Международная конференция «PAX6 и аниридия – что дальше?» была проведена 29 сентября -1 октября 2023 года в кампусе Университета Вирджинии. На встрече присутствовали ученые, клиницисты и представители пациентских организаций «Аниридия Северная Америка», «Взгляд в завтра», «Международная Ассоциация по поддержке пациентов с ВАГР спектром».

На конференции обсуждались темы, связанные с врожденной аниридией и связанными с ней синдромами. Прозвучали доклады, посвященные аниридийной кератопатии, генетике врожденной аниридии, методам генной терапии для данного генетического заболевания, были представлены общие доклады, посвященные развитию глаз, обсуждалась аниридийная глаукома, аниридийный фиброз и факторы, влияющие на его возникновение и развитие, были обозначены новые исследовательские модели и методы.

Многочисленные презентации были посвящены стремлению найти лучшие методы лечения AAK. AAK – ассоциированная с аниридией кератопатия - прогрессирующее заболевание роговицы у пациентов с врожденной аниридией, являющееся одним из основных факторов потери зрения при данном заболевании. На конференции обсуждались известные современной науке варианты медицинского лечения AAK, было отмечено, что известные науке хирургические методы достаточно инвазивны и сопряжены с высоким риском осложнений. Учеными также были освящены тестируемые в настоящее время методы генной терапии для лечения ААК. Многие из этих потенциальных методов лечения могут быть использованы независимо от типа генетической мутации/делеции гена РАХ6.

Основные докладчики:

**Даниэль Абердам** (Парижский университет, Франция) рассказал о возможных методах перепрофилирования лекарств - используются модели стволовых клеток для тестирования лекарств, уже представленных на рынке. В ходе этого процесса его группой ученых были идентифицированы два соединения, повышающие экспрессию гена PAX6. Если этот эффект подтвердится в ходе текущих испытаний на животных, то эти препараты потенциально могут быть быстро протестированы в клинических испытаниях на людях.

**Али Джалилиан** (Университет Иллинойса, США) также продемонстрировал данные своих последних исследований с использованием известных лекарств для усиления экспрессии PAX6. Он также представил обновленную информацию о ранних стадиях клинических испытаний с использованием мезенхимальных стромальных клеток для ускорения восстановления роговицы.

**Мелинда Дункан**(Университет Делавэра, США) описала исследование прогрессирующей потери прозрачности роговицы у мышей, которое помогло ученым лучше понять дефекты аниридийной роговицы. Это исследование выявило несколько потенциальных терапевтических мишеней для лечения заболеваний роговицы при аниридии, которые требуют дальнейшего изучения.

**Тара Макги**(*Университет Вирджинии, США)* описала искусственную версию лакритина, который представляет собой белок, естественным образом присутствующий на поверхности глаза. Этот синтетический белок тестируется на людях с другим типом заболевания глазной поверхности. Ее исследования направлены на то, чтобы доказать, сможет ли данный белок быть полезен для лечения аниридийной кератопатии.

**Элизабет Симпсон** (*Университет Британской Колумбии, Канада)*обсудила потенциал модификации или “редактирования” генов с использованием метода [CRISPR-Cas9](http://www.crisprtx.com/gene-editing/crispr-cas9) для лечения аниридии. В данный момент идет

**Доминик Бремон-Жиньяк**(Парижский университет, Франция) представила исследование, в котором сравнивались фовеальная гипоплазия, гипоплазия зрительного нерва и гипоплазия радужки с генетическими мутациями пациентов. Эта информация может иметь прогностическую ценность в отношении остроты зрения пациентов и возможных осложнений. Было отмечено, что нет выявленных корреляций остроты зрения и наличия/отсутствия радужной оболочки, на остроту зрения пациентов с врожденной аниридией влияет недоразвитие центральной части сетчатки (фовеа) и зрительного нерва.

**Питер Нетланд** (Университет Вирджинии, США) рассказал о типах глаукомы и методах лечения глаукомы при врожденной аниридии. Была представлена новая информация об остроте зрения у лиц со спектром ВАГР, демонстрирующая, что у лиц со спектром WAGR зрение значительно хуже по сравнению с лицами с изолированной аниридией.

**Нил Лагали** (Линчепингский университет, Швеция) обсудил доказательства необходимости раннего ухода за роговицей у детей с врожденной аниридией, поскольку попытка поддержать нормальную функцию роговицы может отсрочить или остановить прогрессирование AAK во взрослом возрасте. Он также обсудил проблемы, связанные с определением подходящего режима дозирования, сроков и последующего применения потенциальных методов лечения.

**Мария Мусаджи** (Институт офтальмологии Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, Великобритания) представила исследование о различных типах мутаций гена PAX6, в 90% случаев являющихся причиной врожденной аниридии. Некоторые из этих мутаций могут оказывать более серьезное воздействие на глаза, в то время как другие оказывают более мягкое воздействие. Важно классифицировать эти результаты, чтобы при осмотре новых пациентов врачи могли давать рекомендации относительно возможных осложнений. Кроме того, в исследовании изучалось более 1000 метаболитов (таких как белки, углеводы, жиры и витамины) из крови пациентов с аниридией и были выявлены изменения, которые могут влиять на вес, сон, поведение и настроение пациентов.

