

ГЕНЕТИКА  
GENETICS

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-1-0-1

УДК 616-085

# Современные достижения генной терапии пигментного ретинита с применением аденоассоциированного вируса (обзор)

А.Р. Хакимов<sup>1</sup> , Л.А. Мусина<sup>1</sup> , А.И. Лебедева<sup>1</sup> , С.Р. Хабибуллина<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии», ул. Зорге, д. 67/1, г. Уфа, 450075, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д.3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

Автор для переписки: А.Р. Хакимов (*shershakov2015a@mail.ru*)

## Резюме

**Актуальность:** Пигментный ретинит представляет собой группу наследственных заболеваний сетчатки, характеризующихся прогрессирующей дегенерацией фоторецепторов и пигментного эпителия. Это приводит к необратимой потере зрения, что существенно снижает качество жизни пациентов. Современные методы лечения, включая витаминную терапию, антиоксиданты и имплантацию электронных устройств, не способны остановить прогрессирование заболевания, а лишь частично компенсируют его последствия. В связи с этим разработка эффективных методов лечения, направленных на устранение первопричины заболевания, остается актуальной задачей современной офтальмологии. Генетическая терапия с использованием вирусных векторов открывает новые перспективы в лечении наследственных дегенеративных заболеваний сетчатки. **Цель исследования:** Обзор современных подходов к лечению пигментного ретинита с использованием генетической терапии, анализ эффективности и безопасности доставки терапевтических генов в клетки сетчатки, а также оценка перспектив дальнейших исследований в данной области. **Материалы и методы:** Проведен анализ данных научных исследований и клинических испытаний, посвященных использованию аденоассоциированных вирусов для доставки генетического материала в клетки сетчатки. Поиск источников осуществлялся в базах данных рецензируемой литературы по ключевым словам, связанным с генетической терапией пигментного ретинита. **Результаты:** Эффективность генной терапии при пигментном ретините зависит от серотипа AAV-вектора, типа клетки-мишени и способа введения. Наиболее стабильную экспрессию генов *RHO*, *RPGR*, *RP2*, *PDE6a* и *PDE6b* обеспечивают серотипы AAV2/5 и AAV8 при субретинальном введении. Для подавления мутантного *RHO* и его замещения эффективны двойные векторы с кшРНК и резистентной к ней кДНК, а для *RPGR* доказана необходимость кодон-оптимизации изоформы *RPGR*<sup>ORF15</sup>. В случае *RP2* использование самокомплементарного AAV обеспечивало экспрессию в 90% фоторецепторов

и восстанавливало структуру наружного ядерного слоя, однако высокая доза вызывала токсический эффект. При терапии *PDE6a* и *PDE6b* показана эффективность не только векторной доставки, но и систем редактирования CRISPR и прайм-редактирования. **Заключение:** Генетическая терапия с использованием аденоассоциированных вирусов является перспективным направлением в лечении наследственных заболеваний сетчатки. Однако остаются нерешенные вопросы, связанные с длительностью эффекта, возможностью иммунного ответа и ограниченной вместимостью вирусных векторов. Дальнейшие исследования направлены на улучшение методов доставки, повышение эффективности экспрессии терапевтических генов и разработку новых подходов, позволяющих лечить широкий спектр наследственных ретинопатий.

**Ключевые слова:** сетчатка; пигментный ретинит; дегенерация; генная терапия; аденоассоциированный вирус; вирусный вектор

**Для цитирования:** Хакимов АР, Мусина ЛА, Лебедева АИ, и др. Современные достижения генной терапии пигментного ретинита с применением аденоассоциированного вируса (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(1):5-23. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-1-0-1

# Current advances in gene therapy for retinitis pigmentosa using adeno-associated virus (review)

Albert R. Khakimov<sup>1</sup> , Lyalya A. Musina<sup>1</sup> , Anna I. Lebedeva<sup>1</sup> ,  
Safia R. Khabibullina<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Russian Center for Eye and Plastic Surgery,  
67/1 Zorge St., Ufa, 450075, Russia

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University,  
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Corresponding author: Albert R. Khakimov ([shershakov2015a@mail.ru](mailto:shershakov2015a@mail.ru))

## Abstract

**Background:** Retinitis pigmentosa is a group of inherited retinal disorders characterized by progressive degeneration of photoreceptors and the retinal pigment epithelium. This leads to irreversible vision loss, significantly reducing patients' quality of life. Current treatment methods, including vitamin therapy, antioxidants, and electronic implant devices, do not halt disease progression but only partially compensate for its consequences. Therefore, developing effective therapies targeting the underlying causes of the disease remains a pressing challenge in modern ophthalmology. Gene therapy using viral vectors presents new opportunities for treating hereditary degenerative retinal diseases. **The aim of the study:** To review current approaches to treating retinitis pigmentosa through gene therapy, analyze the efficiency and safety of therapeutic gene delivery to retinal cells, and assess future research prospects in this field. **Materials and methods:** A review of scientific studies and clinical trials was conducted, focusing on the use of adeno-associated viruses for delivering genetic material to retinal cells. Sources were selected from peer-reviewed literature databases using keywords related to gene therapy for retinitis pigmentosa. **Results:** The effectiveness of gene therapy for retinitis pigmentosa depends on the AAV vector serotype, the target cell type, and the method of administration. The most stable gene expression for *RHO*, *RPGR*, *RP2*, *PDE6a*, and

*PDE6 $\beta$*  is achieved using AAV2/5 and AAV8 serotypes with subretinal injection. For suppressing mutant *RHO* and its replacement, dual vectors containing shRNA and resistant cDNA are effective, while codon optimization of the *RPGR*<sup>ORF15</sup> isoform is necessary for *RPGR*. In the case of *RP2*, the use of self-complementary AAV achieved expression in 90% of photoreceptors and restored the structure of the outer nuclear layer; however, high doses led to toxic effects. For *PDE6 $\alpha$*  and *PDE6 $\beta$*  therapy, not only viral vector delivery but also CRISPR and prime editing systems have shown effectiveness. **Conclusion:** Gene therapy using adeno-associated viruses is a promising approach for treating hereditary retinal diseases. However, challenges remain regarding the duration of therapeutic effects, potential immune responses, and the limited carrying capacity of viral vectors. Future research aims to enhance delivery methods, improve therapeutic gene expression efficiency, and develop new strategies for treating a wide range of inherited retinopathies.

**Keywords:** retina; retinitis pigmentosa; degeneration; gene therapy; adeno-associated virus; viral vector

**For citation:** Khakimov AR, Musina LA, Lebedeva AI, et al. Current advances in gene therapy for retinitis pigmentosa using adeno-associated virus (review). Research Results in Biomedicine. 2026;12(1):5-23. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-1-0-1

**Введение.** Возрастные и генетически обусловленные заболевания сетчатки – одна из основных причин ухудшения зрения и слепоты в мире [1, 2]. Пигментный ретинит (RP) – тяжелое заболевание сетчатки, поражающее более 1,5 миллионов человек ежегодно и значительно снижающее качество их жизни. Эта форма дистрофии сетчатки относится к наследственным гетерогенным ретинопатиям и характеризуется гибелью фоторецепторов и дегенерацией пигментного эпителия, приводя к куриной слепоте и туннельному зрению [3, 4, 5]. RP проявляется в трех типах наследования: аутосомно-доминантном (ADRP), аутосомно-рецессивном (ARRP) и X-сцепленном (XLRP). Выявлено более 60 генов, связанных с RP, но точные механизмы дегенерации сетчатки до конца не изучены [6].

Традиционные методы лечения, включая хирургию и фармакотерапию, чаще всего лишь замедляют прогрессирование болезни, не устраняя ее причину [7]. В связи с этим генная терапия становится перспективным направлением для лечения генетических заболеваний сетчатки [8].

Аденоассоциированный вирус (AAV) зарекомендовал себя, как один из наиболее безопасных и эффективных инструментов

доставки генетического материала в клетки-мишени [9]. Этот вирус обладает уникальными характеристиками, такими, как низкая иммуногенность, способность к долгосрочной экспрессии целевых генов и возможность инфицировать как делящиеся, так и неделящиеся клетки [10]. Более того, многочисленные модификации AAV позволили значительно улучшить их специфичность, тропизм и эффективность доставки, что делает их во многом идеальным вектором для генной терапии заболеваний сетчатки [11, 12].

