

Хороидеремия с мутацией в гене *CHM*. Клинические случаи с обзором литературы

И.В. Зольникова¹В.В. Надышев³Р.А. Зинченко^{3,4}И.В. Егорова¹С.В. Милаш¹, А.Б. Черняк², Д.В. Левина¹, Е.А. Еремеева¹, С.Ю. Рогова¹

¹ ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(1):124–130

Цель: описать клинические случаи хороидеремии с мутацией в гене *CHM* в одной семье и представить обзор литературы по современному состоянию вопроса. **Методы.** В статье описаны два клинических случая хороидеремии с мутацией в гене *CHM*: пациента 33 лет и сибса его матери 39 лет с жалобами на нарушение зрения в темноте. Помимо стандартного офтальмологического обследования и фоторегистрации глазного дна пациентам проводили кинетическую периметрию, спектральную ОНТ и электрофизиологические исследования. Для верификации диагноза и выявления патогенной нуклеотидной последовательности заинтересованного гена проведено молекулярно-генетическое исследование с предварительным сбором семейного анамнеза. **Результаты.** У пробанда Н. 33 лет — далеко зашедшая стадия, острота зрения с коррекцией — ОУ 0,9 н/к, выявлено сужение полей зрения до 10 градусов на обоих глазах. Высокая острота зрения и субнормальная МЭРГ коррелировали с относительно сохранной структурой сетчатки на ОНТ в фовеа. При обследовании второго пробанда Н. (39 лет), являющегося сибсом матери пациента Н., выявлена терминальная стадия хороидеремии: максимальная ганцфельд ЭРГ и высокочастотная ритмическая ЭРГ на 30 Гц были нерегистрируемыми; острота зрения с коррекцией — OD = 0,1 н/к, Vis OS = 0,1 н/к, поля зрения сужены до 5 градусов на обоих глазах. Низкая острота зрения и нерегистрируемая МЭРГ коррелировала с данными ОНТ, при которых наблюдались дефекты наружной сетчатки в фовеа и кистозный макулярный отек. У обоих пациентов выявлен описанный ранее патогенный вариант нуклеотидной последовательности в 6-м экзоне гена *CHM* (chrX:85213886 G>A), приводящий к образованию нонсенс-мутации (p.Arg267*, NM_000390.2) в гемизиготном состоянии. **Заключение.** Этиопатогенетический подход в диагностике хороидеремии позволяет проводить корректную профилактику и разрабатывать новые методы лечения, направленные на этиологический фактор.

Ключевые слова: хороидеремия, *CHM*, электроретинография, ОНТ

Для цитирования: Зольникова И.В., Милаш С.В., Надышев В.В., Черняк А.Б., Левина Д.В., Зинченко Р.А., Егорова И.В., Еремеева Е.А., Рогова С.Ю. Хороидеремия с мутацией в гене *CHM*. Клинические случаи с обзором литературы. *Офтальмология*. 2019;16(1):124–130. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-124-130>

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

Конфликт интересов отсутствует



Choroideremia with Mutation in CHM Gene. Clinical Cases with Literature Review

I.V. Zolnikova¹, S.V. Milash¹, V.V. Hadyshv³, A.V. Chernyak², D.V. Levina¹, R.A. Zinchenko^{3,4},
I.V. Egorova¹, E.A. Ereemeeva¹, S.Y. Rogova¹

¹ Helmholtz Moscow research institute of eye diseases
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russia

³ Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russia

⁴ Moscow Regional research and clinical Institute
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2019;16(1):124–130

The purpose: to describe clinical cases of choroideremia with mutation in *CHM* gene with molecular genetic verification of the diagnosis. **Methods.** Two relatives: a patient aged 33 and his mother's sibs aged 39 with a rare hereditary retinal disease — choroideremia were examined. Patients' full ophthalmic examination including autorefractometry, visual acuity testing with full correction, tonometry, biomicroscopy, fundus examination and photo as well as kinetic perimetry were performed. Electrophysiological examination included maximal electroretinogram (ERG), ERG to 30 Hz flicker and macular ERG (MERG) that were registered with electroretinograph MBN (Russia). Family anamnesis was studied. Genetic examination was performed for the verification of the diagnosis and pathologic gene molecular. **Results.** In 33-year-old patient advanced stage was diagnosed: best corrected visual acuity (BCVA) was OU 0,9, visual field was constricted to 10 degrees in both eyes. High BCVA and subnormal MERG correlated with comparatively preserved foveal structure on OCT. There was the terminal stage of choroideremia: In 39 years old his mother's sibs BCVA was 0,1 OU, constricted to 5 degrees in both eyes. Maximal ERG and ERG to 30 Hz flicker were nonrecordable. Low BCVA and nonrecordable MERG correlated with defected retinal layers and cystoids macular edema on OCT. In both patients we revealed previously described pathogenic variant of nucleotide sequence in 6 exon of *CHM* gene (chrX:85213886 G>A), causing nonsense-mutation (p.Arg267*, NM_000390.2) in hemizygous state. **Conclusion.** Etiopathogenetic approach in choroideremia diagnostics allows providing correct diagnosis, prevention and developing of new treatment methods considering etiological factor.

