

## Вариант фенотипа частичной атрофии зрительного нерва вследствие мутации в гене C19orf12 (нейродегенерация с накоплением железа в мозге (NBIA))

М.Е. Иванова<sup>1</sup>, В.В. Кадышев<sup>2</sup>, Д.С. Атарщиков<sup>3</sup>, И.В. Зольникова<sup>4</sup>, Н.П. Акчурина<sup>4</sup>, Н.К. Серова<sup>5</sup>, Ф.А. Коновалов<sup>6</sup>, Е.Р. Лоzier<sup>6</sup>, Е.А. Померанцева<sup>7</sup>, Н.В. Ветрова<sup>7</sup>, Д. Бар<sup>8</sup>, Л.М. Балашова<sup>9</sup>, Ж.М. Салмаси<sup>10</sup>

<sup>1</sup> ООО «Офтальмик», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>6</sup> Лаборатория клинической биоинформатики, Москва, Россия

<sup>7</sup> ООО «ЦГРМ «Генетико», Москва, Россия

<sup>8</sup> Центр геномики и прикладной геномной технологии, Бангалор, Индия

<sup>9</sup> НП «МНПЦПТ», Москва, Россия

<sup>10</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье приводится описание клинического случая атрофии зрительного нерва вследствие патогенной гомозиготной мутации в 3-м экзоне гена C19orf12 (*chr19:30193863AACAGCCCCCG> A, rs515726204*), частота которой в контрольной выборке ExAC составляет 0,0074%. При этой мутации возникает сдвиг рамки считывания в 69-й позиции (*p.Gly69fs, NM\_001031726.3*), которая обычно приводит к нейродегенерации с накоплением железа в мозге (NBIA), тип 4 (OMIM: 614298). В представленном в данной статье клиническом наблюдении ведущей жалобой пациентов являлось ухудшение зрения, при магнитно-резонансной томографии выявлено только расширение области турецкого седла. У 7-летнего мальчика за 2 года значительно снизилось зрение без видимой причины, очковая коррекция не давала улучшения зрения до 100%. При обследовании была выявлена частичная атрофия зрительных нервов, проведены консультации неврологом, нейроофтальмологом. Выявлены гиперрефлексия, изменение походки, незначительная задержка речевого развития. Другой характерной клинической неврологической симптоматики не наблюдалось. В статье приводится описание подробной офтальмологической клинической картины, обсуждается диагностическая и лечебная тактика.

**Ключевые слова:** частичная атрофия зрительного нерва, ЧАЗН, нейродегенерация с накоплением железа в мозге, NBIA, мутация, ген, C19orf12.

**Для цитирования:** Иванова М.Е., Кадышев В.В., Атарщиков Д.С. и др. Вариант фенотипа частичной атрофии зрительного нерва вследствие мутации в гене C19orf12 (нейродегенерация с накоплением железа в мозге (NBIA)). Клиническая офтальмология. 2020;20(1):32–36. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-1-32-36.

## Case of phenotype of optic nerve atrophy due to mutation in C19orf12 gene (neurodegeneration with the brain iron accumulation (NBIA))

M.E. Ivanova<sup>1</sup>, V.V. Kadyshchev<sup>2</sup>, D.S. Atarshchikov<sup>3</sup>, I.V. Zolnikova<sup>4</sup>, N.P. Akchurina<sup>4</sup>, N.K. Serova<sup>5</sup>, F.A. Konovalov<sup>6</sup>, E.R. Lozier<sup>6</sup>, E.A. Pomerantseva<sup>7</sup>, N.V. Vetrova<sup>7</sup>, D. Barh<sup>8</sup>, L.M. Balashova<sup>9</sup>, J.M. Salmasi<sup>10</sup>

<sup>1</sup> LLC "Oftalmic", Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central Clinical Hospital under Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Independent Clinical Bioinformatics Laboratory, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Center for Genetics and Reproductive Medicine "Genetiko", Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (IIOAB), Bangalore, India