За последние годы накоплен значительный объем данных о применении AAV в лечении многих наследственных заболеваний, таких, как дистрофия Штаргардта, врожденный амавроз Лебера и других нарушений, связанных с генетическими мутациями. Клинические исследования продемонстрировали успешную доставку трансгенов в клетки сетчатки, восстановление их функции и значительное улучшение зрения у некоторых пациентов [13].

**Цель исследования.** Целью данного обзора является анализ современных подходов к генной терапии пигментного ретинита с использованием аденоассоциированных вирусов, оценка их эффективности и безопасности, а также выявление перспективных направлений

дальнейших исследований. В работе рассматриваются механизмы действия различных терапевтических стратегий, включая подавление экспрессии мутантных генов, их замещение функциональными аналогами и редактирование генома. Особое внимание уделяется сравнительному анализу вирусных векторов, применяемых в клинических испытаниях, а также ограничениям, связанным с их упаковочной емкостью и иммунным ответом организма.

**Материалы и методы исследования.** Настоящий обзор обобщает результаты исследований и клинических данных по использованию AAV в генной терапии RP. Рассматриваются методы использования AAV для подавления и редактирования генов-мишеней, напрямую ассоциированных с развитием различных форм данного заболевания, а также новые подходы и разработки в этой области. Поиск публикаций проводился в базе данных электронных информационных ресурсов PubMed и Google Scholar по ключевым словам AAV, adeno-associated virus, gene therapy, retinitis pigmentosa,

RHO, RP2, RPGR, PDE6. В анализ включены научные статьи в рецензируемых журналах, опубликованные в период с 1997 по 2025 годы. Нижняя граница временного интервала обусловлена тем, что именно в этот период были ранние попытки генной терапии ретинопатий с использованием AAV.

Критерии отбора статей включали: публикации в рецензируемых научных журналах; наличие оригинальных экспериментальных данных *in vivo*; фокус на генной терапии пигментного ретинита с использованием AAV-векторов; указание на конкретные гены-мишени.

### Результаты и их обсуждение

#### Вектор AAV как платформа для доставки трансгена

На сегодняшний день наиболее успешными вирусными векторами в генной терапии являются ретровирусы, лентивирусы и аденовирусы (Табл. 1). Многие из них имеют ряд недостатков, таких, как высокий риск иммунного ответа и генетических мутаций. В этом отношении AAV считается самой безопасной платформой для доставки трансгенов *in vivo* [14].

Таблица 1

#### Сравнение наиболее используемых вирусных векторов [14, 15]

Table 1

#### Comparison of the most commonly used viral vectors [14, 15]

Вирусный вектор	Аденоассоциированный вирус	Аденовирус	Лентивирус	Ретровирус
Размер генома	4 700 п.н.	36 000 п.н.	9 000 п.н.	8 500 п.н.
Размер вириона	20-26 нм	70-90 нм	80-100 нм	80-100 нм
Проникающая способность	Высокая	Средняя	Низкая	Низкая
Тип нуклеиновой кислоты	ДНК	ДНК	РНК	РНК
Тип клеток-мишеней	Делящиеся и неделящиеся	Делящиеся и неделящиеся	Делящиеся и неделящиеся	Делящиеся
Способ интеграции гена	Специфическая интеграция	Эписомная репликация	Псевдоспецифическая интеграция	Неспецифическая интеграция
Экспрессия экзогенного гена	Стабильная	Преходящая	Стабильная	Преходящая или стабильная
Эффективность трансдукции генов	Средняя	Высокая	Средняя	Высокая
Иммуногенность	Низкая	Высокая	Средняя	Средняя
Диапазон клеточной специфичности и его зависимость от серотипа	Средний, сильная зависимость от серотипа	Широкий, сильная зависимость от серотипа	Широкий, слабая зависимость от серотипа	Узкий, слабая зависимость от серотипа

Одной из ключевых особенностей AAV является его непатогенность, связанная с неспособностью к репликации в клетке-хозяине без вируса-сателлита, например, аденовируса [16, 17]. Неизвестны штаммы AAV, самостоятельно вызывающие заболевания у человека, и научное сообщество пришло к консенсусу по этому вопросу [17]. Однако в 2023 году была обнаружена связь коинфекции AAV2 с гепатотропными вирусами и тяжелым течением острого гепатита у детей. Авторы подчеркивают, что прямая причинно-следственная связь не подтверждена, и требуются дальнейшие исследования [17].

Вирусная частица AAV имеет капсид диаметром 20-26 нм, что облегчает ее проникновение в клетки-мишени. Дикий тип AAV способен интегрироваться в геном клетки в локус *AAVSI* 19-й хромосомы благодаря сходству последовательностей *AAVSI* и инвертированных концевых повторов вируса. После инфицирования AAV переходит в латентное состояние [18]. Геном AAV содержит две открытые рамки считывания, кодирующие гены *REP* и *CAP*. Ген *REP* обеспечивает синтез четырех белков для репликации вируса, а *CAP* кодирует три субъединицы капсида: VP1, VP2 и VP3. В этом же участке, но в другой рамке считывания, кодируется белок AAR, участвующий в сборке вирусных частиц [15]. В 2019 году был идентифицирован

белок МААР, облегчающий инкапсуляцию генетического материала в вирион [19].

Размер одноцепочечного генома AAV составляет около 4 700 п.н. [16]. Компактность генома обеспечивается альтернативным сплайсингом и перекрывающимися рамками считывания. Это ограничивает использование AAV как вектора, так как малая емкость генома требует тщательного проектирования трансгена и регуляторных элементов, а также делает невозможной доставку генов размером более 4 800 п.н. в одиночном векторе [10]. Решением проблемы может стать расщепление кодирующей последовательности на различные векторы AAV [4]. Для одновременного подавления гена и его замещения трансгеном используются двойные векторы, увеличивая упаковочный лимит до 8 900 п.н. [20]. На данный момент большие успехи в генной терапии RP касаются лишь генов с кДНК, не превышающей 4 700 п.н.

Тканевая специфичность AAV зависит от его серотипа, который в большей степени определяется особенностями молекулярного взаимодействия капсида и рецепторов клетки-мишени (Табл. 2). На данный момент выделено 13 природных серотипов с различным тканевым тропизмом. Векторы природных серотипов AAV обладают более низкой специфичностью по сравнению с rAAV [15].

Таблица 2

### Эффективность трансдукции различных серотипов в зависимости от клетки-мишени сетчатки у мышей [15]

Table 2

#### Transduction efficiency of various serotypes depending on the retinal target cell in mice [15]

Тип вектора	Пигментоцит	Фоторецептор	Ганглиозная клетка	Радиальный глиоцит
AAV1	+	-	-	+
AAV2	+	++	++	+
AAV2/5	+++	+++	-	+
AAV2/8	++	+++	+	+
AAV3	+	+	+	+
AAV4	++	-	-	+
AAV5	+	+	-	+
AAV6	++	+	++	+
AAV7	++	++	+	+
AAV8	+	+++	+	+
AAV9	-	+++	+	+

Примечание: (-) – отсутствие трансдукции, (+, ++, +++) – степени эффективности трансдукции

Note: (-) – no transduction, (+, ++, +++) – levels of transduction efficiency

Благодаря высокой тропности некоторых серотипов (например, AAV2, AAV5 и AAV8) к клеткам пигментного эпителия и фоторецепторам их использование позволяет доставлять трансгены непосредственно в клетки сетчатки [12]. Разработка векторов с оптимизированным тропизмом, а также их доставка путем интравитреального или субретинального введения, остаются важными аспектами клинических исследований в области генной терапии сетчатки [11].

В генной терапии RP эталонными векторами считаются AAV5 и AAV8. В двойных векторах в капсиды AAV5 и AAV8, как правило, инкапсулируется геном AAV2, аналогично специфичный к пигментному эпителию. Кроме того, AAV2 – один из наиболее изученных векторов для генной терапии ретинопатий и других наследственных заболеваний [21].

Вектор AAV5 наиболее генетически отличается от всех других серотипов, поскольку был выделен непосредственно из клинических образцов человека. Капсид AAV5 в сочетании с векторным геномом AAV2 обеспечивает эффективную трансдукцию в фоторецепторах и долговременную экспрессию в течение жизненного цикла клетки [15]. Выделенный из ткани макака-резуса вектор AAV8, напротив, обладает высокой степенью гомологичности с другими серотипами – к примеру, структурное сходство между капсидами AAV8 и AAV2 составляет 83% [14].