Keywords: choroideremia, CHM, electroretinography, OCT

For citation: Zolnikova I.V., Milash S.V., Hadyshv V.V., Chernyak A.V., Levina D.V., Zinchenko R.A., Egorova I.V., Ereemeeva E.A., Rogova S.Y. Choroideremia with Mutation in CHM Gene. Clinical Cases with Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1):124–130. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-124-130>

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

There is no conflict of interests

Хороидеремия (CHM, OMIM303100) представляет собой редкое (1:50 000 мужчин) наследственное двустороннее заболевание, при котором происходит первичное поражение хориокапиллярного слоя сосудистой оболочки с последующей прогрессирующей атрофией пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и фоторецепторов [1–6]. Поскольку хороидеремия характеризуется сцепленным с X-хромосомой рецессивным типом наследования, клиническая картина заболевания развивается в основном только у мужчин; у женщин — носительниц патологического гена, как правило, не наблюдается снижения зрения, а изменения на глазном дне обычно слабо выражены или отсутствуют.

Хороидеремия была впервые описана австрийским офтальмологом Людвигом Маутнером в 1872 году. По-видимому, в результате схожести глазного дна с пустыней Маутнер назвал увиденную картину «Chorioideremie», что является комбинацией слова chorioid и суффикса *eremia* означающего бесплодную землю или пустыню. Таким образом, название болезни означает «область бес-

плодной сосудистой оболочки» [5], следовательно, название хороидеремия имеет непосредственное отношение к офтальмоскопической картине, которая выглядит легко узнаваемой на поздних стадиях благодаря характерному бледно-желтому цвету глазного дна, представляющего собой подлежащую склеру.

Начало заболевания, как правило, приходится на подростковый возраст и проявляется прежде всего жалобами на нарушение зрения в темноте. Постепенная потеря периферического зрения приводит к сужению поля зрения, что выявляется при периметрии. Заболевание прогрессирует: постепенно потеря периферического зрения может приводить к слепоте в среднем возрасте [5]. Пациенты мужского пола обычно сохраняют высокую остроту зрения, пока дегенерация не затрагивает фовеа [6]. В финальной стадии хороидеремии может возникнуть кистозный макулярный отек, что приводит к еще большему снижению остроты зрения.

Причиной хороидеремии являются мутации в гене *CHM*, который кодирует Rab escort protein 1 (REP1). Ген

СНМ (OMIM 300390) расположен на X-хромосоме в регионе Xq21.2, содержит 15 экзонов и кодирует REP1 субъединицу 2-субъединицы RAB-геранилгеранилтрансферазы, которая присоединяет 20-углеродные изопреноидные группы к остаткам цистеина в белках Rab, семействе ГТФ-связывающих белков, регулирующих везикулярный трафик [7, 8]. Продукт гена *REP1* вовлечен в модификацию липидов Rab GTPазами, членами Ras суперсемейства мономерических G белков [9, 10]. Мутации в *REP1*, конкретнее в Rab27a, Rab6a, Rab38, приводят к пренилированию и дефициту белков транмиттеров, что обуславливает прогрессирующую дегенерацию хориокапилляров, ПЭС и фоторецепторов [11, 12]. В экстраокулярных тканях REP2 компенсирует отсутствие REP1, и поэтому болезнь ограничена сетчаткой [12–16].

Мы провели углубленное исследование двух клинических случаев хороидеремии с мутацией в гене *СНМ* в одной семье.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

В «ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России обратился пациент Н., 1985 г.р., с жалобами на нарушение зрения в темноте. Пациенту было проведено комплексное офтальмологическое обследование, включавшее авторефрактометрию, определение остроты зрения с коррекцией, тонометрию, биомикроскопию, осмотр глазного дна, кинетическую периметрию, спектральную оптическую когерентную томографию (ОКТ) и электрофизиологические исследования.

Кроме офтальмологического обследования, было проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования и генеалогическое исследование.

Острота зрения с коррекцией составила: OD = 0,1 со sph -5,0 cyl -1,0 ax 25 = 0,9 н/к, Vis OS = 0,15 со sph -4,5 cyl -0,75 ax 5 = 0,9 н/к. По данным кинетической периметрии выявлено сужение полей зрения до 10 градусов на обоих глазах.