<sup>9</sup> Non-profit partnership International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>10</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**ABSTRACT**

The article describes the clinical case of optic atrophy due to a homozygous mutation in exon 3 of the *C19orf12* gene (chr19:30193863AACAGCCCCCG>A, rs515726204), the frequency of which in the ExAC control sample is 0.0074. With this mutation, a frameshift occurs at 69-th position (p.Gly69fs, NM\_001031726.3), which usually leads to neurodegeneration with the brain iron accumulation (NBIA), type 4 (OMIM: 614298). In described clinical case the main complaint of patient was visual impairment, with magnetic resonance imaging patient revealed only the expansion of the sellar fossa. The vision of 7-year-old boy decreased significantly for 2 years without any apparent reasons, spectacle correction did not give an improvement in vision to 100%. During the examination partial atrophy of the optic nerves was revealed, consultations were conducted with a neurologist, neuroophthalmologist. Hyperreflexia, gait changes, and a slight delay in speech development were also revealed. No other clinical neurological symptoms were observed. The article describes a detailed ophthalmic clinical picture, discusses diagnostic and therapeutic tactics.

**Keywords:** optic nerve atrophy, neurodegeneration with the brain iron accumulation, NBIA, mutation, gene, *C19orf12*.

**For citation:** Ivanova M.E., Kadyshchev V.V., Atarshchikov D.S. et al. Case of phenotype of optic nerve atrophy due to mutation in *C19orf12* gene (neurodegeneration with the brain iron accumulation (NBIA)). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(1):33–36. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-1-33-36.

**ВВЕДЕНИЕ**

Мутации в гене *C19orf12* характеризуются первоначально изменениями походки, сопровождающимися прогрессирующим спастическим парезом, прогрессирующей дистонией (которая может быть ограничена руками и ногами или быть более общего характера), психоневрологическими нарушениями (например, эмоциональной лабильностью, депрессией, беспокойством, импульсивностью, галлюцинациями, невнимательностью и гиперактивностью), снижением когнитивных способностей [1, 2]. Дополнительные ранние признаки могут включать дисфагию, дизартрию, атрофию зрительного нерва, аксональную нейропатию, паркинсонизм и недержание кала/мочи. Обычно пациенты доживают до взрослого возраста, но не оставляют потомства. Конечная стадия заболевания характеризуется тяжелой деменцией, спастичностью, дистонией и паркинсонизмом [3, 4]. Мутации в гене *C19orf12* характерны для населения восточноевропейских стран [5, 6].

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

У мальчика 7 лет в течение 2 лет значительно снизилось зрение без видимой причины, очковая коррекция не давала улучшения зрения до 100%. При обследовании была выявлена частичная атрофия зрительных нервов, проведены консультации неврологом, нейроофтальмологом. Выявлена гиперрефлексия, изменение походки (ходит на носочках), незначительная задержка речевого развития. Другой характерной клинической неврологической симптоматики не наблюдалось. Телосложение нормостеничное, рост 140 см, вес 30 кг, роды в срок, стигм дизэмбриогенеза не выявлено, перинатальные инфекции отрицают.

При **офтальмологическом** обследовании (2018 г.)

Vis OD = 0,5 sph -0,50 = 0,8

Vis OS = 0,5 sph -0,50 = 0,8

**Авторефрактометрия:**

OD sph -0,50 cyl 0,00

OS sph -0,25 cyl -0,5 ax 5

**Пневмотонометрия** OD 22 мм рт. ст., OS 18 мм рт. ст.

**Status oculorum:** положение глаз в орбите правильное, глазные структуры сформированы полностью, врожденных пороков органа зрения не наблюдается, движение глаз в полном объеме, девиация по Гиршбергу 0 градусов, передняя камера средней глубины, влага чистая, радужная оболочка в норме, зрачки в центре округлой формы, диаметр OD=OS=4 мм, прямая и содружественная фото-

реакция зрачков в норме, хрусталики в задней камере, прозрачны, в стекловидном теле единичные плавающие помутнения.