### **Подавление и замена гена родопсина *RHO***

Мутации в гене родопсина человека *RHO* являются причиной наибольшей части наследственных дегенераций сетчатки [22]. Одной из наиболее частых причин ADRP у людей является мутация *RHO*<sup>P23H</sup>. При этом у пациентов с одной и той же формой RP и генетической мутацией скорость прогрессирования заболевания может значительно различаться [4, 23]. Размеры кДНК *RHO* по данным GenScript равняются 1 400 п.н.

Первые эксперименты по подавлению мутантного гена *RHO* проводились на модели мышей *RHO*<sup>P23H</sup>. Для этого использовался двойной вектор AAV2/5, включающий кшРНК, что обеспечило подавление мутантного гена более чем на 85%. Замещающий *RHO* экспрессировался с использованием кДНК, устойчивой к кшРНК [24]. Несмотря на увеличение толщины наружного ядерного слоя сетчатки (ONL), восстановление ее функции не было достигнуто, что можно объяснить низкой экспрессией замещающего гена. Более поздние исследования *in vivo* подтвердили эффективность подхода [25, 26].

Современные исследования модифицируют двойные векторы для повышения их эффективности. Разработан вектор AAV-RS301, содержащий кДНК *RHO* и кшРНК для дегградации мутантной мРНК *RHO*. Эксперименты на мышах *RHO*<sup>P23H</sup> показали сохранение структуры и функции сетчатки [27]. На модели собак с той же мутацией аналогичный подход с использованием AAV2/5 привел к значительному подавлению мутантного гена, стабилизации фоторецепторов и восстановлению их функции. Долгосрочный эффект подтвержден через 8 месяцев [28].

Недавно был предложен мутационно-независимый подход к редактированию *RHO* с использованием AAV-Cas9 и технологии Homology-Independent Targeted Integration (HITI) [29]. В этом методе редактирование гена осуществляется в 5'-нетранслируемой области *RHO*, что позволяет избежать влияния на кодирующую последовательность белка.

Исследователи использовали две гидовые РНК, нацеленные на Kozak-последовательность, и систему SpCas9 для редактирования генома фоторецепторов. Инъекции двойных AAV2/8-векторов, несущих SpCas9 и донорную последовательность, привели к эффективной интеграции нового гена в 5'-нетранслируемой области у 43% клеток сетчатки и значительному улучшению

структуры и функции фоторецепторов у мышей  $RHO^{P23H/wt}$ . ЭРГ показала повышение амплитуды  $\alpha$ - и  $\beta$ -волн на поздних стадиях дегенерации, что свидетельствует о сохранении фоточувствительности палочек. Долгосрочные наблюдения (до P480) подтвердили стойкий терапевтический эффект с сохранением экспрессии  $RHO$  в сетчатке даже спустя 16 месяцев после введения вектора [29]. Такой подход позволяет подавлять экспрессию мутантного  $RHO$  без риска синтеза нефункционального белка, что делает его крайне перспективной стратегией для генной терапии ADRP.

### Генная терапия $RPGR$ -ассоциированного RP

Мутации в гене  $RPGR$  (кДНК 2 500 п.н.) являются причиной развития XLRP в 70-90% случаев и 10% всех случаев заболевания [20]. Белок  $RPGR$  существует в нескольких изоформах:  $RPGR^{ex1-19}$ , который участвует в развитии фоторецепторов, и  $RPGR^{ORF15}$ , распространенная в сетчатке форма, участвующая в поддержании целостности и стабильности наружных сегментов палочек и колбочек. Мутации в изоформе  $RPGR^{ORF15}$  ответственны за 80% случаев развития XLRP [30].

Первые исследования генной терапии XLRP были проведены в 2012 году с использованием вектора AAV2/5-hRPGR у собак с моделями заболевания XLPRA1 и XLPRA2. После субретинальной инъекции вектора отмечалась сохранность ONL, фоторецепторных сегментов и нормализация экспрессии  $RPGR$  в палочках и колбочках. У модели XLPRA1 сетчатка демонстрировала относительную целостность, у XLPRA2 дегенерация была равномерной, но более выраженной в центральной сетчатке. Уменьшалась глиозная реакция, предотвращались изменения в наружном плексиформном слое, характерные для поздних стадий заболевания [31].

Одной из ключевых проблем в разработке генной терапии для  $RPGR^{ORF15}$

является его сложная посттранскрипционная обработка, включающая множественные варианты сплайсинга. Эписомальные трансгены AAV, как правило, лишены интронов, что может приводить к непреднамеренному сплайсингу на уровне первичного транскрипта РНК. Дополнительной проблемой является субтерапевтическая экспрессия трансгенов после доставки в сетчатку, что может ограничивать эффективность терапии [32]. Для решения этих проблем была оптимизирована кодирующая последовательность  $RPGR^{ORF15}$  и создан стабильный и эффективный вектор для генной терапии XLRP. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* подтвердили, что оптимизированный вектор обеспечивает высокую экспрессию  $RPGR^{ORF15}$  без потери функциональности белка. Тестирование на мышах  $RPGR^{-/-}$  и C57BL/6J<sup>td9</sup> показало значительное восстановление функции фоторецепторов, что подтверждается данными ЭРГ. Анализ безопасности продемонстрировал отсутствие токсических эффектов от использования оптимизированного вектора [32].

Практически в то же время был исследован вектор AAV2/5-GRK1-hRPGR с промотором GRK1, активный как в палочках, так и в колбочках. Введение вектора собакам с мутацией  $RPGR$  на 5-й и 12-й неделе способствовало долговременному сохранению фоторецепторов в течение более 2 лет. Результаты подтвердили более высокую эффективность больших доз вектора. Сравнение стабилизированной версии hRPGR<sub>stb</sub> и кодон-оптимизированной версии hRPGR<sub>co</sub> показало, что оба варианта предотвращали дегенерацию сетчатки, но hRPGR<sub>co</sub> продемонстрировал небольшое преимущество. Подтверждением этому является нормальная морфология фоторецепторов и локализация  $RPGR$  в наружных сегментах палочек. Долгосрочные наблюдения не выявили серьезных побочных эффектов, а функция сетчатки сохранялась более 2 лет,

подтверждая перспективность AAV2/5-GRK1-hRPGR для клинического применения при RPGR-ассоциированном XLRP [33].

В настоящее время проводится сразу несколько клинических испытаний различных векторов для терапии RPGR (Табл. 3). В фазе III клинического испытания, спонсируемого MeiraGTx, тестируется препарат Botaretigene

Sparaparvovex с вектором AAV2/5-GRK1-RPGR<sup>ORF15</sup>, содержащим укороченную версию трансгена и промотор GRK1. В 2020 году MeiraGTx представила промежуточные результаты фаз I/II (на 6, 9 и 12 месяцах). Параллельно 4D Molecular Therapeutics в 2020 году запустила испытания фаз I/II для оценки безопасности и переносимости вектора [34].

Таблица 3

## Клинические исследования RPGR-ассоциированного XLRP [34, 35, 36]

Table 3

## Clinical studies of RPGR-associated XLRP [34, 35, 36]

Генная терапия	Дизайн исследования	Число участников	Год начала / окончания	Спонсор	Номер NCT
Субретинальное введение rAAV2tYF-GRK1-coRPGR <sup>ORF15</sup>	Нерандомизированное, открытое исследование фазы 1/2 с увеличением дозы, с рандомизированным, контролируемым, маскированным расширением дозы в фазе 2	Фаза 1/2: 30 участников / Фаза 2: 12 участников	Апрель 2018 / Август 2026	Applied Genetic Technologies Corp.	NCT03316560
rAAV2tYF-GRK1-hRPGRco (AGTC-501)	Фаза 2/3, рандомизированное, контролируемое, маскированное, многоцентровое исследование	63 участника	Август 2021 / Март 2029	Applied Genetic Technologies Corp.	NCT04850118
4D-125	Открытое исследование фазы 1/2	43 участника	Июнь 2020 / Май 2029	4D Molecular Therapeutics	NCT04517149
AAV5-RPGR	Последующее рандомизированное, контролируемое исследование фазы 3	66 участников	Март 2021 / Июль 2027	MeiraGTx UK II Ltd, Janssen Research & Development, LLC	NCT04794101
Субретинальное введение AAV8-hRKcoRPGR <sup>ORF15</sup>	Долгосрочное последующее исследование фазы 3	440 участников	Июнь 2018 / Март 2027	NightstaRx Ltd, Biogen Inc.	NCT03584165

Дополнительно разработан вектор AAV2/8-GRK1-coRPGR<sup>ORF15</sup>, созданный NightstaRx Therapeutics Ltd. (ныне Biogen Inc.) и Оксфордским университетом [35]. Он содержит оптимизированную версию RPGR<sup>ORF15</sup> под контролем промотора GRK1 и упакован в капсид AAV8, что обеспечивает быструю и эффективную экспрессию в фоторецепторах после субретинального введения. Первое

клиническое исследование с этим вектором началось в 2017 году, а его первоначальные результаты были опубликованы в 2020 году [35]. Клинические испытания имели весьма впечатляющий результат – терапевтический эффект в виде улучшения поля зрения наблюдался через месяц после введения AAV8-coRPGR и сохранялся на протяжении 6 месяцев. При более высоких дозах у некоторых пациентов возникали

воспалительные реакции, разрешавшиеся после курса кортикостероидов [34, 35].

