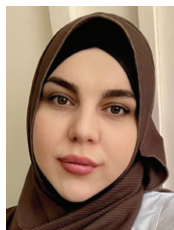
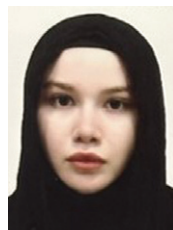


Использование генной терапии на основе AAV-векторов в лечении офтальмологических заболеваний. Обзор литературы

З.А. Батырова¹А.Ш. Муртазалиева¹Д.М. Рамазанова¹А.С.-У. Батчаев²

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
площадь Ленина, 1, Махачкала, 367000, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия»
ул. Ставропольская, 36, Черкесск, 369001, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2025;22(2):244–250

Данная обзорная статья посвящена изучению текущего состояния генной терапии с использованием аденоассоциированных вирусов (AAV) в лечении офтальмологических заболеваний. **Цель** исследования — оценить эффективность и безопасность применения генной терапии в лечении наследственных и приобретенных заболеваний глаз, а также обсудить последние достижения в этой области. Проведен систематический обзор научной литературы из баз данных MEDLINE, PubMed, Киберленинка, Mendeley, Web of Science и EMBASE. Для поиска использовались ключевые термины и их комбинации: «генная терапия», «аденоассоциированный вирус», «офтальмология», «наследственные заболевания глаз», «возрастная макулярная дегенерация», «глаукома», «клинические испытания». В обзор включены клинические исследования, экспертные статьи и метаанализы, фокусирующиеся на применении AAV в терапии глазных патологий. **Результаты.** Исследования показывают, что генная терапия с использованием AAV представляет перспективное направление в лечении глазных заболеваний благодаря иммунной изоляции глаза и эффективности векторных систем. Однако вызванные AAV иммунные реакции остаются вызовом и требуют разработки специфических стратегий для их подавления. Подчеркивается значимость разработки менее иммуногенных нуклеотидов и новых методов доставки векторов для повышения безопасности и эффективности терапии. **Заключение.** Генная терапия с использованием AAV открывает новые возможности для лечения наследственных и приобретенных заболеваний глаз. Несмотря на существующие проблемы, связанные с иммунными реакциями, современные достижения в области разработки векторов и методов доставки генетического материала предвещают высокие перспективы для более безопасных и эффективных терапевтических подходов.

Ключевые слова: генная терапия, аденоассоциированный вирус, офтальмологические заболевания, лечение наследственных ретинопатий, сетчатка

Для цитирования: Батырова З.А., Муртазалиева А.Ш., Рамазанова Д.М., Батчаев А.С.-У. Использование генной терапии на основе AAV-векторов в лечении офтальмологических заболеваний (обзор литературы). *Офтальмология*. 2025;22(2):244–250. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-2-244-250>

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.



The Use of AAV Vector-based Gene Therapy in the Treatment of Ophthalmic Diseases. Literature Review

Z.A. Batyrova¹, A.S. Murtazalieva¹, D.M. Ramazanova¹, A.S.-U. Batchaev²

¹ Dagestan State Medical University
Lenin sq., 1, Makhachkala, 367000, Russian Federation

² North Caucasus State Academy
Stavropolskaya str., 36, Cherkessk, 369001, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2025;22(2):244–250

Introduction. This review article is devoted to the study of the current state of gene therapy using adeno-associated viruses (AAV) in the treatment of ophthalmic diseases. **Objective:** The purpose: to evaluate the effectiveness and safety of using gene therapy in the treatment of hereditary and acquired eye diseases, as well as to discuss the latest achievements in this field. Materials and methods. A systematic review of scientific literature from the databases MEDLINE, PubMed, Cyberleninka, Mendeley, Web of Science and EMBASE was conducted. Key terms and their combinations were used for the search: "gene therapy", "adeno-associated virus", "ophthalmology", "hereditary eye diseases", "age-related macular degeneration", "glaucoma", "clinical trials". The review includes clinical studies, expert articles, and meta-analyses focusing on the use of AAV in the treatment of ocular pathologies. **Results.** Research shows that gene therapy using AAV represents a promising direction in the treatment of eye diseases due to the immune isolation of the eye and the effectiveness of vector systems. However, AAV-induced immune responses remain a challenge and require the development of specific strategies to suppress them. The importance of developing less immunogenic capsids and new vector delivery methods to improve the safety and effectiveness of therapy is emphasized. **Conclusion.** Gene therapy using AAV opens up new possibilities for the treatment of hereditary and acquired eye diseases. Despite the existing problems associated with immune responses, modern advances in the development of vectors and methods of delivering genetic material portend high prospects for safer and more effective therapeutic approaches.