Фоторегистрацию глазного дна проводили с использованием фундус-камеры AFC-210/230 (Nidek, Япония). Снимки глазного дна пациента Н. представлены на рис. 1. Высокая острота зрения у пациента коррелировала с состоянием фовеа по данным спектральной ОКТ, полученным с помощью прибора Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Германия), на которой сохранялась трехслойная структура: мембрана Бруха — ПЭС — наружная пограничная мембрана. Линия сочлене-

ния наружных и внутренних сегментов фоторецепторов отсутствовала на периферии скана, но сохранялась в пределах фовеа (рис. 2а, б).

Электрофизиологические исследования включали регистрацию максимальной ЭРГ, высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц и макулярной ЭРГ на красный стимул. Исследования проводились с использованием электроретинографа фирмы МБН (Россия). Максимальная ганцфельд ЭРГ была нерегистрируемой, что свидетельствовало об отсутствии функции периферической сетчатки. Высокочастотная ритмическая ЭРГ на 30 Гц также не регистрировалась, что отражало отсутствие функции колбочковой системы сетчатки. Макулярная ЭРГ на красный стимул была отмечена как субнормальная, что характерно для сниженной функции наружных и средних слоев макулярной области сетчатки. Амплитуда а-волны была снижена и составляла 0,8 мкВ (OD) и 0,6 мкВ (OS) при норме $3,6 \pm 1,1$ мкВ, латентность α-волны МЭРГ — удлинена и составила 34 мс на правом глазу и 33 мс на левом (норма $24,8 \pm 2,1$ мс). Зарегистрировано снижение амплитуды β-волны МЭРГ более чем в 2 раза (OD = 3,5 мкВ, OS = 4 мкВ при норме $16,7 \pm 4,0$ мкВ). Латентность β-волны МЭРГ хотя и оставалась в пределах нормы, но имела тенденцию к удлинению (OD = 58,3 мс, OS = 59 мс при норме $54,8 \pm 4,1$ мс).

На основании характерных изменений глазного дна и параклинических данных пациенту был поставлен клинический диагноз хороидеремии, далеко зашедшая стадия.

Родословная семьи пациента представлена на рис. 3.