Компания Applied Genetic Tech Corp разработала генно-терапевтический вектор на основе оптимизированного кодонами человеческого  $RPGR^{ORF15}$ , который демонстрирует 99% идентичность последовательности, используемой Biogen Inc. Этот ген экспрессируется под контролем промотора GRK1 и упаковывается в вариант капсида AAV2. Стратегия оптимизации кодонов обеспечивает стабильность последовательности в ходе производственного процесса, предотвращая внесение мутаций, которые могли бы изменить или нарушить функцию белка  $RPGR$  [36]. Кроме того, Applied Genetic Tech Corp разработала усовершенствованный вектор  $gAAV2tYF$  с модифицированным капсидом, который повышает эффективность трансдукции.

#### **Первые попытки терапии $RP2$ -ассоциированного RP**

В 10-15% случаев за развитие XLRP отвечают мутации в  $RP2$  (кДНК 1 050 п.н.). Ген  $RP2$  участвует в регуляции цилиарного транспорта фоторецепторов, и его мутации приводят к раннему апоптозу палочек и колбочек, что вызывает прогрессирующую потерю зрения.  $RP2$ -ассоциированный RP преимущественно проявляется в детском возрасте и характеризуется быстрой дегенерацией сетчатки, поражением желтого пятна и полной потерей эллипсоидов палочек и колбочек [4, 21].

Первые работы, посвященные генной терапии  $RP2$ -ассоциированного XLRP, были опубликованы относительно недавно. В 2015 году был создан самокомплементарный вектор AAV с кодирующей последовательностью  $RP2$  и впервые продемонстрировали способность индуцировать экспрессию  $RP2$  в фоторецепторах мышей модели с нокаутом целевого гена. Сохранение функции колбочек достигалось при широком диапазоне доз в течение 18 месяцев, о чем свидетельствует фотопическая ЭРГ. Терапевтический эффект был достигнут даже у мышей, получавших лечение на

поздней стадии заболевания. Установлено, что самая высокая доза AAV- $RP2$   $1 \times 10^9$  vg/глаз оказывает токсичный эффект на сетчатку, что характеризовалось истончением или полным исчезновением ONL [37].

Дальнейшие исследования подтвердили эффективность AAV-опосредованной генной терапии  $RP2$ . В эксперименте [38] на культурах стволовых клеток сетчатки с нокаутом  $RP2$  показано, что введение AAV2/5-CAGp- $RP2$  индуцирует экспрессию  $RP2$  в 90% фоторецепторов, включая палочки и колбочки. Иммуногистохимический анализ подтвердил локализацию белка на плазматической мембране, а уровень мРНК  $RP2$  увеличивался в 55 раз по сравнению с контролем. Генная терапия также приводила к значительному утолщению ONL и восстановлению экспрессии родопсина, что соответствует сохранению функции фоторецепторов. Эффективность AAV2/5 в доставке  $RP2$  в фоторецепторы сопровождалась минимальным проникновением в другие слои сетчатки.

Введение вектора до начала истончения ONL предотвращало дегенерацию фоторецепторов, однако остается открытым вопрос о необходимости экспрессии  $RP2$  в пигментном эпителии. Если в ходе дальнейших исследований выяснится, что для лучшего терапевтического эффекта необходима экспрессия  $RP2$  в пигментоцитах и фоторецепторах одновременно, то векторную конструкцию нужно модифицировать так, чтобы обеспечивалась экспрессия в обоих типах клеток. Эффективность терапии  $RP2$ -ассоциированного XLRP может повысить и оптимизация стратегии доставки, включая выбор промотора и времени введения, но на данный момент исследования в этом направлении крайне малочисленны или отсутствуют вовсе.

#### **Генная терапия $PDE6$ -ассоциированного RP**

Гены  $PDE6\alpha$  и  $PDE6\beta$  (размеры обоих кДНК 2 600 п.н.) кодируют соответственно

$\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы фосфодиэстеразы 6 — ключевого фермента фототрансдукционного каскада, который регулирует уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в фоторецепторах. Мутации приводят к накоплению цГМФ в фоторецепторах, что приводит к их постепенной дегенерации и развитию одной из наиболее агрессивных форм RP, на долю которого приходится до 5% всех случаев заболевания [39, 40]. Установлено, что оба гена ферментативно эквивалентны друг другу, а результаты последних исследований подтверждают, что один ген может компенсировать дефицит другого [41].

Ранние попытки генной терапии были направлены на восстановление экспрессии *PDE6 $\beta$* . После интравитреального введения AAV2- $\beta$ -PDE у мышей модели rd1 наблюдалась повышенная экспрессия иммунореактивного белка в фоторецепторных клетках, дегенерация сетчатки лишь незначительно замедлилась по сравнению с контрольной группой. Основным ограничением исследования оказался низкий титр AAV2 в модели быстро прогрессирующей дегенерации сетчатки [42].

Дальнейший прогресс в инженерии капсидов и методах очистки векторов позволил создать AAV с высоким титром и улучшенной трансдукцией. Субретинальное введение оптимизированных векторов AAV5-smCBA-PDE $\beta$  предотвращает дегенерацию сетчатки у мышей модели rd10 и обеспечивает выживаемость фоторецепторов [43]. Но ни один из ранних подходов терапии *PDE6 $\beta$* -ассоциированной RP не привел к устойчивому и долгосрочному сохранению функции сетчатки у мышинных моделей, включая rd1 и rd10. Основным ограничением в данном контексте является крайне узкое «терапевтическое окно», в рамках которого необходимо добиться достаточно высокого уровня экспрессии трансгена в фоторецепторах, прежде чем последствия дегенерации станут необратимыми [44].

Более поздние исследования терапии *PDE6 $\beta$*  доказали высокую эффективность самых различных векторов — AAV8, AAV2/8 и AAV2/5, AAV2/1 и AAV2 [43-49]. Но высокая скорость дегенерации и общая агрессивность заболевания до сих пор накладывает серьезные ограничения. Потенциальную эффективность демонстрирует генная терапия HORA-PDE6 $\beta$  с использованием AAV2/5, несущего кДНК человеческого *PDE6 $\beta$* . На данный момент эта терапия проходит клиническое испытание I/II фазы, промежуточные результаты которого свидетельствуют о реактивации фототрансдукции в палочках у пациентов, получивших высокую дозу вектора [50].

В исследовании [51] продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность вектора rAAV8-PDE6 $\alpha$  на мышинной модели RP43. Обнаружено, что вектор приводит к стабильной и высокой экспрессии белка в палочках и существенной выживаемости фоторецепторов в течение не менее 6 месяцев [51]. Частичное восстановление функции палочек и сохранение структуры сетчатки наблюдались на мышинных моделях и собаках с различными мутациями *PDE6 $\alpha$*  после введения rAAV8 [52]. Установлена связь между геном *NRL* и развитием *PDE6 $\alpha$* -ассоциированного RP. После инактивации *NRL* с помощью конструкции AAV2-SaCas9 наблюдалось улучшение выживаемости фоторецепторов и восстановление функции сетчатки у мышей с дефицитом *PDE6 $\alpha$*  [53].

Дополнительно перспективной стратегией коррекции мутаций в *PDE6 $\alpha$*  является использование технологий редактирования генома, таких, как прайм-редактирование. В работе [54] прайм-система, доставленная с помощью двойного AAV, продемонстрировала высокую точность и некоторую эффективность в редактировании патогенной мутации *PDE6 $\alpha$*  в модели RP43. Коррекция была достигнута с эффективностью 9,4% без явных побочных мутаций, что позволило восстановить

экспрессию белка, сохранить фоторецепторы и частично восстановить зрительную функцию. Несмотря на небольшой процент успешной коррекции целевого гена, по нашему мнению, прайм-редактирование имеет потенциал как альтернативный метод терапии *PDE6a*-ассоциированного RP ввиду отсутствия наблюдаемых побочных эффектов.