**Офтальмоскопия:** глазное дно: OU — диски зрительного нерва бледные, монотонные, границы четкие, сосудистый пучок в центре, сосуды сужены, макулярный и фовеальный рефлексы четкие, периферия сетчатки без патологии (тропикамид 1,0%) [7].

По данным **электроретинографии (ЭРГ)** выявлено нарушение электрогенеза наружных и средних слоев в макулярной зоне (рис. 1).

**Зрительные вызванные потенциалы:** на паттерн, амплитуда снижена на 30 угловых минут OD, на 60 угловых минут OS.

**Оптическая когерентная томография (ОКТ)** показала равномерное истончение наружных слоев сетчатки. Макулярный рефлекс слабо дифференцируется (рис. 2).

**Периметрия** (результаты недостоверны): сужение поля зрения до 20–25 градусов.

**Цветовосприятие:** сохранено.

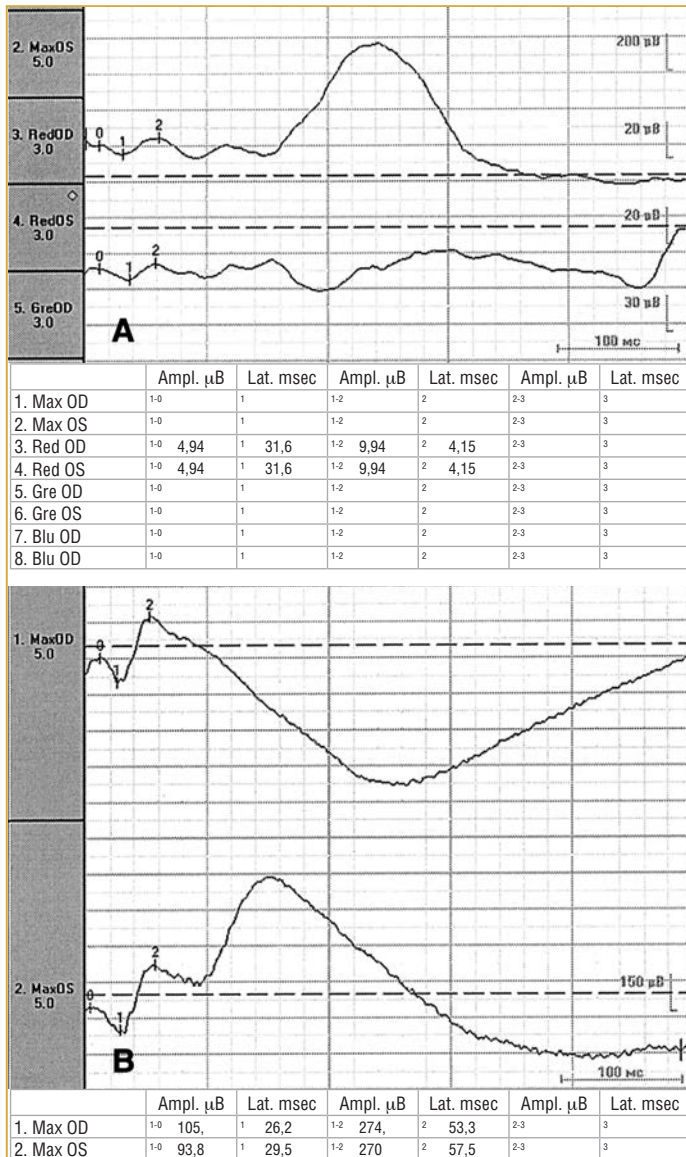
По результатам **магнитно-резонансной томографии (МРТ)** очаговой патологии не выявлено. Отмечается формирование симптома «пустого турецкого седла» (рис. 3) Пациенту показано наблюдение в динамике для определения накопления железа по типу «tiger eye» [6].