Keywords: gene therapy, adeno-associated virus, ophthalmological diseases, treatment of hereditary retinopathy, retina

For citation: Batyrova Z.A., Murtazalieva A.Sh., Ramazanova D.M., Batchaev A.S.-U. The Use of AAV Vector-based Gene Therapy in the Treatment of Ophthalmic Diseases. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2025;22(2):244–250. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-2-244-250>

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение зрения и лечение глазных заболеваний остаются важными задачами современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 2,2 миллиарда человек в мире страдают от различных форм нарушения зрения, и в значительной части случаев это состояние могло бы быть предотвращено или скорректировано при своевременном медицинском вмешательстве [1]. В России ситуация также вызывает беспокойство: более 10 миллионов человек имеют проблемы со зрением различной степени тяжести, и это число продолжает расти из-за старения населения и увеличения распространенности хронических заболеваний, таких как диабет [2].

Зрение играет критически важную роль в обеспечении качества жизни человека, поэтому исследования в области лечения глазных заболеваний становятся все более актуальными. Одним из самых перспективных направлений в решении этих проблем является развитие генной терапии, предлагающей возможность эффективного и устойчивого лечения для миллионов пациентов по всему миру и в России. Специфическое строение и функции глаз делают их идеальной мишенью

для применения передовых терапевтических технологий. Глаза обладают особыми свойствами, такими как иммунологическая изоляция и легкая доступность для лечения, что позволяет использовать меньшие дозы препаратов и тем самым снижать риск системного воздействия [3–5]. В последнее время аденоассоциированные вирусы (AAV) стали основными векторами в генной терапии благодаря своей безопасной природе, длительной экспрессии и возможности инфицировать различные клеточные типы [6, 7, 9].

Первоначальные исследования были сосредоточены на наследственных дистрофиях, но сейчас они расширились до более распространенных приобретенных заболеваний, таких как экссудативная возрастная макулярная дегенерация и глаукома [8]. Тем не менее применение генной терапии в этих областях требует тщательной разработки векторов [9, 10]. В данном обзоре мы подробно рассматриваем текущее состояние клинических исследований с использованием AAV для лечения как генетических, так и приобретенных офтальмологических заболеваний, и обсуждаем новые научные достижения, которые могут обеспечить безопасное и эффективное использование этой технологии в будущем.

Таким образом, цель исследования заключается в оценке эффективности и безопасности применения генной терапии в лечении наследственных и приобретенных заболеваний глаз, а также обсуждении последних достижений в этой области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках данного исследования был проведен обширный поиск информации в научных базах данных, таких как MEDLINE, PubMed, Киберленинка, Mendeley, Web of Science и EMBASE. Для поиска использовались ключевые термины и их комбинации: «генная терапия», «аденоассоциированный вирус», «офтальмология», «наследственные заболевания глаз», «возрастная макулярная дегенерация», «глаукома», «клинические испытания» [1–40]. Критерии включения охватывали клинические исследования, статьи с консенсусом специалистов, обзорные публикации и метаанализы, сосредоточенные на применении генной терапии и AAV у людей с генетическими и приобретенными офтальмологическими заболеваниями. Методы исследования включали систематический обзор и критический анализ научных статей, направленных на выявление текущих тенденций, результатов и перспектив использования AAV в терапии офтальмологических патологий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Глаз обладает особенностями, которые делают его привлекательной мишенью для терапии, поскольку гематоэнцефалический барьер ограничивает распространение вирусных векторов в организме и минимизирует активацию иммунной системы. Сетчатка включает зрелые, окончательно дифференцированные клетки, что уменьшает риск интеграции терапевтических генов и хромосомных изменений. Существуют также различные неинвазивные методы наблюдения за результатами лечения [8].

Успешные результаты первого рандомизированного контролируемого исследования в области генной терапии глаз привели к одобрению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2017 году препарата voretigene neparvovex (Luxturna), разработанного на основе AAV для лечения дистрофий сетчатки, связанных с мутациями в гене RPE65 [25]. В 2018 году Luxturna также был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). На сегодняшний день Luxturna является одним из трех одобренных препаратов на основе AAV, наряду с Glybera, утвержденным в 2012 году для лечения наследственного дефицита липопротеиновой липазы, и Zolgensma, одобренным в 2019 году для лечения спинальной мышечной атрофии [26].

Векторные системы и методы доставки генов

В исследовании рассматривается использование различных вирусных векторов для генной терапии офтальмологических заболеваний и акцентируется внимание на уникальности глаза как объекта для таких исследова-

ний благодаря его доступности и наличию моделей на животных. Описываются современные стратегии доставки генетического материала в глаз с помощью таких векторов, как аденоассоциированные вирусы (AAV) и лентивирусы (LV), с учетом их преимуществ и недостатков. Анализируются методы введения векторов в субретинальное и витреальное пространство для лечения различных заболеваний сетчатки, включая врожденный амавроз Лебера, болезнь Штаргардта, хориоидермию и возрастную макулярную дегенерацию. Основное внимание уделено возможностям и эффективности генной терапии в целевых клетках сетчатки, что подтверждается клиническими испытаниями и открывает перспективы для дальнейшего применения в других заболеваниях глаз [11].