Параллельно рассматривается новый подход, основанный на CRISPR-опосредованной активации транскрипции. В недавнем исследовании [41] использовалась система CRISPR-dCasMINI, доставляемая с помощью AAV, для активации экспрессии гена *PDE6β* с целью компенсации дефицита *PDE6a* у мышей. У животных зафиксировано сохранение структуры сетчатки и улучшение зрительных функций. Значительное повышение мРНК и уровня экспрессии *PDE6β* было обеспечено оптимальной гидовой РНК. Таким образом, мутационно-независимый метод CRISPR-опосредованной активации является многообещающим терапевтическим лечением *PDE6*-ассоциированного RP.

#### Разработка новых технологий

Генные терапевтические агенты могут вводиться в глаз двумя основными способами: субретинальной или интравитреальной инъекцией. Интравитреальная инъекция является менее инвазивной процедурой, при которой вектор доставляется в стекловидное тело, преимущественно инфицируя ганглиозные клетки сетчатки. Метод технически проще и сопряжен с меньшими хирургическими рисками, но имеет ограниченную эффективность трансдукции фоторецепторов и может вызывать более выраженный иммунный ответ из-за системного распространения вектора.

Субретинальная инъекция позволяет доставить вектор непосредственно в пигментный эпителий и фоторецепторам, обеспечивая точечную и локализованную трансдукцию [16, 55, 56]. Данный метод более инвазивен и требует тщательного контроля над формированием

субретинального пузыря, чтобы избежать таких осложнений, как отслоение сетчатки или формирование макулярных отверстий. Перспективные результаты в автоматизации подобных операций демонстрируют роботизированная система IRISS, разработанная в Институте Джулса Стейна и Калифорнийском университете, и R2D2 Оксфордского университета [20, 57].

Несмотря на высокую эффективность субретинальных инъекций, традиционные серотипы AAV ограничены в способности распространяться латерально, и клетки, находящиеся за пределами области инъекции, получают лишь незначительное количество вектора. Это создаёт необходимость в создании новых rAAV-векторов, обеспечивающих трансдукцию обширных участков сетчатки и пригодных для менее инвазивных методов доставки, таких как интравитреальная инъекция [18, 58].

В последние годы были разработаны новые инженерные стратегии для оптимизации rAAV с целью повышения эффективности доставки в сетчатку. В одном из таких подходов сочеталась системная доставка библиотеки AAV с локальным выделением AAV-геномов из клеток-мишеней сетчатки, что позволило создать высокий селекционный прессинг [59]. В результате трехэтапного скрининга *in vivo*, проведенных на мышах C57BL6/J, были получены два новых варианта капсидов: AAV2.GL и AAV2.NN. Векторы обеспечивают широкую трансдукцию сетчатки после единственной интравитреальной инъекции, демонстрируют высокую устойчивость к нейтрализующим антителам в сыворотке человека и эффективно инфицируют фоторецепторы у мышей, собак и нечеловекообразных приматов. Эксперименты на мышинной модели ахроматопсии *CNGA3<sup>-/-</sup>* подтвердили терапевтическую эффективность векторов при интравитреальной доставке гена в колбочки [58].

Разработан новый серотип AAV44.9 и его модифицированная версия

AAV44.9(E531D), демонстрирующие высокую эффективность трансдукции фоторецепторов. Исследования показали, что после субретинального введения оба вектора обеспечивают более эффективную трансдукцию по сравнению с эталонными векторами AAV5 и AAV8. Введение AAV44.9(E531D) в сетчатку макак привело к трансдукции до 98% фовеальных колбочек, сохранившихся при заболевании, а также эффективному заражению парафовеальных и перифовеальных фоторецепторов. Кроме того, модифицированный вектор обеспечивал более широкое латеральное распространение векторного материала, что позволило расширить терапевтическую зону при введении. Эксперименты на модели дегенерации сетчатки у мышей подтвердили способность AAV44.9(E531D) восстанавливать функцию фоторецепторов [59], что делает его перспективным кандидатом для лечения наследственных ретинопатий, требующих трансдукции большого числа клеток.

Как уже было упомянуто ранее, значительным ограничением AAV является его небольшая упаковочная емкость, что делает невозможной доставку полноразмерных генов, таких, как *RPGR*<sup>ORF15</sup>, или кассет редактирования CRISPR/Cas [20]. Для решения этой проблемы исследуются возможности расширения емкости до тройных векторов с потенциальным объемом до 14 000 п.н. и создания усеченных версий генов, кодирующих укороченные, но функциональные белки [60]. Данный подход был успешно реализован в терапии мышечной дистрофии Дюшенна с использованием усеченного дистрофина, который, несмотря на уменьшенный размер, сохраняет частичную функциональность и ослабляет тяжесть заболевания. Аналогичные стратегии разрабатываются для лечения дисферлинопатии и врожденного амавроза Лебера [6]. Однако усечение гена требует глубокого понимания структуры и функции белка, что делает этот метод специфичным

для каждого отдельного гена и трудоемким в использовании.

Альтернативный подход заключается в использовании двух AAV-векторов, несущих разные половины гена, которые рекомбинируют внутри клетки, воссоздавая полную последовательность. Для усиления этого процесса могут использоваться оптимизированные рекомбинационные последовательности, механизмы транс-сплайсинга, аналогичные сплайсингу мРНК. Перспективным направлением является интеин-опосредованный транс-сплайсинг белка, который позволяет точно соединять две половины белка после экспрессии. Данный метод продемонстрировал свою эффективность для восстановления дистрофина и доставки Cas9, но остается на стадии доклинических испытаний [61]. Оптимизация рекомбинационных последовательностей и усовершенствование сплит-интеинов могут значительно повысить эффективность данного подхода и расширить его клиническое применение.

**Заключение.** Генная терапия пигментного ретинита с использованием AAV-векторов, таких как AAV2/5 и AAV8, доказала клиническую эффективность, особенно для *RPGR*- и *PDE6*-ассоциированных форм, обеспечивая устойчивую экспрессию генов и восстановление зрительных функций. Технологии CRISPR/Cas и прайм-редактирования, применяемые в доклинических и клинических исследованиях, открывают перспективы для лечения наследственных ретинопатий.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

## Список литературы

1. Heutinck PAT, van den Born LI, Vermeer M, et al. Frequency and Genetic Spectrum of Inherited Retinal Dystrophies in a Large Dutch Pediatric Cohort: The RD5000 Consortium. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2024;65(10):40. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.65.10.40>
2. Hanany M, Shalom S, Ben-Yosef T, et al. Comparison of Worldwide Disease Prevalence and Genetic Prevalence of Inherited Retinal Diseases and Variant Interpretation Considerations. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2024;14(2):a041277. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041277>
3. Xue Y, Wang SK, Rana P, et al. AAV-Txnip prolongs cone survival and vision in mouse models of retinitis pigmentosa. *eLife*. 2021;10:e66240. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.66240>
4. Liu Y, Zong X, Cao W, et al. Gene Therapy for Retinitis Pigmentosa: Current Challenges and New Progress. *Biomolecules*. 2024;14(8):903. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14080903>
5. Sobh M, Lagali PS, Ghiasi M, et al. Safety and Efficacy of Adeno-Associated Viral Gene Therapy in Patients With Retinal Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Vision Science and Technology*. 2023;12(11):24. DOI: <https://doi.org/10.1167/tvst.12.11.24>
6. He X, Fu Y, Ma L, et al. AAV for Gene Therapy in Ocular Diseases. *Research*. 2023;6:0291. DOI: <https://doi.org/10.34133/research.0291>
7. Liu W, Liu S, Li P, et al. Retinitis Pigmentosa: Progress in Molecular Pathology and Biotherapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4883. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23094883>
8. Ducloyer JB, Le Meur G, Cronin T, et al. Gene therapy for retinitis pigmentosa. *Medicine/Sciences*. 2020;36(6-7):607-615. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020095>
9. Усман НЮ, Ребриков ДВ. Рекомбинантные аденоассоциированные вирусы как средство доставки генов для использования в молекулярной медицине. *Вестник РГМУ*. 2021;5:5-11. DOI: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2021.051>
10. Jain R, Daigavane S. Advances and Challenges in Gene Therapy for Inherited Retinal Dystrophies: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(9):e69895. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.69895>
11. Casey GA, Papp KM, MacDonald IM. Ocular Gene Therapy with Adeno-associated Virus Vectors: Current Outlook for Patients and Researchers. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2020;15(3):396-399. DOI: <https://doi.org/10.18502/jovr.v15i3.7457>
12. Xia X, Guo X. Adeno-associated virus vectors for retinal gene therapy in basic research and clinical studies. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1310050. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1310050>
13. Alsalloum A, Gornostal E, Mingaleva N, et al. A Comparative Analysis of Models for AAV-Mediated Gene Therapy for Inherited Retinal Diseases. *Cells*. 2024;13(20):1706. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13201706>
14. Zhao L, Yang Z, Zheng M, et al. Recombinant adeno-associated virus 8 vector in gene therapy: Opportunities and challenges. *Genes and Diseases*. 2023;11(1):283-293. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.02.010>
15. Lopez-Gordo E, Chamberlain K, Riyad JM, et al. Natural Adeno-Associated Virus Serotypes and Engineered Adeno-Associated Virus Capsid Variants: Tropism Differences and Mechanistic Insights. *Viruses*. 2024;16(3):442. DOI: <https://doi.org/10.3390/v16030442>
16. Dhungel B, Winburn I, da Fonseca Pereira C, et al. Understanding AAV vector immunogenicity: from particle to patient. *Theranostics*. 2024;14(3):1260-1288. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.89380>
17. Servellita V, Sotomayor Gonzalez A, Lamson DM, et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature*. 2023;617(7961):574-580. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05949-1>
18. Hayashi H, Kubo Y, Izumida M, et al. Efficient viral delivery of Cas9 into human safe harbor. *Scientific Reports*. 2020;10(1):21474. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78450-8>
19. Ogden PJ, Kelsic ED, Sinai S, et al. Comprehensive AAV capsid fitness landscape reveals a viral gene and enables machine-guided design. *Science*. 2019;366(6469):1139-1143. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaw2900>
20. Akil O. Dual and triple AAV delivery of large therapeutic gene sequences into the inner ear. *Hearing Research*. 2020;394:107912. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.107912>