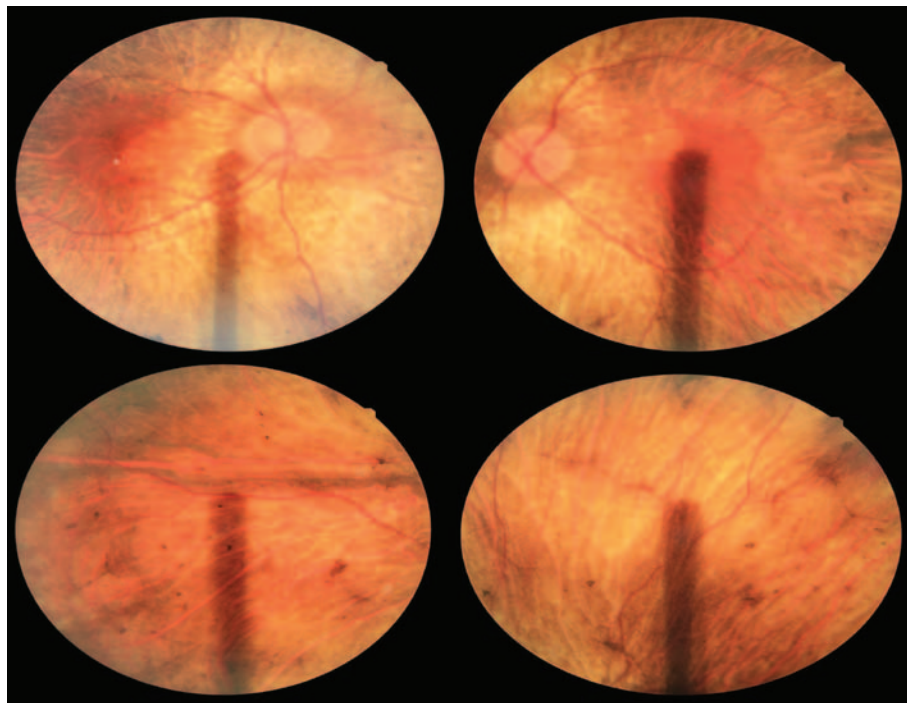


Рис. 1. Глазное дно пациента Н. с хороидеремией

Fig. 1. Ocular fundus patient H. with choroideremia

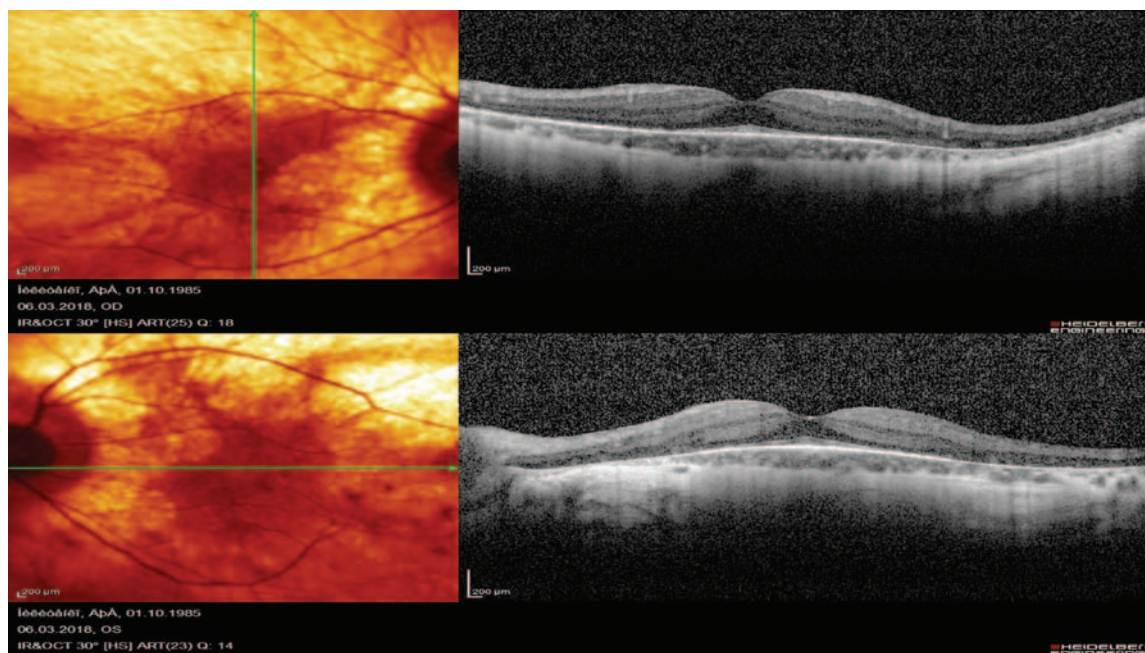


Рис. 2. Спектральная ОКТ макулярной области у пациента Н. с хороидеремией

Fig. 2. Spectral OCT macular area of the patient N. with choroideremia

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Выполнено комплексное обследование, аналогичное первому клиническому случаю, сибса матери пробанда Н. Пациент К., 1979 г.р. При осмотре острота зрения с максимальной коррекцией составила OD sph -9,25 = 0,1 н/к, OS sph -9,75 = 0,1 н/к. По данным кинетической периметрии выявлено сужение полей зрения до 5 градусов на обоих глазах.

Глазное дно пациента К. — картина терминальной стадии хороидеремии. ДЗН насыщенно-розового цвета с четкими границами на фоне глазного дна желтого цвета с коричневыми очагами на периферии. Ретинальные сосуды сужены, ход в норме. Фовеальный и фовеолярный рефлексы отсутствуют.

По данным спектральной ОКТ выявлялось нарушение трехслойной структуры наружных слоев сетчатки на всем протяжении скана, включая субфовеальную зону. Помимо отсутствия линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов как важного структурного маркера дегенеративных изменений сетчатки в фовеа, наблюдался кистозный макулярный отек в средних и внутренних слоях сетчатки (рис. 4).

Максимальная ганцфельд ЭРГ была нерегистрируемой, что свидетельствовало об отсутствии функции периферической сетчатки. Высокочастотная ритмиче-

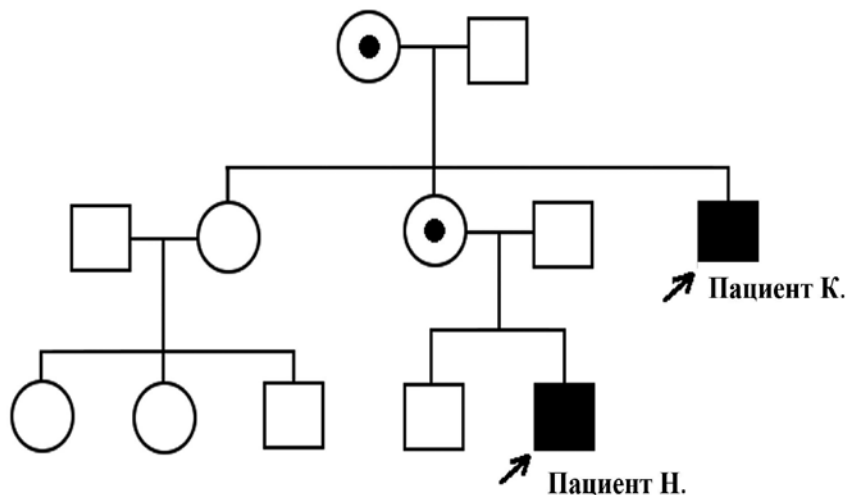


Рис. 3. Родословная семьи с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в 6-м экзоне гена *CHM* (chX rs85213886 G>A), приводящим к образованию нонсенс-мутации p.Arg267*, NM_000390.2) в гемизиготном состоянии