Проведенный анализ позволяет понять текущие достижения в методах доставки генетического материала в сетчатку, что дополняет информацию о современных испытаниях различных подходов к субретинальным инъекциям, включая использование систем с ножной педалью и тампонаду. Учитывая широкий спектр фенотипов наследственных дегенераций сетчатки, может потребоваться адаптация протоколов для конкретных видов заболевания или их стадий, чтобы достичь наилучших результатов. Например, в хирургическом протоколе для генной терапии сетчатки с использованием voretigene neparvovex рекомендуется использовать тонкую иглу (например, 41G) для выполнения ретиномии после задней отслойки стекловидного тела и витрэктомии. Оптимальное место для ретиномии находится на расстоянии от одного до четырех диаметров диска зрительного нерва вдоль верхне-височной аркады. Основная цель процедуры заключается в обработке области макулы и оставшихся фоторецепторов с последующей тампонадой, чтобы избежать гипотонии и минимизировать утечку генетически модифицированных организмов [20].

Проблемы и улучшение свойств AAV-векторов

Аденоассоциированные вирусы (rAAV) называют наиболее эффективными для доставки генов в сетчатку *in vivo*, но подчеркивается необходимость в улучшении их свойств из-за воспалительных реакций в ответ на высокие дозы в клинических испытаниях. Авторы описывают создание новых векторов, способствующих снижению этих реакций благодаря повышенной эффективности, что позволило бы уменьшить дозы. Для этого они применили химическую модификацию капсида rAAV с маннозным лигандом, что существенно увеличило эффективность трансдукции в сетчатке как крыс, так и приматов. Эта технология положена в основу разработки более безопасных и эффективных векторов для лечения заболеваний сетчатки [12, 13].

Некоторые важные исследования с использованием вирусных векторов AAV были выполнены на глазных тканях [15–18], что связано с тем, что глаз считается идеальной мишенью для генной терапии. Эта процедура требует лишь небольшого количества вектора, вводимого

в изолированную и защищенную от иммунного ответа область, что делает ее эффективной и безопасной. В терапии сетчатки AAV-векторы вводят с помощью интравитреальных либо субретинальных инъекций. В частности, интравитреальная инъекция часто используется для доставки анти-VEGF препаратов. Препарат распространяется по стекловидному телу и сетчатке, постепенно попадая в системный кровоток, что также подтверждено для AAV [19]. Этот метод считается относительно простым и иногда выполняется медицинскими специалистами. В отличие от него субретинальная инъекция требует присутствия квалифицированного витрореетинального хирурга и специального оборудования, включая операционный микроскоп. Процедура включает витрэктомию и введение вектора под сетчатку после ретиномии.

Иммунные реакции и проблемы AAV-терапии

Несмотря на достигнутые успехи, все больше данных указывает на то, что AAV могут провоцировать иммунный ответ. Несколько независимых исследований сообщают о местных и системных иммунных реакциях, а также воспалении в глазах после введения AAV, даже при применении кортикостероидного противовоспалительного лечения [14, 20–22]. Эти клинические наблюдения касаются возникновения увеита, связанного с генной терапией (GTAU). Понимание специфики местных иммунных реакций в глазу, вызванных AAV, крайне важно, так как они могут привести к значимому воспалению и/или ухудшению остроты зрения [23]. Более того, независимые исследования продемонстрировали потерю эффективности после начального улучшения зрения вследствие AAV-опосредованной генной терапии сетчатки [14]. Полагают, что это может быть связано с молекулярными механизмами, блокирующими терапевтическую последовательность генов через эписомальный сайленсинг [24]. Тем не менее более значимыми факторами могут быть нейтрализация трансгенного продукта антителами, специфичными к трансгену, и/или удаление трансдуцированных клеток с помощью врожденных и адаптивных механизмов иммунной защиты, направленных против вирусных инфекций.

Стратегии лечения для подавления индуцированных AAV векторов

Лечение наследственных ретинопатий фокусируется на предотвращении потери клеток сетчатки, улучшении ее функции, замене клеток или использовании протезов сетчатки. Гибель клеток сетчатки можно предотвратить с помощью генной и клеточной терапии, медикаментов, изменения диеты и образа жизни. Генная терапия представляет собой перспективное инновационное направление в медицине, которое обещает предложить более действенные методы лечения наследственных заболеваний глаз [3]. Благодаря своей анатомической доступности и высокой степени дифференцировки глаз считается

идеальной целью для внедрения генной терапии, обладая при этом уникальными иммунологическими свойствами, которые предоставляют дополнительные преимущества.

Для подавления иммунных реакций и воспаления, вызванных аденоассоциированными вирусами (AAV), разрабатываются специфические стратегии лечения. Потенциальное воздействие на терапевтическую эффективность AAV-опосредованной генной терапии может быть как прямым, так и косвенным. Прямое воздействие может привести к побочным эффектам, например клинически значимому воспалению, которое отрицательно сказывается на зрительных функциях. Косвенное влияние проявляется в удалении обработанных клеток, что снижает прирост или продолжительность терапевтического эффекта. Множество подходов ориентированы на модуляцию иммунных реакций против AAV. Существуют стратегии, которые фокусируются как на изменении переносчиков, так и на управлении иммунным ответом. Изменение переносчика предполагает физическую модификацию самого вектора, тогда как контроль иммунного ответа включает использование иммуномодуляторов совместно с AAV.