21. Mansouri V. X-Linked Retinitis Pigmentosa Gene Therapy: Preclinical Aspects. *Ophthalmology and Therapy*. 2022;12(1):7-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40123-022-00602-y>
22. Massengill MT, Lewin AS. Gene Therapy for Rhodopsin-associated Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *International Ophthalmology Clinics*. 2021;61(4):79-96. DOI: <https://doi.org/10.1097/IIO.0000000000000383>
23. Li S, Datta S, Brabbit E, et al. Nr2e3 is a genetic modifier that rescues retinal degeneration and promotes homeostasis in multiple models of retinitis pigmentosa. *Gene Therapy*. 2021;28(5):223-241. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41434-020-0134-z>
24. O'Reilly M, Palfi A, Chadderton N, et al. RNA interference-mediated suppression and replacement of human rhodopsin in vivo. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(1):127-135. DOI: <https://doi.org/10.1086/519025>
25. Meng D, Ragi SD, Tsang SH. Therapy in Rhodopsin-Mediated Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *Molecular Therapy*. 2022;30(7):2633. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.08.012>
26. Sp S, Mitra RN, Zheng M, et al. Gene augmentation for autosomal dominant retinitis pigmentosa using rhodopsin genomic loci nanoparticles in the P23H<sup>±</sup> knock-in murine model. *Gene Therapy*. 2023;30(7-8):628-640. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41434-023-00394-1>
27. Orlans HO, McClements ME, Barnard AR, et al. Mirtron-mediated RNA knockdown/replacement therapy for the treatment of dominant retinitis pigmentosa. *Nature Communications*. 2021;12(1):4934. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25204-3>
28. Aguilà M, Bellingham J, Athanasiou D, et al. AAV-mediated ERdj5 overexpression protects against P23H rhodopsin toxicity. *Human Molecular Genetics*. 2020;29(8):1310-1318 DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa049>
29. Hoang DA, Liao B, Zheng Z, et al. Mutation-independent gene knock-in therapy targeting 5'UTR for autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8:100. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01308-0>
30. Napoli D, Biagioni M, Billeri F, et al. Retinal Pigment Epithelium Remodeling in Mouse Models of Retinitis Pigmentosa. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(10):5381. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22105381>
31. Beltran WA, Cideciyan AV, Lewin AS, 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 of the United States of America*. 2012;109(6):2132-2137. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1118847109>
32. McClements ME, Butt A, Piottter E, et al. An analysis of the Kozak consensus in retinal genes and its relevance to gene therapy. *Molecular Vision*. 2021;27:233-242.
33. Gumerson JD, Alsufyani A, Yu W, et al. Restoration of RPGR expression in vivo using CRISPR/Cas9 gene editing. *Gene Therapy*. 2022;29(1-2):81-93. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41434-021-00258-6>
34. De la Camara CMF, Cehajic-Kapetanovic J, MacLaren RE, et al. Emerging gene therapy products for RPGR-associated X-linked retinitis pigmentosa. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2022;27(4):431-443. DOI: <https://doi.org/10.1080/14728214.2022.2152003>
35. Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, Martinez-Fernandez de la Camara C, et al. Retinal gene therapy in X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR: Results at 6 months in a first in human clinical trial. *Nature Medicine*. 2020;26(3):354-359. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0763-1>
36. Song C, Dufour VL, Cideciyan AV, et al. Dose Range Finding Studies with Two RPGR Transgenes in a Canine Model of X-Linked Retinitis Pigmentosa Treated with Subretinal Gene Therapy. *Human Gene Therapy*. 2020;31(13-14):743-755. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2019.337>
37. Mookherjee S, Hiriyanna S, Kaneshiro K, et al. Long-term rescue of cone photoreceptor degeneration in retinitis pigmentosa 2 (RP2)-knockout mice by gene replacement therapy. *Human Molecular Genetics*. 2015;24(22):6446-6458. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv354>
38. Lane A, Jovanovic K, Shortall C, et al. Modeling and Rescue of RP2 Retinitis Pigmentosa Using iPSC-Derived Retinal Organoids. *Stem Cell Reports*. 2020;15(1):67-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.05.007>
39. Schilardi G, Kleinlogel S. Two Functional Classes of Rod Bipolar Cells in the Healthy and Degenerated Optogenetically Treated Murine Retina. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2022;15:809531 DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.809531>
40. Jentsch MC, Tsang SH, Koch SF A New Preclinical Model of Retinitis Pigmentosa Due to Pde6g Deficiency. *Ophthalmology Science*.