При **неврологическом** обследовании выявлена гиперрефлексия, изменение походки (ходит на носочках), незначительная задержка речевого развития. Другой характерной клинической неврологической симптоматики не наблюдается.

Консультация **нейроофтальмолога:** патология сетчатки, зрительного нерва врожденного характера.

Консультация **генетика:** родители здоровы, национальность — русские, родственный брак полностью исключить не представляется возможным. У пробанда три старших брата (рис. 4), ни у кого в семье схожих заболеваний не было. У самого старшего брата выявлена миопия -4,0 дптр, а также склонность к нервным тикам. Других заболеваний глаз, нервной системы и других органов у старших братьев пробанда не обнаружено.

Результаты **генетического анализа.** По результатам проведения полноэкзомного секвенирования (Illumina Novaseq 6000 с применением набора Agilent SureSelect Human All Exon V.7, биоинформатическая обработка проприетарными алгоритмами Независимой лабораторией клинической биоинформатики, Москва) обнаружена описанная ранее мутация в гомозиготном состоянии в 3-м

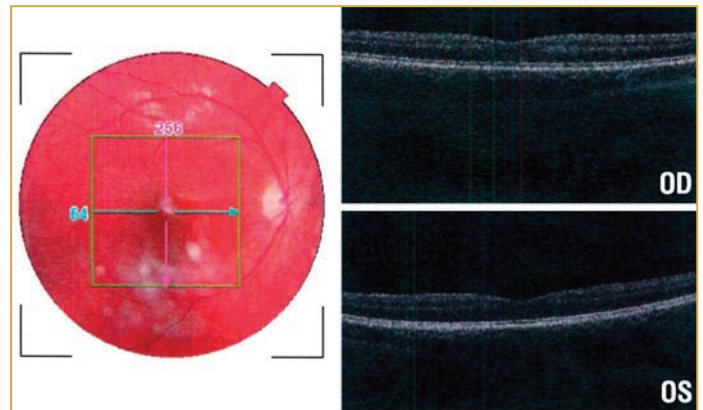


**Рис. 1.** ЭРГ пациента: А – макулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул. В – максимальная ЭРГ  
**Fig. 1.** ERG of the patient: A – macular chromatic ERG per red stimulus. B – maximal ERG

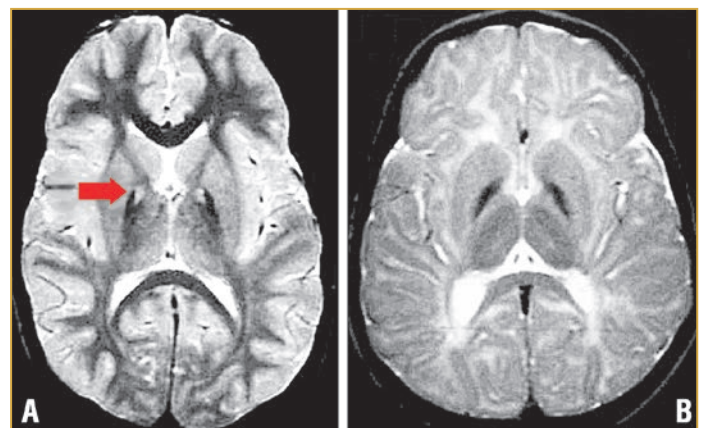
эксоне *C19orf12* (chr19:30193863AACAGCCCCCG>A, rs515726204), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 69-го кодона (p.Gly69fs, NM\_001031726.3). Мутация описана в гомозиготной форме и компаунд-гетерозиготной форме вместе с другими мутациями у пациентов с нейродегенерацией с накоплением железа в головном мозге, тип 4 (OMIM: 614298) [3, 5]. Частота мутации в контрольной выборке ExAC составляет 0,0074%. По совокупности сведений мутацию следует расценивать как патогенную.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