У большинства людей обнаруживаются нейтрализующие антитела против распространенных серотипов аденоассоциированных вирусов (AAV), что может снижать эффективность генной терапии, основанной на этих векторах, и ограничивать число пациентов, для которых такой подход будет успешным. Это особенно актуально для терапии ретинопатий, при которых вектор вводят интравитреально.

Одним из способов преодоления этого является разработка устойчивых к антителам капсидов AAV. Для этого путем проведения ПЦР с высокой частотой ошибок изменяется последовательность, кодирующая капсидный белок AAV, с целью выявления вариантов капсидов, устойчивых к нейтрализации человеческой сывороткой. Такие мутации обеспечили создание AAV-векторов с устойчивостью в 10–100 раз выше по сравнению с векторами диких типов [27].

Еще один подход — создание капсидов с повышенной сопротивляемостью к антителам путем комбинирования различных серотипов AAV. За счет фрагментации и регенерации геномных капсидов посредством ПЦР достигается генетическая диверсификация и формируется библиотека химерических капсидов. Этот метод применяется в стратегиях направленной эволюции, в которых последовательная диверсификация и отбор способствуют накоплению полезных мутаций [28].

Кроме того, с помощью криоэлектронной микроскопии в сочетании с моноклональными антителами создаются синтетические варианты AAV, способные избежать нейтрализации антителами из различных сывороток. Другая стратегия предполагает использование векторных препаратов с избытком пустых капсидов, которые

привлекают нейтрализующие антитела в качестве ловушек [29]. В некоторых исследованиях мутация в участке связывания рецептора AAV2 позволила создать пустые капсиды, связывающие антитела, но не проникающие в клетки-мишени. Однако применение этих пустых капсидов может повышать общий уровень вирусных антигенов и таким образом усиливать последующие иммунные реакции [30].

В клинических испытаниях генной терапии для лечения сетчатки часто использовалась временная иммуносупрессия с применением кортикостероидов. Это было основано на данных, полученных из исследований по лечению гемофилии А и В, в которых повышение активности печеночных ферментов в группе, получавшей высокие дозы AAV, успешно корректировалось за счет стероидных препаратов без ущерба для экспрессии трансгена [31]. Однако существует недостаток прямых экспериментальных доказательств эффективности этого подхода.

В одном из доклинических исследований изучалась эффективность преднизолона у макак-резус, которым вводили AAVrh74 внутримышечно. Профилактический прием преднизолона показал снижение числа Т-клеточных инфильтратов в мышцах, указывая на уменьшение клеточного иммунного ответа [32]. Комбинация метилпреднизолона с другими иммуносупрессивными средствами, такими как такролимус, анти timоцитарный иммуноглобулин, микофенолата мофетил и ритуксимаб (антитело к CD20, разрушающее В-клетки), снижала нейтрализующую активность антител у модели AAV5.NHP. Однако после прекращения приема иммунодепрессантов анти-AAV гуморальный ответ восстанавливался, и это препятствовало последующему переносу гена с использованием AAV5.GFP [33].

Исследования воздействия ритуксимаба на предсуществующие антитела к AAV у пациентов с ревматоидным артритом показали, что препарат может снижать уровни нейтрализующих антител [34]. Однако возможности применения результатов этих системных исследований для генной терапии глаз остаются неясными.

Иммуносупрессия часто оказывается недостаточной для устранения уже существующих антител к AAV, но ферментативное расщепление с помощью импидазы (IDEs), эндопептидазы, разрушающей IgG, может быть перспективным решением. Недавние исследования показали, что IDEs снижают уровень антител к AAV *in vivo*, обеспечивая эффективный перенос генов у мышей и приматов. Дополнительно, IDEs снижали уровень антител в образцах человеческой плазмы *in vitro*, что свидетельствует о потенциале данного подхода для преодоления гуморальной иммунорезистентности к AAV у пациентов, проходящих генную терапию [35].

Еще один подход фокусируется на способах, которыми клетки, инфицированные AAV, обрабатывают и представляют антигены. Антигены из капсида, отобра-

женные на молекулах МНС класса I, могут стимулировать реакцию CD8+ Т-клеток, что приводит к уничтожению инфицированных клеток-хозяев. Процесс загрузки антигена на МНС класса I осуществляется после распада капсидного антигена в протеасоме и его перемещения в эндоплазматический ретикулум. Ингибиторы протеасом способны остановить активность протеасом и тем самым уменьшить количество пептидов, представляемых на МНС класса I. Было предположено, что такие ингибиторы могут замедлить распад капсида AAV и, следовательно, улучшить трансдукцию.

Так, исследование, проведенное J. Finn и соавт., показало, что применение бортезомиба, ингибитора протеасом, одобренного FDA, может уменьшить презентацию капсидного антигена на гепатоцитах в лабораторных условиях. Исследователи продемонстрировали, что бортезомиб снижает презентацию антигена в капсидспецифичных репортерных линиях Т-клеток AAV и усиливает экспрессию трансгена при использовании AAV2 в моделях на мышах [36]. Тем не менее имеются доказательства того, что действие ингибиторов протеасом может варьировать в зависимости от серотипа AAV, а их возможные побочные эффекты, такие как нейротоксичность, могут ограничить их использование в клинических условиях [37, 38].

