. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48 (8 Aug.): 3864–71. doi: 10.1167/iovs.06-1521
31. Zobor D., Werner A., Stanzial F., et al. RD-CURE Consortium. The Clinical phenotype of CNGA3-related achromatopsia: pretreatment characterization in preparation of a gene replacement therapy trial. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017; 58 (2): 821–32. doi: 10.1167/iovs.16-20427
32. Koeppen K., Reuter P., Ladewig T., et al. Dissecting the pathogenic mechanisms of mutations in the pore region of the human cone photoreceptor cyclic nucleotide-gated channel. Hum. Mutat. 2010; 31 (7 Jul.): 830–9. doi: 10.1002/humu.21283
33. Wissinger B., Gamer D., Jägle H., et al. CNGA3 mutations in hereditary cone photoreceptor disorders. Am. J. Hum. Genet. 2001; 69 (4 Oct.): 722–37. doi: 10.1086/323613
34. Johnson S., Michaelides M., Aligianis I.A., et al. Achromatopsia caused by novel mutations in both CNGA3 and CNGB3. J. Med. Genet. 2004; 41 (2 Feb.): e20.
35. Chen X.T., Huang H., Chen Y.H., et al. Achromatopsia caused by novel missense mutations in the CNGA3 gene. Int. J. Ophthalmol. 2015; 8 (5): 910–5. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.05.10
36. Hassall M.M., Barnard A.R., MacLaren R.E. Gene therapy for color blindness. Yale J. Biol. Med. 2017; 90 (4): 543–51.
37. Kubo S., Takagi-Kimura M., Tagawa M., Kasahara N. Dual-vector prodrug activator gene therapy using retroviral replicating vectors. Cancer Gene Ther. 2019; 26 (5–6 May): 128–35. doi: 10.1038/s41417-018-0051-0

Вклад авторов в работу: М.Е. Иванова, И.В. Зольникова, И.Е. Хаценко, Л.М. Балашова, Д.С. Атаршиков — клиническое офтальмологическое обследование пациентов, дифференциальная диагностика и консультации; Д.В. Пьянков, К.В. Горгишели, А.В. Антонец, И.В. Канивец — клиничко-генетическое обследование больных, дифференциальная диагностика; В.В. Стрельников, Е.Б. Кузнецова, С.А. Коростелев — секвенирование образцов, биоинформатика и анализ; Ф.А. Коновалов, Е.Р. Лозиер, М.А. Амплеева, Д. Бар — биоинформатика и анализ; М.Е. Иванова, Д. Бар, В.В. Стрельников, Ж.М. Салмаси — подготовка статьи; подготовка исследовательских документов

Поступила: 22.04.2019

Переработана: 21.06.2019

Принята к печати: 10.09.2019

Originally received: 22.04.2019

Final revision: 21.06.2019

Accepted: 10.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

НКЦ «Офтальмик», Ленинградский проспект, д. 47/3-3, Москва, 125167, Россия

Марианна Евгеньевна Иванова, канд. мед. наук, руководитель

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Садовая-Черногрязская ул., д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Инна Владимировна Зольникова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, к. 1а, Москва, 119049, Россия

Игорь Евгеньевич Хаценко, канд. мед. наук, врач-офтальмолог

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115478, Россия

Владимир Викторович Стрельников, д-р биол. наук, заведующий лабораторией эпигенетики

CRO Oftalmic, 47/3-3, Leningradsky Prospekt, Moscow, 125167, Russia

Marianna E. Ivanova, Cand. of Med. Sci., head Helmholtz Research Centre of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., 105062, Moscow, Russia

Inna V. Zolnikova, Dr. of Med. Sci., senior research assistant Morozov children clinical hospital, 1/9, Bldg. 1A, 4th Dobryninsky pereulok, Moscow, 119049, Russia

Igor E. Khatsenko, Cand. of Med. Sci., ophthalmologist Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

Vladimir V. Strelnikov, Dr. of Biol. Sci., head of epigenetics laboratory Laboratory of clinical bioinformatics, 21, Bldg. 1, Marshala Katukova St., Moscow, 123181, Russia

Fedor A. Konovalov, Cand. of Biol. Sci., head **Ekaterina R. Lozier**, Cand. of Med. Sci., clinical bioinformatician

Лаборатория клинической биоинформатики, ул. Маршала Катукова, д. 21, к. 1, Москва, 123181, Россия
Федор Андреевич Коновалов, канд. биол. наук, руководитель
Екатерина Робертовна Лозиер, канд. мед. наук, клинический биоинформатик
ФГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» Минздрава России, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, Москва, 119121, Россия
Мария Алексеевна Амплеева, клинический биоинформатик
ООО «Геномед», генетическая лаборатория, Подольское шоссе, д. 8, к. 5, Москва, 115093, Россия
Анна Валерьевна Антоненц, канд. мед. наук, врач-генетик
Илья Вячеславович Канивец, канд. мед. наук, врач-генетик
Кетеван Важаевна Горгисели, врач-генетик
Денис Валерьевич Пьянков, канд. мед. наук, заведующий лабораторией
Сергей Анатольевич Коростелев, д-р мед. наук, научный руководитель
ГБУ «Центральная клиническая больница при Управлении делами Президента РФ», ул. Маршала Тимошенко, д. 15, 121359, Москва, Россия
Дмитрий Сергеевич Атаршиков, канд. мед. наук, врач-офтальмолог
Лаборатория медицинской генетики, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия
Екатерина Борисовна Кузнецова, канд. биол. наук, научный сотрудник
Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (ИОАВ) 560032 Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172, India
Дебмала Бар, д-р биол. наук, руководитель
Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия
Лариса Маратовна Балашова, д-р мед. наук, профессор, руководитель
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия
Жеан Мустафаевич Салмаси, д-р мед. наук, профессор
Для контактов: Марианна Евгеньевна Иванова, info@oftalmic.ru

Center of Strategic Planning and Medical Risk Management, 10, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia
Maria A. Ampleeva, clinical bioinformatician
Genomed laboratory, 8, Bldg. 5, Podolskoye shosse, Moscow, 115093, Russia
Anna V. Antonets, Cand. of Med. Sci., genetician
Ilya V. Kanivets, Cand. of Med. Sci., genetician
Ketevan V. Gorgisheli, Cand. of Med. Sci., genetician
Denis V. Pyankov, Cand. of Med. Sci., head of laboratory
Sergei A. Korostelev, Dr. of Med. Sci., deputy director of science
Central Clinical Hospital at President Affairs' Administration, 15, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia
Dmitry S. Atarshchikov, Cand. of Med. Sci., ophthalmologist
Laboratory of medical genetics, First Moscow State Sechenov Medical University, 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia
Ekaterina B. Kuznetsova, Cand. of Biol. Sci., research assistant
Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (ИОАВ) 560032 Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172; India
Debmala Bar, Dr. of Biol. Sci., head
International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia
Larisa M. Balashova, Dr. of Med. Sci., Professor, head
Russian National Pirogov Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia
Zhean M. Salmasi, Dr. of Med. Sci., Professor
Contact information: Marianna E. Ivanova, info@oftalmic.ru