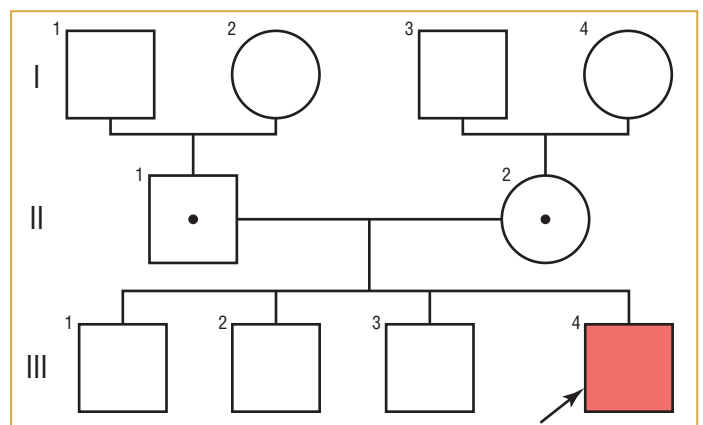
Белок *C19orf12* локализован в основном в мембране эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и в мембране митохондрий. Вторичная и третичная структура *C19orf12* представлена на рисунке 5. Предсказание трансмембранных областей выполнено с помощью MEMSAT, трансмембранные области прогнозируются в спиральных структурах PSI-Pred, выде-



**Рис. 2.** Глазное дно (А) и ОКТ-картина правого (В) и левого (С) глаза пациента  
**Fig. 2.** The eye fundus and OCT (optical coherent tomography) picture of the right (B) and left (C) eyes of the patient

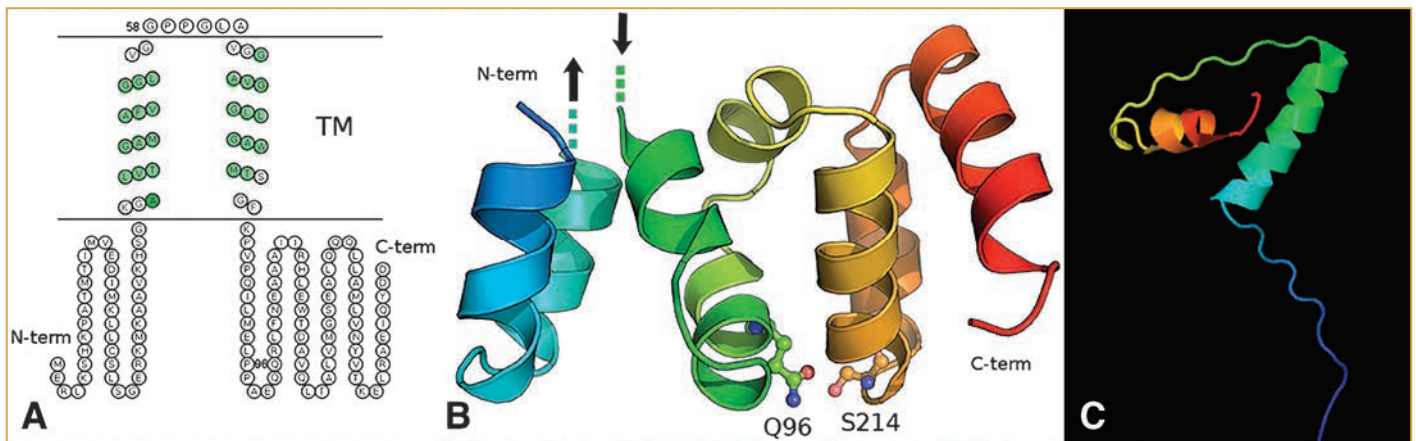


**Рис. 3.** А – характерная МРТ-картина при мутациях в гене *C19orf12*. Стрелкой указан характерный симптом «тигрового глаза». В – МРТ-картина в норме (представлена для сравнения)  
**Fig. 3.** A – MRI picture of mutations in the *C19orf12* gene ("tiger eye" symptom indicated by arrow). B – normal MRI picture (provided for comparison)



**Рис. 4.** Генеалогическое дерево пациента (указан стрелкой)  
**Fig. 4.** Family tree of the patient (indicated by arrow)

лены зеленым цветом (рис. 5А). Трехмерная (3D) модель полноразмерного белка *C19orf12* гомологичного N-домену MgtE представлена в виде лент (рис. 5В). Белок показан оттенком цвета от синего до красного, от N- до С-конца соответственно. Точки и стрелки обозначают области, которые, как ожидается, соединяют домен с мембраной [8].