Несмотря на то что аденоассоциированный вирус используется в генной терапии сетчатки, привилегированный иммунный статус органа не делает терапию незаметной для иммунной системы. В результате может возникнуть специфический иммунный ответ, включая увеит, который иногда ассоциируется с генной терапией. Такая воспалительная реакция обычно поддается контролю с помощью стероидов, однако есть риск снижения долгосрочной эффективности лечения [39]. Помимо этого, могут вырабатываться нейтрализующие антитела, которые могут препятствовать трансдукции при последующих введениях вектора, например при лечении второго глаза [40].

Для снижения иммунных реакций и риска воспаления можно выбрать нетоксичную промоторную последовательность, контролировать количество вводимой ДНК и капсидов, а также использовать субретинальное введение для лучшей локализации вектора в сетчатке. Разработка менее иммуногенных капсидов с высокой специфичностью к клеткам-мишеням и противовоспалительные препараты, адаптированные для глазной терапии, также могут снизить риск нежелательных реакций [38].

Таким образом, рассмотренные стратегии показывают обнадеживающие результаты, касающиеся уменьшения иммунного ответа на AAV-опосредованную генную терапию сетчатки, улучшая ее эффективность и безопасность. Кроме того, продолжающиеся исследования и разработка новых методов доставки и компонентов вектора могут значительно повысить успех генной терапии и снизить риски, связанные с иммунными реакциями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генная терапия с использованием аденоассоциированных вирусов представляет собой перспективное направление в лечении офтальмологических заболеваний благодаря уникальным свойствам глаз, таким как анатомическая доступность и иммунная изоляция. Исследования демонстрируют многообещающие результаты в терапии наследственных и приобретенных заболеваний сетчатки, однако проблема иммунных реакций в ответ на векторные системы остается актуальной. Для повышения эффективности и безопасности терапии необходимы дальнейшие разработки менее иммуноген-