**Сет Блэкшоу** (Университет Джона Хопкинса, США) представил свою работу по профилированию отдельных типов клеток на протяжении всего процесса развития сетчатки человека и мыши. Эта работа выявила множество ранее неизвестных генов, которые регулируют развитие сетчатки и обеспечивают основу для дальнейшего точного понимания заболеваний сетчатки, возникающих в этих типах клеток.

**Алес Цвекл** (Медицинский колледж Альберта Эйнштейна, США) рассказал о методах изучения гена PAX6 в его лаборатории. Его лаборатория разработала методы, которые позволяют им систематически исследовать эффекты отдельных человеческих мутаций PAX6. В будущем эти методы могут быть применены для создания методов лечения, специфичных для конкретного пациента.

**Никки Холл**(Эдинбургский университет, Великобритания) представила работу по секвенированию генома 37 пациентов с аниридией, генетическая причина которой ранее была неизвестна. В докладе обсуждались различные способы анализа последовательностей всего генома.

**Роберт Хуфнагель** (Национальный глазной институт, NIH, США) представил исследование генетических причин гипоплазии фовеа у пациентов, наблюдаемых в Национальном институте зрения. Было проведено секвенирование экзома и генома для выявления генетической основы в ранее нераскрытых случаях.

**Елена Семина** (Медицинский колледж Висконсина, США) обновила текущее исследование ранее необъяснимых случаев аниридии. В ходе этого исследования были обнаружены некоторые новые гены, вызывающие врожденную аниридию, которые ранее были неизвестны науке.

**Вероника ван Хейнинген** (Институт генетики и рака, Великобритания) рассказала о поиске мутаций в некодирующих областях гена PAX6 и важности изучения того, как эти области участвуют в экспрессии гена PAX6.

**Джейни Виггс**(Гарвардская медицинская школа, США) рассказала о генетических исследованиях глаукомы, которые привели к открытию ряда генов и генетических факторов риска, которые могут способствовать развитию заболевания.

**Тим Бленкинсоп**(Медицинская школа Икана на горе Синай, США) рассказал об органоидных моделях развития радужной оболочки глаза человека и выразил надежду, что разработанная его командой модель спецификации радужной оболочки поможет выявить механизмы, приводящие к врожденной аниридии.

**Брайан Брукс**(Национальный глазной институт, NIH, США) рассказал об использовании “перепрограммированных” клеток кожи (называемых индуцируемыми плюрипотентными стволовыми клетками или ИПСК) для понимания взаимосвязи между пигментированными клетками глаза и развитием фовеальной области.

**Дженнифер Элиссефф** (Университет Джона Хопкинса, США) обсудила сложную задачу создания синтетической роговицы и рассказала о новых перспективных биоматериалах.

**Кевин Грегори-Эванс**(Университет Британской Колумбии, Канада) обсудил идентификацию новой молекулы, которая может предотвратить преждевременную гибель клеток при трансплантации тканей.

**Джим Лаудердейл** (Университет Джорджии, США) представил презентацию, посвященную анализу развития аниридийного фиброза и фаторов-пусковых механизмов для его развития.

**Сяоронг Лю** (Университет Вирджинии, США) рассказала о новом методе визуализации, получившем название vis-OCTF, используемом для лучшей диагностики нейронных повреждений при заболеваниях глаз. Она также рассказала о новой модели животного для исследований – древесной землеройке, у которой глаза больше, чем у мышиной модели.

**Рут Эшери-Падан** (Тель-Авивский университет, Израиль) представила новую информацию о развитии пигментного эпителия сетчатки, который является тканью, необходимой для функционирования сетчатки глаза.

**Роберт Грейнджер**(Университет Вирджинии, США) рассказал о своей работе с использованием модели аниридийной лягушки для получения беспрецедентного представления как о нормальном развитии глаза, так и о самых ранних стадиях аниридии.

**Шерил Грегори-Эванс** (Университет Британской Колумбии, Канада) рассказала об исследованиях на мутантных рыбках Данио для понимания сигналов, приводящих к широкому спектру отклонений.

**Хайке Крегер** (Университет Джорджии, США) рассказала о том, как она исследует развитие фоторецепторов колбочек для изучения новых методов лечения пациентов, страдающих гипоплазией фовеа, включая колбочко-палочковидную дистрофию, ахроматопсию и аниридию.

**Салил Лачке** (Университет Делавэра, США) рассказал о разработке своей командой нового инструмента под названием ISYTE и о том, как этот инструмент использовался для обнаружения нескольких новых белков, присутствующих в глазу в процессе его формирования. Эти данные помогают нам понять сложные механизмы, которые контролируют выработку PAX6 при нормальном развитии глаза, и выявить потенциальные новые цели для восстановления оптимального уровня PAX6.