**Рис. 5.** Схематичное строение (А) белка C19orf12 в норме (В) и при обнаруженной у пациента мутации (С)  
**Fig. 5.** Schematic structure (A) of the protein C19orf12 in normal (B) and in detected mutation in the patient (C)

На рисунке 5С показан предиктивный анализ укороченной вследствие мутации у пробанда версии белка C19orf12 с применением инструмента Phyre2 для построения модели. Функциональный анализ *in silico* предсказывает значительное нарушение функции белка вследствие имеющейся мутации, что объясняет наблюдаемую клиническую картину, однако нельзя исключить резкое прогрессирование заболевания в этом случае.

ТМ — трансмембранный домен митохондриальной мембраны и мембраны эндоплазматического ретикула, где наблюдается расположение большей части белка C19orf12. Пространственное строение нормального белка C19orf12 указано на рисунке 5В. Предиктивный *in silico* анализ возможного изменения структуры белка у данного пациента вследствие frameshift-мутации в 3-м экзоне chr19:30193863AACAGCCCCCG>A, rs515726204 со сдвигом рамки считывания, начиная с 69-го кодона p.Gly69fs с применением online программного инструмента Phyre2 [9], показан на рисунке 5С.

**Прогноз:** средней тяжести.

**Медико-генетическое консультирование:** риск рождения в семье ребенка с NBIA (Neurodegeneration With The Brain Iron Accumulation — нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге) составляет 25%. Вопрос деторождения в данной семье не актуален.

**Лечение и наблюдение:** в данном случае целесообразно применять хелатные препараты, например деферипрон (не зарегистрирован в РФ) для уменьшения накопления железа в нейронах головного мозга с целью снижения потенциального прогрессирования неврологической симптоматики. Назначено регулярное применение хелатных препаратов железа в течение 2 лет с дальнейшей оценкой клинического и функционального состояния, проведение МРТ в динамике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай иллюстрирует важность своевременной и точной диагностики пациентов с различными формами аномалий сетчатки и зрительного нерва, в т. ч. с применением технологий секвенирования нового поколения. В данном случае по результатам генетического анализа был значительно уточнен клинический и генетический диагноз нейродегенерации с накоплением железа в мозге (NBIA), что дает шанс замедлить прогрессирование

заболевания с помощью препаратов, влияющих на метаболизм железа в организме. Несмотря на то, что некоторые клиницисты [10] низко оценивают перспективы патогенетически направленной терапии хелатами, применение препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза данного заболевания, в свете подробных знаний о нем позволит облегчить течение болезни. Также с учетом свойств гена C19orf12 вероятность применения генной терапии в будущем с хорошим терапевтическим эффектом довольно высока.