ных капсидов и совершенствование методов доставки генетического материала. Продолжение исследований в этой области может привести к значимым улучшениям в лечении глазных заболеваний за счет новых решений для пациентов и специалистов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Батырова З.А. — концепция и дизайн, сбор и обработка материала, редактирование, статистическая обработка данных, написание текста;
Муртазалиева А.Ш. — концепция и дизайн, сбор и обработка материала, редактирование, статистическая обработка данных, написание текста;
Рамазанова Д.М. — концепция и дизайн, сбор и обработка материала, редактирование, статистическая обработка данных, написание текста;
Батчаев А.С.-У. — концепция и дизайн, сбор и обработка материала, редактирование, статистическая обработка данных, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ramlogan-Steel CA, Murali A, Andrzejewski S, Dhungel B, Steel JC, Layton CJ. Gene therapy and the adeno-associated virus in the treatment of genetic and acquired ophthalmic diseases in humans: Trials, future directions and safety considerations. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 May;47(4):521–536. doi: 10.1111/ceo.13416.
- Егорова ТВ, Пискунов АА, Потеряев ДА. Генная терапия наследственных заболеваний на основе аденоассоциированных вирусных векторов: современные проблемы применения и пути их решения. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2024;24(2):123–139. doi: 10.30895/2221-996X-2024-24-2-123-139.
- Egorova TV, Piskunov AA, Poteriaev DA. Gene therapy of hereditary diseases based on adeno-associated viral vectors: current problems of application and ways to solve them. *Biological products. Prevention, diagnosis, and treatment*. 2024;24(2):123–139 (In Russ). doi: 10.30895/2221-996X-2024-24-2-123-139.
- Guo D, Sun Y, Wu J, Ding L, Jiang Y, Xue Y, Ma Y, Sun F. Photoreceptor-targeted extracellular vesicles-mediated delivery of Cul7 siRNA for retinal degeneration therapy. *Theranostics*. 2024 Aug 12;14(13):4916–4932. doi: 10.7150/thno.99484.
- McLaughlin T, Medina A, Perkins J, Yera M, Wang JJ, Zhang SX. Cellular stress signaling and the unfolded protein response in retinal degeneration: mechanisms and therapeutic implications. *Mol Neurodegener*. 2022 Mar 28;17(1):25. doi: 10.1186/s13024-022-00528-w.
- Matsevich C, Gopalakrishnan P, Chang N, Obolensky A, Beryozkin A, Salameh M, Kostic C, Sharon D, Arsenijevic Y, Banin E. Gene augmentation therapy attenuates retinal degeneration in a knockout mouse model of Fam161a retinitis pigmentosa. *Mol Ther*. 2023 Oct 4;31(10):2948–2961. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.08.011.
- Jadhav V, Vaishnav A, Fitzgerald K, Maier MA. RNA interference in the era of nucleic acid therapeutics. *Nat Biotechnol*. 2024 Mar;42(3):394–405. doi: 10.1038/s41587-023-02105-y.
- Duan D. Lethal immunotoxicity in high-dose systemic AAV therapy. *Mol Ther*. 2023 Nov 1;31(11):3123–3126. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.10.015. Epub 2023 Oct 10.
- Mendell JR, Connolly AM, Lehman KJ, Griffin D, Khan SZ, Dharia SD, Quintana-Gallardo L, Rodino-Klapac LR. Testing preexisting antibodies prior to AAV gene transfer therapy: rationale, lessons and future considerations. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2022 Feb 26;25:74–83. doi: 10.1016/j.omtm.2022.02.011.
- Li X, Wei X, Lin J, Ou L. A versatile toolkit for overcoming AAV immunity. *Front Immunol*. 2022 Sep 2;13:991832. doi: 10.3389/fimmu.2022.991832.
- Tabebordbar M, Lagerborg KA, Stanton A, King EM, Ye S, Tellez L, Krunnusz A, Tavakoli S, Widrick JJ, Messemmer KA, Troiano EC, Moghadaszadeh B, Peacker BL, Leacock KA, Horwitz N, Beggs AH, Wagers AJ, Sabeti PC. Directed evolution of a family of AAV capsid variants enabling potent muscle-directed gene delivery across species. *Cell*. 2021 Sep 16;184(19):4919–4938.e22. doi: 10.1016/j.cell.2021.08.028. Epub 2021 Sep 9.
- Chacón-Camacho ÓF, Astorga-Carballo A, Zenteno JC. Terapia génica para enfermedades hereditarias oftalmológicas: avances y perspectivas [Gene therapy for hereditary ophthalmological diseases: Advances and future perspectives]. *Gac Med Mex*. 2015 Jul-Aug;151(4):501–511. Spanish.
- Mével M, Pichard V, Bouzelha M, Alvarez-Dorta D, Lalys PA, Provost N, Allais M, Mendes A, Landagaray E, Ducloyer JB, Toubanc E, Galy A, Brument N, Lefevre GM, Gouin SG, Isiegas C, Le Meur G, Cronin T, Le Guiner C, Weber M, Moullier P, Ayuso E, Deniaud D, Adjali O. Mannose-coupled AAV2: A second-generation AAV vector for increased retinal gene therapy efficiency. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2024 Jan 17;32(1):101187. doi: 10.1016/j.omtm.2024.101187.
- Weinmann J, Weis S, Sippel J, Tulalamba W, Remes A, El Andari J, Herrmann AK, Pham QH, Borowski C, Hille S, Schönberger T, Frey N, Lenter M, VandenDriessche T, Müller OJ, Chuah MK, Lamla T, Grimm D. Identification of a myotropic AAV by massively parallel in vivo evaluation of barcoded capsid variants. *Nat Commun*. 2020 Oct 28;11(1):5432. doi: 10.1038/s41467-020-19230-w.
- Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, Robbie SJ, Barker SE, Ripamonti C, Georgiadis A, Mowat FM, Beattie SG, Gardner PJ, Feathers KL, Luong VA, Yzer S, Balagan K, Viswanathan A, de Ravel TJ, Casteels I, Holder GE, Tyler N, Fitzke FW, Welber ER, Nardini M, Moore AT, Thompson DA, Petersen-Jones SM, Michaelides M, van den Born LJ, Stockman A, Smith AJ, Rubin G, Ali RR. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2015 May 14;372(20):1887–1897. doi: 10.1056/NEJMoa1414221.
- Bainbridge JW, Mistry A, Schlachtenbrede FC, Smith A, Broderick C, De Alwis M, Georgiadis A, Taylor PM, Squires M, Sethi C, Charteris D, Thrasher AJ, Sargan D, Ali RR. Stable rAAV-mediated transduction of rod and cone photoreceptors in the canine retina. *Gene Therapy*. 2003 Aug;10(16):1336–1344. doi: 10.1038/sj.gt.3301990.
- Le Meur G, Weber M, Péréon Y, Mendes-Madeira A, Nivard D, Deschamps JY, Moullier P, Rolling F. Postsurgical assessment and long-term safety of recombinant adeno-associated virus-mediated gene transfer into the retinas of dogs and primates. *Arch Ophthalmol*. 2005 Apr;123(4):500–506. doi: 10.1001/archophth.123.4.500.
- Amado D, Mingozzi F, Hui D, Bennicelli JL, Wei Z, Chen Y, Bote E, Grant RL, Golden JA, Narfstrom K, Syed NA, Orlin SE, High KA, Maguire AM, Bennett J. Safety and efficacy of subretinal readministration of a viral vector in large animals to treat congenital blindness. *Sci Transl Med*. 2010 Mar 3;2(21):21ra16. doi: 10.1126/scitranslmed.3000659.
- Weber M, Rabinowitz J, Provost N, Conrath H, Folliot S, Briot D, Chérel Y, Chenuaud P, Samulski J, Moullier P, Rolling F. Recombinant adeno-associated virus serotype 4 mediates unique and exclusive long-term transduction of retinal pigmented epithelium in rat, dog, and nonhuman primate after subretinal delivery. *Mol Ther*. 2003 Jun;7(6):774–781. doi: 10.1016/s1525-0016(03)00098-4.
- Seitz IP, Michalakakis S, Wilhelm B, Reichel FF, Ochakovski GA, Zrenner E, Ueffing M, Biel M, Wissinger B, Bartz-Schmidt KU, Peters T, Fischer MD; RD-CURE Consortium. Superior Retinal Gene Transfer and Biodistribution Profile of Subretinal Versus Intravitreal Delivery of AAV8 in Nonhuman Primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Nov 1;58(13):5792–5801. doi: 10.1167/iovs.17-22473.
- Boyd RE, Boye SL, Conlon TJ, Erger KE, Sledge DG, Langohr IM, Hauswirth WW, Komáromy AM, Boye SE, Petersen-Jones SM, Bartoe JT. Reduced retinal transduction and enhanced transgene-directed immunogenicity with intravitreal delivery of rAAV following posterior vitrectomy in dogs. *Gene Ther*. 2016 Jun;23(6):548–556. doi: 10.1038/gt.2016.31.
- Reichel FF, Daultbekov DL, Klein R, Peters T, Ochakovski GA, Seitz IP, Wilhelm B, Ueffing M, Biel M, Wissinger B, Michalakakis S, Bartz-Schmidt KU, Fischer MD; RD-CURE Consortium. AAV8 Can Induce Innate and Adaptive Immune Response in the Primate Eye. *Mol Ther*. 2017 Dec 6;25(12):2648–2660. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.08.018.
- Ye GJ, Komáromy AM, Zeiss C, Calcedo R, Harman CD, Koehl KL, Stewart GA, Iwabe S, Chiodo VA, Hauswirth WW, Aguirre GD, Chulay JD. Safety and Efficacy of AAV5 Vectors Expressing Human or Canine CNGB3 in CNGB3-Mutant Dogs. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2017 Dec;28(4):197–207. doi: 10.1089/humc.2017.125.
- Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, Robbie S, Henderson R, Balagan K, Viswanathan A, Holder GE, Stockman A, Tyler N, Petersen-Jones S, Bhattacharya SS, Thrasher AJ, Fitzke FW, Carter BJ, Rubin GS, Moore AT, Ali RR. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008 May 22;358(21):2231–2239. doi: 10.1056/NEJMoa0802268.
- Gray SJ, Foti SB, Schwartz JW, Bachaboina L, Taylor-Blake B, Coleman J, Ehlers MD, Zylka MJ, McCown TJ, Samulski RJ. Optimizing promoters for recombinant adeno-associated virus-mediated gene expression in the peripheral and central nervous system using self-complementary vectors. *Hum Gene Ther*. 2011 Sep;22(9):1143–1153. doi: 10.1089/hum.2010.245.
- Miraldi Utz V, Coussa RG, Antaki F, Traboulsi EI. Gene therapy for RPE65-related retinal disease. *Ophthalmic Genet*. 2018; 39: 671–677. DOI: 10.1080/13816810.2018.1533027.
- Bouquet C, Vignal Clermont C, Galy A, Fitoussi S, Blouin L, Munk MR, Valero S, Meunier S, Katz B, Sahel JA, Thomasson N. Immune Response and Intraocular Inflammation in Patients With Leber Hereditary Optic Neuropathy Treated With Intravitreal Injection of Recombinant Adeno-Associated Virus 2 Carrying the ND4 Gene: A Secondary Analysis of a Phase 1/2 Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019 Apr 1;137(4):399–406. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.6902.
- Mareshri N, Koerber JT, Kaspar BK, Schaffer DV. Directed evolution of adeno-associated virus yields enhanced gene delivery vectors. *Nat Biotechnol*. 2006 Feb;24(2):198–204. doi: 10.1038/nbt1182.