Fig. 3. Genealogical family tree with a pathogenic variant of the nucleotide sequence in the 6 exon of the *CHM* gene (chX rs85213886 G>A), leading to the formation of the nonsense mutation p.Arg267*, NM_000390.2) in the hemizygous state

ская ЭРГ на 30 Гц была нерегистрируемой, что отражало отсутствие функции колбочковой системы сетчатки. Компоненты макулярной ЭРГ на красный стимул не выделялись из шума, что указывает на грубые нарушения функции макулярной области сетчатки и, вероятно, отражает, помимо дегенеративных изменений, и нарушение функции вследствие кистозного макулярного отека.

На основании характерных изменений глазного дна и параклинических данных пациенту был поставлен диагноз хороидеремии в терминальной стадии.

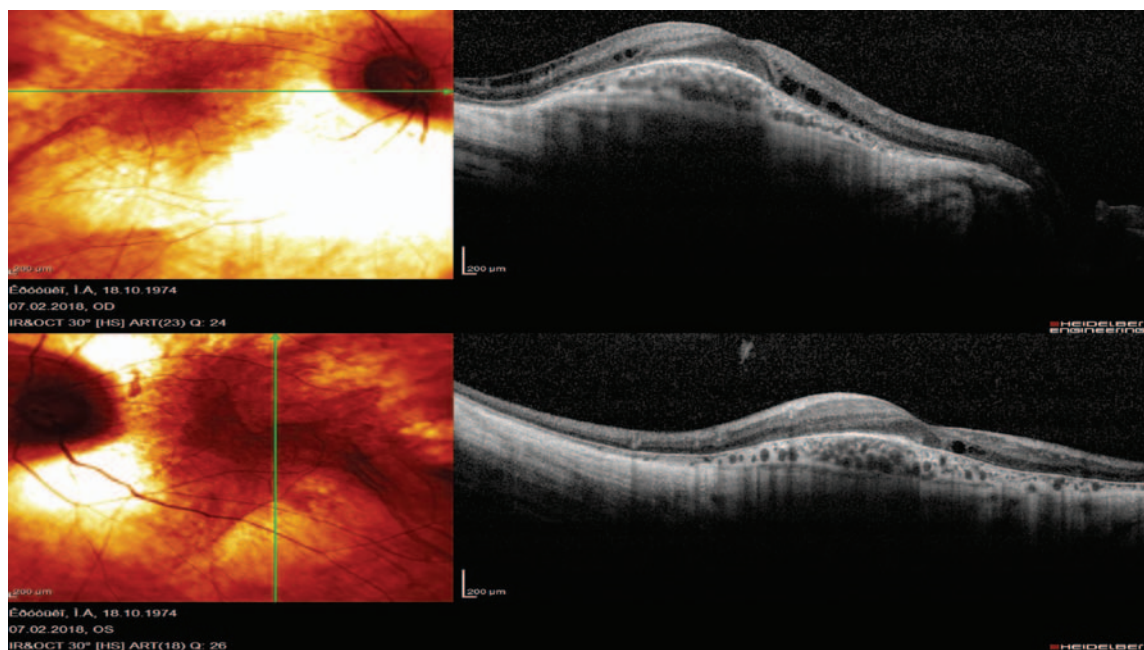


Рис. 4. Спектральная ОКТ пациента Н. — терминальная стадия хороидеремии с кистозным манулярным отеком

Fig. 4. Spectral OCT of patient H. at the terminal stage of choroideremia with cystoid macular edema

Для установления этиологического фактора заболевания оба пациента обследованы врачом-генетиком в ФГБНУ «МГНЦ». Для молекулярно-генетического исследования выполнен забор венозной крови, получены информированные согласия в соответствии с действующими кодексами РФ. Исследование проведено методом секвенирования кодирующих последовательностей по Сэнгеру. У обоих пациентов выявлен описанный ранее патогенный вариант нуклеотидной последовательности в 6 экзоне гена *CHM* (chrX:85213886 G>A), приводящий к образованию нонсенс-мутации (p.Arg267*, NM_000390.2) в гемизиготном состоянии. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и gnomAD (The Genome Aggregation Database). Мутации в гене *CHM* в гемизиготном состоянии описаны у пациентов с хороидеремией (OMIM:303100). Данный вариант нуклеотидной последовательности следует расценивать как патогенный, являющийся причиной заболевания.