- 2023;3(4):100332. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xops.2023.100332>
41. Wang Q, Xu X, Chen S, et al. dCasMINI-mediated therapy rescues photoreceptors degeneration in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Science advances*. 2024;10(51):eadn7540. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.adn7540>
42. Jomary C, Vincent KA, Grist J, et al. Rescue of photoreceptor function by AAV-mediated gene transfer in a mouse model of inherited retinal degeneration. *Gene Therapy*. 1997;4(7):683-690. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3300440>
43. Kuehlewein L, Zobor D, Stingl K, et al. Clinical Phenotype of PDE6B-Associated Retinitis Pigmentosa. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2374. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052374>
44. Cheng SY, Punzo C. Update on Viral Gene Therapy Clinical Trials for Retinal Diseases. *Human Gene Therapy*. 2022;33(17-18):865-878. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2022.159>
45. Su J, She K, Song L, et al. In vivo base editing rescues photoreceptors in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Molecular Therapy Nucleic Acids*. 2023;31:596-609. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.02.011>
46. Khaparde A, Mathias GP, Poornachandra B, et al. Gene therapy for retinal diseases: From genetics to treatment. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2024;72(8):1091-1101. DOI: [https://doi.org/10.4103/IJO.IJO\\_2902\\_23](https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2902_23)
47. Wu Y, Wan X, Zhao D, et al. AAV-mediated base-editing therapy ameliorates the disease phenotypes in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Nature Communications*. 2023;14(1):4923. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40655-6>
48. Han IC, Wiley LA, Ochoa D, et al. Characterization of a novel Pde6b-deficient rat model of retinal degeneration and treatment with adeno-associated virus (AAV) gene therapy. *Gene Therapy*. 2023;30(3-4):362-368. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41434-022-00365-y>
49. Qiu R, Yang M, Jin X, et al. AAV2-PDE6B restores retinal structure and function in the retinal degeneration 10 mouse model of retinitis pigmentosa by promoting phototransduction and inhibiting apoptosis. *Neural Regeneration Research*. 2025;20(8):2408-2419. DOI: <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01301>
50. Ducloyer JB, Le Meur G, Lebranchu P, et al. 12-Month Safety and Efficacy Evaluation of HORA-PDE6B, a Gene Therapy Targeting Patients with Retinitis Pigmentosa Due to Biallelic PDE6B Gene Mutation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2024;65(7):2134.
51. Bujakowska KM, Comander J. Moving Towards PDE6A Gene Supplementation Therapy. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(12):1251-1252. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.4216>
52. Kuehlewein L, Straßer T, Blumenstock G, et al. Central Visual Function and Genotype-Phenotype Correlations in PDE6A-Associated Retinitis Pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2022;63(5):9. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.63.5.9>
53. Liu Z, Chen S, Lo CH, et al. All-in-one AAV-mediated Nrl gene inactivation rescues retinal degeneration in Pde6a mice. *JCI Insight*. 2024;9(24):e178159. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.178159>
54. Liu Z, Chen S, Davis AE, et al. Efficient Rescue of Retinal Degeneration in Pde6a Mice by Engineered Base Editing and Prime Editing. *Advanced Science*. 2024;11(42):2405628. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202405628>
55. Lewin AS, Smith WC. Gene Therapy for Rhodopsin Mutations. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2022;12(9):a041283. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041283>
56. Botto C, Rucli M, Tekinsoy MD, et al. Early and late stage gene therapy interventions for inherited retinal degenerations. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2022;86:100975. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100975>
57. He B, de Smet MD, Sodhi M, et al. A review of robotic surgical training: establishing a curriculum and credentialing process in ophthalmology. *Eye*. 2021;35(12):3192-3201. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01599-7>
58. Pavlou M, Schön C, Occelli LM, et al. Novel AAV capsids for intravitreal gene therapy of photoreceptor disorders. *EMBO Molecular Medicine*. 2021;13(4):e13392. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202013392>
59. Boye SL, Choudhury S, Crosson S, et al. Novel AAV44.9-Based Vectors Display Exceptional Characteristics for Retinal Gene Therapy. *Molecular Therapy*. 2020;28(6):1464-1478. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.04.002>
60. Crane R, Conley SM, Al-Ubaidi MR, et al. Gene Therapy to the Retina and the Cochlea. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15:652215. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.652215>

61. Pupo A, Fernández A, Low SH, et al. AAV vectors: The Rubik's cube of human gene therapy. *Molecular Therapy*. 2022;30(12):3515-3541. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.09.015>

### References

1. Heutinck PAT, van den Born LI, Vermeer M, et al. Frequency and Genetic Spectrum of Inherited Retinal Dystrophies in a Large Dutch Pediatric Cohort: The RD5000 Consortium. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2024;65(10):40. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.65.10.40>
2. Hanany M, Shalom S, Ben-Yosef T, et al. Comparison of Worldwide Disease Prevalence and Genetic Prevalence of Inherited Retinal Diseases and Variant Interpretation Considerations. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2024;14(2):a041277. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041277>
3. Xue Y, Wang SK, Rana P, et al. AAV-Txnp prolongs cone survival and vision in mouse models of retinitis pigmentosa. *eLife*. 2021;10:e66240. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.66240>
4. Liu Y, Zong X, Cao W, et al. Gene Therapy for Retinitis Pigmentosa: Current Challenges and New Progress. *Biomolecules*. 2024;14(8):903. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14080903>
5. Sobh M, Lagali PS, Ghiasi M, et al. Safety and Efficacy of Adeno-Associated Viral Gene Therapy in Patients With Retinal Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Vision Science and Technology*. 2023;12(11):24. DOI: <https://doi.org/10.1167/tvst.12.11.24>
6. He X, Fu Y, Ma L, et al. AAV for Gene Therapy in Ocular Diseases. *Research*. 2023;6:0291. DOI: <https://doi.org/10.34133/research.0291>
7. Liu W, Liu S, Li P, et al. Retinitis Pigmentosa: Progress in Molecular Pathology and Biotherapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4883. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23094883>
8. Ducloyer JB, Le Meur G, Cronin T, et al. Gene therapy for retinitis pigmentosa. *Medicine/Sciences*. 2020;36(6-7):607-615. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020095>
9. Usman NY, Rebrikov DV. Recombinant adeno-associated viruses as a gene delivery tool for molecular medicine. *Bulletin of RSMU*. 2021;5:5-11. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2021.051>
10. Jain R, Daigavane S. Advances and Challenges in Gene Therapy for Inherited Retinal Dystrophies: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(9):e69895. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.69895>
11. Casey GA, Papp KM, MacDonald IM. Ocular Gene Therapy with Adeno-associated Virus Vectors: Current Outlook for Patients and Researchers. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2020;15(3):396-399. DOI: <https://doi.org/10.18502/jovr.v15i3.7457>
12. Xia X, Guo X. Adeno-associated virus vectors for retinal gene therapy in basic research and clinical studies. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1310050. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1310050>
13. Alsalloum A, Gornostal E, Mingaleva N, et al. A Comparative Analysis of Models for AAV-Mediated Gene Therapy for Inherited Retinal Diseases. *Cells*. 2024;13(20):1706. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13201706>
14. Zhao L, Yang Z, Zheng M, et al. Recombinant adeno-associated virus 8 vector in gene therapy: Opportunities and challenges. *Genes and Diseases*. 2023;11(1):283-293. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.02.010>
15. Lopez-Gordo E, Chamberlain K, Riyad JM, et al. Natural Adeno-Associated Virus Serotypes and Engineered Adeno-Associated Virus Capsid Variants: Tropism Differences and Mechanistic Insights. *Viruses*. 2024;16(3):442. DOI: <https://doi.org/10.3390/v16030442>
16. Dhungel B, Winburn I, da Fonseca Pereira C, et al. Understanding AAV vector immunogenicity: from particle to patient. *Theranostics*. 2024;14(3):1260-1288. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.89380>
17. Servellita V, Sotomayor Gonzalez A, Lamson DM, et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature*. 2023;617(7961):574-580. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05949-1>
18. Hayashi H, Kubo Y, Izumida M, et al. Efficient viral delivery of Cas9 into human safe harbor. *Scientific Reports*. 2020;10(1):21474. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78450-8>
19. Ogden PJ, Kelsic ED, Sinai S, et al. Comprehensive AAV capsid fitness landscape reveals a viral gene and enables machine-guided design. *Science*. 2019;366(6469):1139-1143. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaw2900>

20. Akil O. Dual and triple AAV delivery of large therapeutic gene sequences into the inner ear. *Hearing Research*. 2020;394:107912. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.107912>
21. Mansouri V. X-Linked Retinitis Pigmentosa Gene Therapy: Preclinical Aspects. *Ophthalmology and Therapy*. 2022;12(1):7-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40123-022-00602-y>
22. Massengill MT, Lewin AS. Gene Therapy for Rhodopsin-associated Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *International Ophthalmology Clinics*. 2021;61(4):79-96. DOI: <https://doi.org/10.1097/IIO.0000000000000383>
23. Li S, Datta S, Brabbit E, et al. Nr2e3 is a genetic modifier that rescues retinal degeneration and promotes homeostasis in multiple models of retinitis pigmentosa. *Gene Therapy*. 2021;28(5):223-241. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41434-020-0134-z>
24. O'Reilly M, Palfi A, Chadderton N, et al. RNA interference-mediated suppression and replacement of human rhodopsin in vivo. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(1):127-135. DOI: <https://doi.org/10.1086/519025>
25. Meng D, Ragi SD, Tsang SH. Therapy in Rhodopsin-Mediated Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *Molecular Therapy*. 2022;30(7):2633. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.08.012>
26. Sp S, Mitra RN, Zheng M, et al. Gene augmentation for autosomal dominant retinitis pigmentosa using rhodopsin genomic loci nanoparticles in the P23H<sup>±</sup> knock-in murine model. *Gene Therapy*. 2023;30(7-8):628-640. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41434-023-00394-1>
27. Orlans HO, McClements ME, Barnard AR, et al. Mirtron-mediated RNA knockdown/replacement therapy for the treatment of dominant retinitis pigmentosa. *Nature Communications*. 2021;12(1):4934. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25204-3>
28. Aguilà M, Bellingham J, Athanasiou D, et al. AAV-mediated ERdj5 overexpression protects against P23H rhodopsin toxicity. *Human Molecular Genetics*. 2020;29(8):1310-1318 DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa049>
29. Hoang DA, Liao B, Zheng Z, et al. Mutation-independent gene knock-in therapy targeting 5'UTR for autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8:100. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01308-0>
30. Napoli D, Biagioni M, Billeri F, et al. Retinal Pigment Epithelium Remodeling in Mouse Models of Retinitis Pigmentosa. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(10):5381. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22105381>
31. Beltran WA, Cideciyan AV, Lewin AS, 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 of the United States of America*. 2012;109(6):2132-2137. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1118847109>
32. McClements ME, Butt A, Piottter E, et al. An analysis of the Kozak consensus in retinal genes and its relevance to gene therapy. *Molecular Vision*. 2021;27:233-242.
33. Gumerson JD, Alsufyani A, Yu W, et al. Restoration of RPGR expression in vivo using CRISPR/Cas9 gene editing. *Gene Therapy*. 2022;29(1-2):81-93. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41434-021-00258-6>
34. De la Camara CMF, Cehajic-Kapetanovic J, MacLaren RE, et al. Emerging gene therapy products for RPGR-associated X-linked retinitis pigmentosa. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2022;27(4):431-443. DOI: <https://doi.org/10.1080/14728214.2022.2152003>
35. Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, Martinez-Fernandez de la Camara C, et al. Retinal gene therapy in X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR: Results at 6 months in a first in human clinical trial. *Nature Medicine*. 2020;26(3):354-359. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0763-1>
36. Song C, Dufour VL, Cideciyan AV, et al. Dose Range Finding Studies with Two RPGR Transgenes in a Canine Model of X-Linked Retinitis Pigmentosa Treated with Subretinal Gene Therapy. *Human Gene Therapy*. 2020;31(13-14):743-755. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2019.337>
37. Mookherjee S, Hiriyanna S, Kaneshiro K, et al. Long-term rescue of cone photoreceptor degeneration in retinitis pigmentosa 2 (RP2)-knockout mice by gene replacement therapy. *Human Molecular Genetics*. 2015;24(22):6446-6458. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv354>
38. Lane A, Jovanovic K, Shortall C, et al. Modeling and Rescue of RP2 Retinitis Pigmentosa Using iPSC-Derived Retinal Organoids. *Stem Cell Reports*. 2020;15(1):67-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.05.007>
39. Schilardi G, Kleinlogel S. Two Functional Classes of Rod Bipolar Cells in the