## Литература/References

- Gregory A., Hartig M., Prokisch H. et al. Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration. (Electronic resource). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK185329/>. Access date: 15.12.2019.
- Deschauer M., Gaul C., Behrmann C. et al. C19orf12 mutations in neurodegeneration with brain iron accumulation mimicking juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2012;259:2434–2439. DOI: 10.1007/s00415-012-6521-7.
- Hartig M.B., Iuso A., Haack T. et al. Absence of an orphan mitochondrial protein, c19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet.* 2011;89:543–550. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.09.007.
- Hogarth P., Gregory A., Kruer M.C. et al. New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology.* 2013;80:268–275. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827e07be.
- Landouré G., Zhu P.P., Lourenço C.M. et al. Hereditary spastic paraplegia type 43 (SPG43) is caused by mutation in C19orf12. *Hum Mutat.* 2013;34:1357–1360. DOI: 10.1002/humu.22378.
- Skowronska M., Kmiec T., Jurkiewicz E. et al. Evolution and novel radiological changes of neurodegeneration associated with mutations in C19orf12. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;39:71–76. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.03.013.
- Langwinska-Wosko E., Skowronska M., Kmiec T., Czlonkowska A. Retinal and optic nerve abnormalities in neurodegeneration associated with mutations in C19orf12 (MPAN). *J Neurol Sci.* 2016;370:237–240. DOI: 10.1016/j.jns.2016.09.046.
- Schneider S.A., Dusek P., Hardy J. et al. Genetics and Pathophysiology of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). *Curr Neuropharmacol.* 2013;11(1):59–79. DOI: 10.2174/157015913804999469.
- Protein Homology/analogy Recognition Engine V 2.0. (Electronic resource). URL: <http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/phyre2/>. Access date: 15.12.2019.
- Dusek P., Mekle R., Kmiec T. et al. Brain iron and metabolic abnormalities in C19orf12 mutation carriers: A 7.0 tesla MRI study in mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. *Mov Disord.* 2019 [epub ahead of print]. DOI: 10.1002/mds.27827.

## Сведения об авторах:

<sup>1</sup>Иванова Марианна Евгеньевна — к.м.н., врач-офтальмолог, руководитель, ORCID iD 0000-0002-1089-4293;

<sup>2</sup>Кадышев Виталий Викторович — к.м.н., старший научный сотрудник, врач-генетик, офтальмолог, ORCID iD 0000-0001-7765-3307;

<sup>3</sup>Атарщиков Дмитрий Сергеевич — к.м.н., врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0003-4401-9099;

<sup>4</sup>Зольникова Инна Владимировна — д.м.н., врач-офтальмолог, старший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0001-7264-396X;

<sup>4</sup>Акчурина Наталья Павловна — к.м.н., врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0001-9155-791X;

<sup>5</sup>Серова Наталья Константиновна — д.м.н., нейроофтальмолог, главный научный сотрудник, ORCID iD 0000-0003-0148-7298;

<sup>6</sup>Коновалов Федор Андреевич — к.б.н., биоинформатик, руководитель, ORCID iD 0000-0001-6414-436X;

<sup>6</sup>Лозиер Екатерина Ричардовна — биоинформатик, ORCID iD 0000-0003-2901-0539;

<sup>7</sup>Померанцева Екатерина Алексеевна — к.б.н., врач-генетик, ORCID iD 0000-0002-6765-7133;

<sup>7</sup>Ветрова Наталья Владимировна — к.м.н., врач-генетик, ORCID iD 0000-0001-5142-6851;

<sup>8</sup>Бар Дебмала — PhD, руководитель отдела анализа омиксных данных, ORCID iD 0000-0002-2557-7768;

<sup>9</sup>Балашова Лариса Маратовна — д.м.н., врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0001-9349-7092;

<sup>10</sup>Салмаси Жан Мустафаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, ORCID iD 0000-0001-8524-0019.

<sup>1</sup>ООО «Офтальмик». 125167, Россия, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 47/3–3.

<sup>2</sup>ФГБНУ «МГНЦ». 115478, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.

<sup>3</sup>ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15.

<sup>4</sup>ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. 105062, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19.

<sup>5</sup>ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 125047, Россия, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16.

<sup>6</sup>Лаборатория клинической биоинформатики. 123181, Россия, г. Москва, ул. Маршала Катюкова, д. 21, корп. 1.

<sup>7</sup>ООО «ЦГРМ «Генетико». 119333, Россия, г. Москва, ул. Губкина, д. 3, корп. 1.

<sup>8</sup>Центр геномики и прикладной геномной технологии. 560032, Индия, г. Бангалор, ул. Чоланаяканахалли, д. 209.