Таким образом, в обоих случаях поставлен клинко-генетический диагноз хороидеремии.

Полученные результаты клинического, параклинического и молекулярно-генетического обследования пациентов с хороидеремией показывают, что у членов одной семьи с одной и той же мутацией могут быть разные клинические проявления. В частности, возраст на момент обследования определяет различия относительно остроты зрения, полей зрения, биоэлектрической активности макулярной области, изменений в фовеа по данным ОКТ, а также стадии заболевания, так как у старшего родственника выявлены более тяжелые изменения.

Характерные изменения глазного дна в сочетании с нарушением зрения в темноте, концентрическими дефектами поля зрения и изменением ЭРГ, представляющим собой прогрессирующее снижение палочковых компонентов вплоть до их отсутствия, позволяют поставить диагноз хороидеремии. Дифференциальную диагностику хороидеремии проводят с пигментным ретинитом (ПР), сцепленным с X-хромосомой ПР (XLPR), синдромом Ашера 1-го типа, синдромом Kearn-Sayer (KSS) и атрофией гирате.

Клинические проявления и ранние изменения глазного дна при хороидеремии схожи с таковыми при XLPR, что также проявляется никталопией и сужением полей зрения. XLPR отличается от хороидеремии электроретинографическими данными и типичным паттерном миграции ретинального пигмента. Носители хороидеремии имеют типичную пятнистую картину глазного дна, тогда как XLPR характеризуется наличием «костных телец» на периферии сетчатки.

Дифференциальный диагноз может проводиться между синдромом Ашера 1-го типа, манифестирующим врожденным двухсторонним снижением слуха, появляющемся в пубертате ПР и хороидеремией, ассоциированной с малыми делециями. Несмотря на клиническое сходство, синдром Ашера не ассоциирован с мозаичной картиной глазного дна у женщин — носителей хороидеремии.

KSS вызван делецией митохондриальной ДНК и представляет собой триаду: пигментную ретинопатию, прогрессирующую наружную офтальмоплегия и возникновение до 20 лет. Картина глазного дна при KSS напоминает глазное дно на терминальной стадии хороидеремии, которая регистрируется позже и характеризуется выраженной дегенерацией хороиоидеи, ПЭС и сетчатки.

Наконец, атрофия гирате — аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене орнитин аминотрансферазы и ассоциированное с повышенной концентрацией орнитина в плазме крови. Офтальмо-скопическую картину при атрофии гирате, возможно, наиболее часто путают с таковой при хороидеремии. Тестирование на уровень орнитина в сыворотке крови позволяет дифференцировать эти два заболевания.

В последнее время стало доступным генетическое тестирование на мутации в гене *CHM*. При сцепленном с X-хромосомой типе наследования матери-носители передают вызывающие заболевания мутации у 50 % детей. Больные мужчины передают мутацию только своим детям женского пола, которые являются облигатными носителями. Во всех случаях обнаружения мутации пациенты должны получать консультацию по планированию семьи и возможностям пренатальной диагностики. Пренатальная диагностика базируется на анализе ДНК фетальных клеток, полученных посредством аспирации ворсин хориона (на 11–13-й неделе беременности) или амниоцентеза (на 16–18-й неделе беременности).

В данный момент возможности лечения хороидеремии ограничены. Пациентам назначают периодические осмотры у офтальмолога. Тем, кто нуждается в коррекции слабости зрения, своевременно оказывают помощь для обеспечения максимально высокого качества жизни. В качестве дополнительного лечения предложен пероральный прием лютеина и диета, богатая фруктами и зелеными овощами.

Активно разрабатываются методы генной инженерии, такие как модели индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для исследования патогенеза хороидеремии и разработки потенциального лечения [17].

Задачей генной терапии является восстановление функции *REP1* гена и спасение живых клеток сетчатки, лежащих над зонами атрофии ПЭС. Для использования генной заместительной терапии генетический материал

(ДНК/РНК) нуждается в системе доставки — векторе. В клинических испытаниях для переноса гена в клетки обычно используется модифицированный вирус. Для генной терапии хороидеремии, в частности, был предложен аденоассоциированный вирус [18–22]. Проводится целый ряд клинических исследований, включающих генную терапию с использованием аденоассоциированного вирусного вектора (www.clinicaltrials.gov). Некоторые из них (NCT02553135, NCT01461213) уже завершены. Другие исследования — GEMINI (NCT03507686), STAR (NCT03496012), THOR (NCT02671539), REGENERATE (NCT02407678) и прочие (NCT02077361, NCT02341807) продолжаются. Необходимо подчеркнуть, что из-за прогрессирующей природы хороидеремии более раннее вмешательство приводит к лучшим результатам, поскольку имеет место меньшее повреждение сетчатки и хороидеи.