- Healthy and Degenerated Optogenetically Treated Murine Retina. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2022;15:809531. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.809531>
40. Jentsch MC, Tsang SH, Koch SF. A New Preclinical Model of Retinitis Pigmentosa Due to Pde6g Deficiency. *Ophthalmology Science*. 2023;3(4):100332. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xops.2023.100332>
41. Wang Q, Xu X, Chen S, et al. dCasMINI-mediated therapy rescues photoreceptors degeneration in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Science advances*. 2024;10(51):eadn7540. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.adn7540>
42. Jomary C, Vincent KA, Grist J, et al. Rescue of photoreceptor function by AAV-mediated gene transfer in a mouse model of inherited retinal degeneration. *Gene Therapy*. 1997;4(7):683-690. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3300440>
43. Kuehlewein L, Zobor D, Stingl K, et al. Clinical Phenotype of PDE6B-Associated Retinitis Pigmentosa. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2374. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052374>
44. Cheng SY, Punzo C. Update on Viral Gene Therapy Clinical Trials for Retinal Diseases. *Human Gene Therapy*. 2022;33(17-18):865-878. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2022.159>
45. Su J, She K, Song L, et al. In vivo base editing rescues photoreceptors in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Molecular Therapy Nucleic Acids*. 2023;31:596-609. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.02.011>
46. Khaparde A, Mathias GP, Poornachandra B, et al. Gene therapy for retinal diseases: From genetics to treatment. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2024;72(8):1091-1101. DOI: [https://doi.org/10.4103/IJO.IJO\\_2902\\_23](https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2902_23)
47. Wu Y, Wan X, Zhao D, et al. AAV-mediated base-editing therapy ameliorates the disease phenotypes in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Nature Communications*. 2023;14(1):4923. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40655-6>
48. Han IC, Wiley LA, Ochoa D, et al. Characterization of a novel Pde6b-deficient rat model of retinal degeneration and treatment with adeno-associated virus (AAV) gene therapy. *Gene Therapy*. 2023;30(3-4):362-368. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41434-022-00365-y>
49. Qiu R, Yang M, Jin X, et al. AAV2-PDE6B restores retinal structure and function in the retinal degeneration 10 mouse model of retinitis pigmentosa by promoting phototransduction and inhibiting apoptosis. *Neural Regeneration Research*. 2025;20(8):2408-2419. DOI: <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01301>
50. Ducloyer JB, Le Meur G, Lebranchu P, et al. 12-Month Safety and Efficacy Evaluation of HORA-PDE6B, a Gene Therapy Targeting Patients with Retinitis Pigmentosa Due to Biallelic PDE6B Gene Mutation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2024;65(7):2134.
51. Bujakowska KM, Comander J. Moving Towards PDE6A Gene Supplementation Therapy. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(12):1251-1252. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.4216>
52. Kuehlewein L, Straßer T, Blumenstock G, et al. Central Visual Function and Genotype-Phenotype Correlations in PDE6A-Associated Retinitis Pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2022;63(5):9. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.63.5.9>
53. Liu Z, Chen S, Lo CH, et al. All-in-one AAV-mediated Nrl gene inactivation rescues retinal degeneration in Pde6a mice. *JCI Insight*. 2024;9(24):e178159. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.178159>
54. Liu Z, Chen S, Davis AE, et al. Efficient Rescue of Retinal Degeneration in Pde6a Mice by Engineered Base Editing and Prime Editing. *Advanced Science*. 2024;11(42):2405628. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202405628>
55. Lewin AS, Smith WC. Gene Therapy for Rhodopsin Mutations. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2022;12(9):a041283. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041283>
56. Botto C, Rucli M, Tekinsoy MD, et al. Early and late stage gene therapy interventions for inherited retinal degenerations. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2022;86:100975. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100975>
57. He B, de Smet MD, Sodhi M, et al. A review of robotic surgical training: establishing a curriculum and credentialing process in ophthalmology. *Eye*. 2021;35(12):3192-3201. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01599-7>
58. Pavlou M, Schön C, Occelli LM, et al. Novel AAV capsids for intravitreal gene therapy of photoreceptor disorders. *EMBO Molecular Medicine*. 2021;13(4):e13392. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202013392>

59. Boye SL, Choudhury S, Crosson S, et al. Novel AAV44.9-Based Vectors Display Exceptional Characteristics for Retinal Gene Therapy. *Molecular Therapy*. 2020;28(6):1464-1478. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.04.002>

60. Crane R, Conley SM, Al-Ubaidi MR, et al. Gene Therapy to the Retina and the Cochlea. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15:652215. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.652215>

61. Pupo A, Fernández A, Low SH, et al. AAV vectors: The Rubik's cube of human gene therapy. *Molecular Therapy*. 2022;30(12):3515-3541. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.09.015>

Статья поступила в редакцию 19 марта 2025 г.  
Поступила после доработки 5 мая 2025 г.  
Принята к печати 2 июня 2025 г.

Received 19 March 2025  
Revised 5 May 2025  
Accepted 2 June 2025

#### Информация об авторах

**Альберт Рузиевич Хакимов**, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: [shershakov2015a@mail.ru](mailto:shershakov2015a@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9667-1516>.

**Ляля Ахияровна Мусина**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail:

[morphoplant@mail.ru](mailto:morphoplant@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1237-9284>.

**Анна Ивановна Лебедева**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательского отдела морфологии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: [jeol02@mail.ru](mailto:jeol02@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9170-2600>.

**Сафия Рустемовна Хабибуллина**, студент ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: [habibullinasafia@yandex.ru](mailto:habibullinasafia@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8447-5650>.

#### Information about the authors

**Albert R. Khakimov**, Junior Researcher at the Department of Morphology Research, Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, Russia, E-mail: [shershakov2015a@mail.ru](mailto:shershakov2015a@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9667-1516>.

**Lyalya A. Musina**, Doct. Sci. (Biology), Lead Researcher at the Department of Morphology Research, Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, Russia, E-mail: [morphoplant@mail.ru](mailto:morphoplant@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1237-9284>.

**Anna I. Lebedeva**, Doct. Sci. (Biology), Lead Researcher, Head of the Department of Morphology Research, Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, Russia, E-mail: [jeol02@mail.ru](mailto:jeol02@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9170-2600>.

**Safia R. Khabibullina**, Student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: [habibullinasafia@yandex.ru](mailto:habibullinasafia@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8447-5650>.