<sup>9</sup>НП «МНПЦПТ». 119034, Россия, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 29/14.

<sup>10</sup>ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

**Контактная информация:** Иванова Марианна Евгеньевна, e-mail: info@oftalmic.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов:** Иванова М.Е. является сотрудником компании ООО «Офтальмик», Коновалов Ф.А., Лозиер Е.Р. являются сотрудниками лаборатории клинической биоинформатики, Померанцева Е.А., Ветрова Н.В. являются сотрудниками лаборатории «Генетико». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Статья поступила** 14.09.2019.

#### About the authors:

<sup>1</sup>Marianna E. Ivanova — MD, PhD, Head of CRO, ORCID iD 0000-0002-1089-4293;

<sup>2</sup>Vitaly V. Kadyshchev — MD, PhD, Senior Researcher ophthalmologist, geneticist, ORCID iD 0000-0001-7765-3307;

<sup>3</sup>Dmitry S. Atarshchikov — MD, PhD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0003-4401-9099;

<sup>4</sup>Inna V. Zolnikova — MD, PhD, ophthalmologist, Senior Researcher, ORCID iD 0000-0001-7264-396X;

<sup>4</sup>Natalya P. Akchurina — MD, PhD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-6726-4612;

<sup>5</sup>Natalya K. Serova — MD, PhD, neuroophthalmologist, Chief Researcher, ORCID iD 0000-0003-0148-7298;

<sup>6</sup>Fedor A. Konovalov — PhD, Head of bioinformatics department, ORCID iD 0000-0001-6414-436X;

<sup>6</sup>Ekaterina R. Lozier — bioinformatician, ORCID iD 0000-0003-2901-0539;

<sup>7</sup>Ekaterina A. Pomerantseva — MD, PhD, geneticist, ORCID iD 0000-0002-6765-7133;

<sup>7</sup>Natalya V. Vetrova — MD, PhD, geneticist, ORCID iD 0000-0002-7012-2359;

<sup>8</sup>Debmalya Barh — PhD, Head of OMICs analysis department, ORCID iD 0000-0002-2557-7768;

<sup>9</sup>Larisa M. Balashova — MD, PhD, Professor, Head of the Center, ORCID iD 0000-0001-9349-7092;

<sup>10</sup>Jean M. Salmasi — MD, PhD, Professor, Head of Pathophysiology Department, ORCID iD 0000-0001-8524-0019.

<sup>1</sup>LLC "Oftalmic". 47/3–3, Leningradsky Prospekt, Moscow, 125167, Russian Federation.

<sup>2</sup>Research Centre for Medical Genetics. 1, Moskvorechie str., Moscow, 115478, Russian Federation.

<sup>3</sup>Central Clinical Hospital for Presidential Affairs. 15, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation.

<sup>4</sup>Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases. 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062, Russian Federation.

<sup>5</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. 16, 4-th Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russian Federation.

<sup>6</sup>Independent Clinical Bioinformatics Laboratory, 21/1, Marshala Katukova str., Moscow, 123181, Russian Federation.

<sup>7</sup>Center for Genetics and Reproductive Medicine "Genetiko". 3/1, Gubkina str., Moscow, 119333, Russian Federation.

<sup>8</sup>Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (ИОАВ). 209, Cholanayakanahalli str., Bangalore, 560032, India.

<sup>9</sup>Non-profit partnership International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia. 29/14, Prechistenka str., Moscow, 119034, Russian Federation.

<sup>10</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117513, Russian Federation.

**Contact information:** Marianna E. Ivanova, e-mail: info@oftalmic.ru. **Financial Disclosure:** Marianna E. Ivanova is the collaborator of LLC "Oftalmic". Fedor A. Konovalov, Ekaterina R. Lozier are employees of the Independent Clinical Bioinformatics Laboratory, Ekaterina A. Pomerantseva, Natalya V. Vetrova are employees of the "Genetiko" Center. Other authors declare that there is no conflict of interests. **Received** 14.09.2019.