Точная верификация генетического варианта патологии позволяет проводить корректные лечебно-профилактические мероприятия, в том числе пренатальную диагностику. В 2017 году L. Yang и соавт. разработали систему праймеров amplification refractory mutation system (ARMS) для быстрой и точной пренатальной диагностики хороидеремии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хороидеремия обладает уникальным клиническим фенотипом. Этиопатогенетический подход в диагностике заболевания позволяет проводить корректную профилактику и разрабатывать новые методы лечения, направленные на этиологический фактор.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Зинченко Р.А., Зольникова И.В. — концепция и дизайн исследования; Зольникова И.В., Милаш С.В., Кадышев В.В., Еремеева Е.А., Егорова И.В., Рогова С.Ю. — сбор и обработка материала; Зольникова И.В., Милаш С.В., Черняк А.Б., Левина Д.В. — написание текста; Зинченко Р.А., Зольникова И.В., Милаш С.В., Кадышев В.В. — редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шербатова О.И., Зуева М.В. Наследственные заболевания хориоидеи. В кн.: Шамшинова А.М., ред. *Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва*. М.: Медицина; 2001. С. 447–455. [Shcherbatova O.I., Zueva M.V. Hereditary diseases of the choroid. In: Shamshinova A.M., ed. *Hereditary and congenital retinal diseases*. Moscow: Meditsina; 2001. P. 447–455 (In Russ.).]
2. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. Молекулярные основы наследственных дегенераций сетчатки. *Медицинская генетика*. 2004;4:160–169. [Shamshinova A.M., Zolnikova I.V. Molecular basis of hereditary retinal diseases. *Medical genetics = Meditsinskaya genetika*. 2004;4:160–169 (In Russ.).]
3. McCulloch C., McCulloch R.J. A hereditary and clinical study of choroideremia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1948;52:160–190.
4. Bonilha V., Trzupek K., Li Y. Choroideremia: Analysis of the retina from a female symptomatic carrier. *Ophthalmic Genet*. 2008;29:99–110. DOI: 10.1080/13816810802206499
5. MacDonald I.M., Russell L., Chan C.C. Choroideremia: New findings from ocular pathology and review of recent literature. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:401–407. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.02.008
6. Krill A.E., Archer D. Classification of the choroidal atrophies. *Am J Ophthalmol*. 1971;72:562–585. DOI: 10.1016/0002-9394(71)90854-3
7. Jacobson S.G., Cideciyan A.V., Sumaroka A., et al. Remodeling of the human retina in choroideremia: Rab escort protein 1 (REP-1) mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4113–4120. DOI: 10.1167/iovs.06-0424
8. Seabra M.C., Brown M.S., Goldstein J.L. Retinal degeneration in choroideremia: deficiency of Rab geranylgeranyl transferase. *Science*. 1993;259:377–381. DOI: 10.1126/science.8380507
9. Seabra M.C., Brown M.S., Slaughter C.A., Sudhof T.C., Goldstein J.L. Purification of component A of Rab geranylgeranyl transferase: possible identity with the choroideremia gene product. *Cell*. 1992;70:1049–1057. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90253-9
10. Rak A., Structure of the Rab7: REP-1 complex: insights into the mechanism of Rab prenylation and choroideremia disease. *Cell*. 2004;117(6):749–760. DOI: 10.1016/j.cell.2004.05.017
11. Bolasco G., Tracey-White D.C., Tolmachova T. Loss of Rab27 function results in abnormal lung epithelium structure in mice. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;300(3):466–476. DOI: 10.1152/ajpcell.00446.2010
12. Köhnke M., Delon C., Hastie M.L., et al. Rab GTPase prenylation hierarchy and its potential role in choroideremia disease. *PLoS One*. 2013;8(12):e81758. DOI: 10.1371/journal.pone.0081758
13. Larijani B., Hume A.N., Tarafder A.K., Seabra M.C. Multiple factors contribute to inefficient prenylation of Rab27a in Rab prenylation diseases. *J Biol Chem*. 2003;278(47):46798–804. DOI: 10.1074/jbc.M307799200
14. Tolmachova T., Anders R., Abrink M., Bugeon L., Dallman M.J., Futter C.E., Ramalho J.S., Tonagel F., Tanimoto N., Seeliger M.W. Independent degeneration of photoreceptors and retinal pigment epithelium in conditional knockout mouse models of choroideremia. *J Clin Invest*. 2006;116:386–394. DOI: 10.1172/JCI26617
15. Tolmachova T., Wavre-Shapton S.T., Barnard A.R., MacLaren R.E., Futter C.E., Seabra M.C. Retinal pigment epithelium defects accelerate photoreceptor degeneration in cell type-specific knockout mouse models of choroideremia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:4913–4920. DOI: 10.1167/iovs.09-4892