Z.A. Batyrova, A.S. Murtazaliev, D.M. Ramazanova, A.S.-U. Batchaev

Contact information: Batyrova Zalikh A. aspirant02@bk.ru

The Use of AAV Vector-based Gene Therapy in the Treatment of Ophthalmic Diseases...

28. Liu YF, Huang S, Ng TK, Liang JJ, Xu Y, Chen SL, Xu C, Zhang M, Pang CP, Cen LP. Longitudinal evaluation of immediate inflammatory responses after intravitreal AAV2 injection in rats by optical coherence tomography. *Exp Eye Res.* 2020 Apr;193:107955. doi: 10.1016/j.exer.2020.107955.
29. Tse LV, Klinc KA, Madigan VJ, Castellanos Rivera RM, Wells LF, Havlik LP, Smith JK, Agbandje-McKenna M, Asokan A. Structure-guided evolution of antigenically distinct adeno-associated virus variants for immune evasion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017 Jun 13;114(24):E4812–E4821. doi: 10.1073/pnas.1704766114. Epub 2017 May 30.
30. Vandenberghe LH, Wang L, Somanathan S, Zhi Y, Figueredo J, Calcedo R, Sanmiguel J, Desai RA, Chen CS, Johnston J, Grant RL, Gao G, Wilson JM. Heparin binding directs activation of T cells against adeno-associated virus serotype 2 capsid. *Nat Med.* 2006 Aug;12(8):967–971. doi: 10.1038/nm1445.
31. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, Rosales C, McIntosh J, Linch DC, Chowdhary P, Riddell A, Pie AJ, Harrington C, O'Beirne J, Smith K, Pasi J, Glader B, Rustagi P, Ng CY, Kay MA, Zhou J, Spence Y, Morton CL, Allay J, Coleman J, Sleep S, Cunningham JM, Srivastava D, Basner-Tschakarjan E, Mingozzi F, High KA, Gray JT, Reiss UM, Nienhuis AW, Davidoff AM. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2011 Dec 22;365(25):2357–2365. doi: 10.1056/NEJMoa1108046.
32. Cramer ML, Shao G, Rodino-Klapac LR, Chicoine LG, Martin PT. Induction of T-cell infiltration and programmed death ligand 2 expression by adeno-associated virus in rhesus macaque skeletal muscle and modulation by prednisone. *Hum. Gene Ther.* 2017;28:493–509. DOI: 10.1089/hum.2016.113.
33. Unzu C, Hervé as-Stubbs S, Sampedro A, Mauleón I, Mancheño U, Alfaro C, Serano-Mendioroz I, de Salamanca RE, Benito A, Fontanellas A. Transient and intensive pharmacological immunosuppression fails to improve AAV-based liver gene transfer in non-human primates. *J. Transl. Med.* 2012;10:122. DOI: 10.1186/1479-5876-10-122.
34. Mingozzi F, Anguela XM, Pavani G, Chen Y, Davidson RJ, Hui DJ, Yazicioglu M, Elkouby L, Hinderer CJ, Faella A, Howard C, Tai A, Podsakoff GM, Zhou S, Basner-Tschakarjan E, Wright JF, High KA. Overcoming preexisting humoral immunity to AAV using capsid decoys. *Sci Transl Med.* 2013 Jul 17;5(194):194ra92. doi: 10.1126/scitranslmed.3005795.
35. Leborgne C, Barbon E, Alexander JM, Hanby H, Delignat S, Cohen DM, Collaud F, Muraleetharan S, Lupo D, Silverberg J, Huang K, van Wittengerghe L, Marolleau B, Miranda A, Fabiano A, Davenport V, Beck H, Anguela XM, Ronzitti G, Armour SM, Lacroix-Desmazes S, Mingozzi F. IgG-cleaving endopeptidase enables in vivo gene therapy in the presence of anti-AAV neutralizing antibodies. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1096–1101. doi: 10.1038/s41591-020-0911-7.
36. Finn JD, Hui D, Downey HD, Dunn D, Pien GC, Mingozzi F, Zhou S, High KA. Proteasome inhibitors decrease AAV2 capsid derived peptide epitope presentation on MHC class I following transduction. *Mol Ther.* 2010 Jan;18(1):135–142. doi: 10.1038/mt.2009.257.
37. Al'e A, Bruna J, Navarro X, Udina E. Neurotoxicity induced by antineoplastic proteasome inhibitors. *Neurotoxicology.* 2014;43:28–35. DOI: 10.1016/j.neuro.2014.02.001.
38. Al'e A, Bruna J, Herrando M, Navarro X, Udina E. Toxic effects of bortezomib on primary sensory neurons and schwann cells of adult mice. *Neurotox. Res.* 2015;27:430–440. DOI: 10.1007/s12640-014-9514-8.
39. Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Schwartz SB, Heon E, Hauswirth WW. Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness. *N Engl J Med.* 2015 May 14;372(20):1920–1926. doi: 10.1056/NEJMoa1412965.
40. Li H, Lasaro MO, Jia B, Lin SW, Haut LH, High KA, Ertl HC. Capsid-specific T-cell responses to natural infections with adeno-associated viruses in humans differ from those of nonhuman primates. *Mol Ther.* 2011 Nov;19(11):2021–2030. doi: 10.1038/mt.2011.81.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Батырова Залиха Расуловна
студентка 6-го курса лечебного факультета
<https://orcid.org/0009-0002-8666-2525>

Муртазалиева Аминат Шамиловна
студентка 6-го курса лечебного факультета
<https://orcid.org/0009-0001-4704-0777>

Рамазанова Джамиля Мавлудиновна
студентка 6-го курса лечебного факультета
<https://orcid.org/0009-0003-9909-2987>

Батчаев Аслан Сеит-Умарович
кандидат медицинских наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой «Педиатрия»
<https://orcid.org/0009-0005-3150-9664>

ABOUT THE AUTHORS

Zalikhra Rasulovna B.
6th year student
<https://orcid.org/0009-0002-8666-2525>

Murtazaliev A. Aminat S.
6th year student
<https://orcid.org/0009-0001-4704-0777>

Ramazanov J. Jamila M.
6th year student
<https://orcid.org/0009-0003-9909-2987>

Batchaev Aslan S.-U.
PhD, Associate Professor, acting head of the Department of Pediatrics
<https://orcid.org/0009-0005-3150-9664>