16. Imani S., Ijaz I., Shasaltaneh M.D., Fu S., Cheng J., Fu J. Molecular genetics characterization and homology modeling of the CHM gene mutation: A study on its association with choroideremia. *Mutat Res.* 2018;775:39–50. DOI: 10.1016/j.mrrev.2018.02.001
17. Duong T.T., Vasireddy V., Ramachandran P., Herrera P.S., Leo L., Merkel C., Bennett J., Mills J.A. Use of induced pluripotent stem cell models to probe the pathogenesis of Choroideremia and to develop a potential treatment. *Stem Cell Res.* 2018;27:140–150. DOI: 10.1016/j.scr.2018.01.009
18. MacLaren R.E. An analysis of retinal gene therapy clinical trials. *Curr Opin Mol Ther.* 2009;11(5):540–546.
19. MacLaren R., Groppe M., Barnard A.R., et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet.* 2014;383(9923):1129–1137. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62117-0
20. Groppe M., MacLaren R.E. Gene Therapy for Choroideremia Using an Adeno-Associated Viral (AAV) Vector. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 5(3): a017293. DOI: 10.1101/cshperspect.a017293
21. Tolmachova T., Tolmachov O.E., Barnard A.R., de Silva S.R., Lipinski D.M., Walker N.J., MacLaren R.E., Seabra M.C. Functional expression of Rab escort protein 1 following AAV2-mediated gene delivery in the retina of choroideremia mice and human cells ex vivo. *J Mol Med.* 2013;91(7):825–837. DOI: 10.1007/s00109-013-1006-4
22. Vasireddy V., Mills J.A., Gaddameedi R., et al. AAV-mediated gene therapy for choroideremia: preclinical studies in personalized models. *PLoS One.* 2013;8(5):e61396. DOI: 10.1371/journal.pone.0061396
23. Yang L., Ijaz I., Cheng J., Wei C., Tan X., Khan M.A., Fu X., Fu J. Evaluation of amplification refractory mutation system (ARMS) technique for quick and accurate prenatal gene diagnosis of CHM variant in choroideremia. *Appl Clin Genet.* 2017; 11:1–8. DOI: 10.2147/TACG.S144383

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зольникова Инна Владимировна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Милаш Сергей Викторович
научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»
Кадышев Виталий Викторович
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Черняк Александра Борисовна
студентка
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Левина Дария Владимировна
клинический ординатор
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»
Зинченко Рена Абульфовна
доктор медицинских наук, профессор
заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии
профессор курса клинической фармакологии кафедры организационно-правового обеспечения медицинской и фармацевтической деятельности
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Егорова Ирина Викторовна
кандидат медицинских наук, заведующая отделением электрофизиологической и психофизической диагностики зрительной системы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Еремеева Екатерина Александровна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог взрослого поликлинического отделения
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Рогова Светлана Юрьевна
старшая медицинская сестра отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz Moscow research institute of eye diseases
Zolnikova Inna V.
MD, senior research associate of the clinical electrophysiology of vision department named after S.V. Kravkov
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

Helmholtz Moscow research institute of eye diseases
Milash Sergei V.
research associate of the department of pathology of refraction, binocular vision and ophthalmoeconomics
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

Research Centre for Medical Genetics
Kadyshev Vitaly V.
ophthalmologist, research associate of laboratory genetic epidemiology
Moskvorechie str., 1, Moscow, Russia, 115522

Pirogov Russian National Research Medical University
Chernyak Alexandra B.
student
Ostrovitianov str., 1, Moscow, Russia, 117997

Helmholtz Moscow research institute of eye diseases
Levina Daria V.
clinical ordinator
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

Research Centre for Medical Genetics
Moscow Regional research and clinical Institute
Zinchenko Rena A.
MD, professor
Deputy director for scientific and clinical work, the head of the laboratory of genetic epidemiology
Professor of Chair of molecular and cellular genetics
Moskvorechie str., 1, Moscow, Russia, 115522
Shepkina str., 61/2, Moscow, Russia, 129110

Helmholtz Moscow research institute of eye diseases
Egorova Irina V.
PhD, the head of the department of electrophysiological and psychophysical diagnostics of visual system
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

Helmholtz Moscow research institute of eye diseases
Eremeeva Ekaterina A.
phD, ophthalmologist of the adult polyclinic department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

Helmholtz Moscow research institute of eye diseases
Rogova Svetlana.Y.
senior nurse of the clinical electrophysiology of vision department named after S.V. Kravkov
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia