

常染色体隐性遗传视网膜色素变性的相关基因研究进展

王睿¹, 金明²

引用:王睿,金明. 常染色体隐性遗传视网膜色素变性的相关基因研究进展. 国际眼科杂志 2019; 19(12):2056-2060

作者单位:¹(100029)中国北京市,北京中医药大学;²(100029)中国北京市,中日友好医院

作者简介:王睿,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治眼底病。

通讯作者:金明,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治眼底病. jinmingyk@163.com

收稿日期:2019-04-03 修回日期:2019-11-07

摘要

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一种发病机制尚未完全明确的遗传性致盲性视网膜疾病,特征性表现为夜盲、进行性视野缩窄和视力下降,眼底可见骨细胞样色素沉着、视网膜血管变细和视盘蜡黄三联症。RP具有较大的遗传异质性和临床异质性,其中常染色体隐性遗传视网膜色素变性(autosomal recessive RP, ARRP)占RP的5%~20%,目前已定位43个致病基因,克隆了其中40个,并且不断有新的相关致病基因被报道。本文就近3a发现与ARRP相关的AGBL5、ARHGEF18、HGSNAT和ZNF408四个基因研究进展作一综述。

关键词:视网膜色素变性;常染色体隐性;基因;研究进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.12.13

Progress of gene research on autosomal recessive retinitis pigmentosa

Rui Wang¹, Ming Jin²

¹Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

²China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Correspondence to: Ming Jin. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China. jinmingyk@163.com

Received:2019-04-03 Accepted:2019-11-07

Abstract

• Retinal pigmentosa (RP) is a hereditary blinding retinal disease whose pathogenesis is not fully understand. It is characterized by night blindness, progressive narrowing visual field and vision decreased. Bone spicule-shaped pigment, retinal vessel attenuation and pallor optic disc can be seen at the fundus. RP is genetically and phenotypically heterogeneous, autosomal recessive retinitis pigmentosa accounts for 5%-20% of RP. There are 43 pathogenic genes have been mapped in autosomal recessive retinitis pigmentosa (ARRP), 40 of them have been cloned, and new related pathogenic genes have been reporting. This article reviews the newest progress of

the research in AGBL5, ARHGEF18, HGSNAT and ZNF408 gene relevant to ARRP.

• KEYWORDS: retinal pigmentosa; autosomal recessive; gene; research progress

Citation: Wang R, Jin M. Progress of gene research on autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(12):2056-2060

0 引言

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一种遗传性视网膜疾病,在西方发病率为1/4000^[1],国内发病率为1/4016~1/3467^[2],全世界约有150万以上患者,目前的治疗方法有药物治疗、中医治疗、基因治疗、干细胞移植和人工视网膜假体等。RP的发病机制为光感受器和色素上皮变性引起的视网膜病变,早期以视杆细胞受损为主,晚期视锥视杆细胞变性凋亡,导致视力持续下降并最终失明,是发达国家主要致盲眼病之一^[3]。临床表现为夜盲、进行性视野缩窄和视力下降。眼底表现为骨细胞样色素沉着、视网膜血管变细、视盘蜡黄三联症^[1],可能伴有黄斑囊样水肿,约39%~72%的患者伴有后囊下白内障、高度近视、散光、圆锥角膜和轻度听力受损(不包括Usher综合征患者),XLRP女性携带者有50%在眼底后极部可见金色反光^[4]。

按照是否合并除眼部表现以外的全身其他症状,可将RP分为非综合征型(non-syndromic retinitis pigmentosa, NSRP)和综合征型(syndromic retinitis pigmentosa, SRP)。SRP有30余种,Usher综合征(又名遗传学耳聋-视网膜色素变性,USH)和Bardet-Biedl综合征(BBS)是较为常见的类型,分别占SRP的20%~40%^[1]和5%~6%^[5]。NSRP又可分为典型RP和非典型RP(如结晶样RP、白点状RP、无色素性RP、单眼RP等)^[6]。目前已定位了70余个与NSRP相关的基因^[4],SRP的相关致病基因也可能导致NSRP。RP的遗传方式约15%~25%为常染色体显性遗传(autosomal dominant retinitis pigmentosa, ADRP),5%~20%为常染色体隐性遗传(autosomal recessive retinitis pigmentosa, ARRP),5%~15%为X染色体连锁遗传(X-linked retinitis pigmentosa, XLRP),还有40%~50%遗传方式不明确,Y染色体连锁遗传(Y-linked retinitis pigmentosa, YLRP)、双基因遗传(digenic RP)和线粒体遗传(mitochondrial RP)也有散发报道^[5]。ARRP目前已定位43个致病基因,克隆了其中40个,并且不断有新的相关致病基因被报道^[7]。既往关于常见RP相关基因的研究已有许多,现就自2015年以来新发现与RP相关的基因研究进行综述。

1 AGBL5 基因

1.1 AGBL5 基因定位、克隆和表达 AGBL5 基因(AATP/GTP binding protein like 5)又名CCP5 基因(cytosolic

carboxy peptidases 5), 定位于染色体 2p23.3 上, 长度约 3199bp, 包含 18 个外显子。其编码产物为 886 个氨基酸组成的 AATP/GTP-结合类蛋白质 5 (又名胞质溶质羧胺酶样蛋白 5), 属于胞质羧胺酶 M14 家族蛋白的成员^[8], 参与蛋白质去谷氨酰化, 是一种重要的微管蛋白修饰酶^[9]。

Kastner 等^[10]发现人视网膜中 AGL5 呈高表达, 而在没有视网膜的眼球中几乎检测不到, 通过免疫组织化学法分析技术在人视网膜的所有结构层中均检测到 AGL5, 最显著的是在视锥细胞内段、神经节细胞和神经纤维层上。Lyons 等^[11]制作了 AGL5 基因抑制斑马鱼模型, 发现斑马鱼出现脑积水并且眼睛尺寸减小, 随后注射 AGL5 mRNA 可逆转该现象, 实验表明 AGL5 在纤毛的生长发育和功能发挥中扮演重要角色。胞质羧胺酶家族 (cytosolic carboxy peptidases, CCPs) 通过对微管蛋白的修饰来控制微管内的装配、运输和信号传导, 随着真核生物的进化, 这个机制从纤毛普及到细胞和轴突微管^[12]。Berezniuk 等^[8]发现 AGL5 的“双功能”(dual-functional) 修饰酶作用, 它通过切割 α -和 β -微管蛋白侧链, α -微管蛋白 C 末端的 α -连接的谷氨酸残基, 改变微管 (microtubules) 的稳定性、修饰微管, 并且调节微管与结合蛋白、分子马达之间的相互作用。2016 年, Aillaud 等^[13]研究再一次验证了 AGL5 催化 $\alpha\Delta 3$ -微管蛋白形成的功能。在 AGL5 对 α -微管蛋白 C-末端的影响方面, Berezniuk 认为该酶能够处理相关的谷氨酸残基, 将去酪氨酸微管蛋白转化成 $\alpha\Delta 2$ -微管蛋白, 但 Aillaud 则认为 AGL5 不能完成该过程。这两项研究结果出现差异最可能的原因是所使用的微管蛋白种类不同, 前者使用的是 $\alpha 4A$ -微管蛋白同种型, 而后者则使用与 mCherry 融合获得的 $\alpha 1B$ -微管蛋白。因此 Aillaud 给出如下假设: AGL5 可能对 α -微管蛋白的不同种型有一定的选择性, 这也决定了它对蛋白质主链和谷氨酸侧链的作用可能也不尽相同。控制微管蛋白上聚谷氨酸侧链的长度决定着神经元是否能够存活^[9], 而神经元存活和发育的基本过程与视网膜十分类似^[14], 所以 AGL5 可能也是通过这种机制影响视网膜的变性。

1.2 AGL5 基因突变和临床表型 在对土耳其一个近亲结婚家系的研究中, Kastner 等^[10]发现 3 例 ARRP 患者均为纯合错义突变, 在 AGL5 基因第 883 个核苷酸 G 被 A 替换, 导致第 295 位的天冬氨酸被天冬酰胺替代。Astuti 等^[15]报道了在 3 个不相关的 ARRP 家系 (包括土耳其人和英国人) 中鉴定出 AGL5 的 3 种新突变。第一个纯合突变为第 1775 个核苷酸 G 变为 A, 导致第 592 位的色氨酸缺失, 进一步使转录物经历无意义介导衰变 (NMD) 丧失功能, 这个突变在 ExAC 数据库 (exome aggregation consortium) 的等位基因中占 1/121398 (0.0008%)。第 2 个突变为 2 例同一家系患者的复合等位基因突变, 4 条等位基因上均有 c.323C>G:p.(Pro108Arg) 和 c.2659T>C:p.(* 887Argext * 1) 两种突变。第 323 位核苷酸 C 突变为 G, 第 108 位脯氨酸改变为精氨酸, 相关生物信息学分析中鉴定为致病; 第 2659 位核苷酸的 T 突变为 C 导致终止密码子的最后 1 位氨基酸变化, 终止密码子缺失, 蛋白质的单个氨基酸残基延伸。第三个为复合杂合突变 [c.752T>G:p.(Val251Gly) 和 c.1504dupG:p.(Ala502Glyfs * 15)], 在相关生物信息学分析中鉴定为致病的。Patel 等^[16]在沙特阿拉伯家族的 3 例 RP 患者中检测到 AGL5 基因

c.826C>T;p.(Arg276Trp) 纯合突变, 该突变在 615 个沙特外显子组和 ExAC 数据库中均未发现。第 276 位的亲水性精氨酸位于蛋白质的溶剂暴露区域, 当其改变为体积较大的疏水性色氨酸时, 色氨酸大侧链与附近的螺旋之间易发生空间碰撞, 将疏水性色氨酸暴露于溶剂中的可能性增大, 导致蛋白质结构不稳定, 生物信息学分析为高度致病性。Branham 等^[17]运用全外显子测序技术, 在欧洲血统的 ARRP 家系中检测到 2 例患者的 AGL5 复合杂合突变 (c.841C>T;p.Arg281Cys 和 c.1459C>T;p.Arg487 *)。错义突变 c.841C>T 高度保守, PolyPhen2 预测该突变有害, 并得到 SIFT (sorting intolerant from tolerant) 软件、CADD (combined annotation dependent depletion) 数据库和变异测试仪的进一步支持。c.1459C>T 无义突变将缺失外显子 8, 产生截短的蛋白质并发生无意义介导衰变 (NMD) 丧失功能。在 ExAc 数据库中 c.1459C>T (0.0008%) 和 c.841C>T (0.004%) 突变的频率极低, 在 92 个欧洲正常人群对照中未发现变异。

AGL5 基因突变相关的 ARRP 患者, 大多在青春期发病, 成年时已出现较严重的夜盲、视野缩窄和视力下降, 除了典型 RP 表型外可能还合并有白内障、黄斑囊样水肿和屈光不正。

2 ARHGEF18 基因

2.1 ARHGEF18 基因定位、克隆和表达 ARHGEF18 基因定位于 19p13.2, 有 35 个外显子, 编码产物为 Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 18 (Rho guanine nucleotide exchange factor 18), 又名 KIAA0521、P114-RhoGEF。ARHGEF18 蛋白是一种小的 GTP 酶蛋白, 调节 RhoA (Ras homology A) 活性^[18], 是细胞间紧密连接和黏附连接的关键组成部分。1998 年 Nagase 等^[19]最早将 ARHGEF18 基因定位于 19 号染色体。2013 年 Herder 等^[20]发现 ArhGEF18 能够调控视网膜神经上皮细胞的形态、极性和增殖。

Nagase 等^[19]从人脑 cDNA 文库中获得了 ARHGEF18 的克隆, 将其命名为 KIAA0521。克隆片段推导得到 1050 个氨基酸的蛋白质, 该蛋白与小鼠的鸟苷酸交换因子 (ARHGEF) 具有显著的相似性。Blomquist 等^[21]通过在数据库中检索具有 ARHGEF 特征的蛋白质, 进而确定了 ARHGEF18 的存在, 将其命名为 p114RHOGEF。对该基因进行推导得到的蛋白质计算分子量为 114kD, 转录产物长约 6.4kb, 转录起始位点上游区域富含 GC。该蛋白含有 N 末端 Dbl 同源结构域 (DH), 紧随其后的是 pleckstrin 同源结构域 (PH) 和富含脯氨酸的 C 末端区域, 这个特征与 Rho GTP 酶 GEF 家族其他成员相同。研究中还第 1 次提出 ARHGEF18 能与 RhoA 特异性结合, 从而催化 RhoA 的鸟嘌呤核苷酸交换。Terry 等^[22]进一步报道了 ARHGEF18 通过参与 RhoA 信号传导, 直接控制 RhoA 的激活进而调节细胞连接的组装、屏障形成和上皮细胞分化发育的机制。Xu 等^[23]指出, ARHGEF18 是从原始细胞连接过渡到成熟顶端连接所必需的。Loosli^[24]发现 ArhGEF18 是 RhoA-Rock2 信号传导通路的关键调节因子, 对维持脊椎动物视网膜上皮细胞的极性至关重要, ArhGEF18 活性丧失将导致胚胎眼的严重畸形。

2.2 ARHGEF18 基因突变和临床表型 2017 年 Arno 等^[25]对 899 例诊断明确的遗传性视网膜膜疾病 (IRD) 患者进行全外显子或全基因组测序, 发现了 3 例 NSRP 患者中的 5 种 ARHGEF18 基因突变, 其中 4 个为复合杂合突变,

分别位于4个等位基因上(在ExAC数据库中未找到相同的突变),另一个为纯合突变。患者1是一名37岁女性,无近亲婚配和家族病史,检测到复合杂合突变c.1996C>T:p.(Arg666*)和c.808A>G;p.(Thr270Ala),其父母为各携带一种突变的杂合子。错义突变c.808A>G;p.(Thr270Ala)经计算机预测发现该突变影响了蛋白质上DBL同源结构域(DH)中高度保守的氨基酸残基,而DH是RhoA的相互作用和活化所必需的,所以生物信息学分析该突变为有害突变。患者2是一名51岁男性,检测到在ARHGEF18外显子16上发生无义突变c.2632G>T(p.Glu878*)和框内缺失c.2738_2761del(p.Arg913_Glu920del),由于父母离世DNA样本无法获取,因此未进行共分离分析。24bp的框内缺失产生了8个氨基酸的残基,导致蛋白质高度保守区域部分缺失。患者3的父母为第1代表亲近亲结婚,无眼病家族史,ARHGEF18基因的替换突变(c.1617+5G>A;p.(Asp540Glyfs*63))是最可能的候选突变,该突变将导致ARHGEF18外显子8的框外跳跃,在NHLBI Exome Variant Server数据库中未发现相同突变报道。

3例患者在30~40岁均出现中心视力下降、视野缺损和轻度夜盲,视力为20/30~20/1250。眼底检查显示视盘苍白、视网膜血管变细和不规则的色素迁移。眼底自发荧光(FAF)成像显示广泛的不规则的外周自发低荧光。光学相干断层扫描(OCT)显示视网膜内囊肿。ERG检查表现出严重的视网膜功能障碍,视杆细胞受累程度明显大于视锥细胞。FFA不规则自发荧光、眼底周边部色素沉着和视网膜的厚度变化与伴CRB1基因突变的RP12型患者类似。然而3例患者的CRB1基因突变检测结果均为阴性,对另外10例具有相似视网膜表型的患者进行ARHGEF18基因测序也均未发现任何基因改变。

ARHGEF18基因导致视网膜病变的机制尚未完全了解,可能包括发育和退行性机制。视网膜发育中ARHGEF18功能被破坏的这种假设似乎不能成立,ARHGEF18功能被破坏的结果可能是严重的早发性视网膜营养不良,而3例患者在成年期前视觉功能均良好。更合理的假设是光感受器对RhoA-Rock2信号传导通路所调节的细胞连接敏感性高于其他细胞,导致了成年期视网膜变性的发生。

3 HGSNAT 基因

3.1 HGSNAT 基因定位、克隆和表达 HGSNAT基因定位于8p11.2-p11.1,编码635个氨基酸的乙酰肝素- α -氨基葡萄糖苷N-乙酰转移酶(heparan- α -glucosaminide N-acetyltransferase),也称为跨膜蛋白76。该蛋白催化溶酶体中唯一已知的合成反应:使肝素或硫酸乙酰肝素(HS)乙酰化,将其转化为 α -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶的底物用于进行下一步降解。由于乙酰基供体乙酰辅酶A(AcCoA)在溶酶体环境中不稳定,因此HGSNAT通过跨膜反应催化HS的乙酰化^[26]。硫酸乙酰肝素(heparan sulphate,HS)存在于几乎所有的细胞膜相关蛋白多糖中,在细胞间的相互作用和信号传导中起关键作用^[27]。当HS无法降解而在溶酶体内贮积将导致严重的神经变性疾病——黏多糖贮积症ⅢC型(MPSⅢC)^[28]。

3.2 HGSNAT 基因突变和临床表型 HGSNAT基因最先在黏多糖贮积症ⅢC型(MPSⅢC,也称为Sanfilippo C综合征)患者中被发现,Fan等^[28]将其命名为TMEM76。

MPSⅢC是一种影响神经组织的典型溶酶体贮积的致死性疾病,其特征是进行性神经系统变性,以迟发性RP的视网膜变性为突出特征。通常在2~6岁发病,6~10岁出现严重的神经变性,并在20~30岁左右死亡。目前已知66种突变与MPSⅢC相关^[29]。

2015年Haer-Wigman等^[30]第1次报道NSRP患者的HGSNAT基因突变。德系犹太裔以色列人(Israeli family of Ashkenazi Jewish, AJ)近亲结婚家系中3例RP患者HGSNAT基因第370个核苷酸A错义突变为T,导致外显子3的部分跳跃,该突变在同一人群的211例对照研究中未见。在荷兰家系的3例RP同胞姐弟中发现了复杂的HGSNAT变异,c.[398G>C;1843G>A]在一个等位基因上,c.1843G>A和c.398G>C在另一个等位基因上,产生了c.1843G>A纯合突变和c.398G>C杂合突变。c.1843G>A突变经CADD、Mutation Taster和PolyPhen-2进行蛋白质功能预测结果是致病性的,该突变在MPSⅢC患者中有2次报道^[31-32],均导致HGSNAT酶活性降低50%~80%^[33-34]。所有RP患者均以夜盲症和视野缺损起病,视野表现为环形暗点或周边缺失伴中心视野敏感度下降。AJ家庭中的3例患者在儿童或青春期发病,在40岁左右被诊断为RP,而荷兰家庭的患者症状直到50~60岁左右才出现。除了RP的典型表现外,有2例患者还伴有红色觉减弱。此外,患者血白细胞中HGSNAT与健康对照相比活性降低,但仍高于MPSⅢC患者。因此该报道中提出以下假设:(1)HGSNAT剂量或活性的微小变化就足以导致视网膜发生病变,这已在与多系统溶酶体贮积病相关联的其它基因中多有描述(如CLN3^[35]和MFSD8^[36])。(2)视网膜相比于MPSⅢC相关的其他组织(例如脑),需要更高的HGSNAT活性以维持其功能,同样的现象在其它基因中已被报道(如USH2A、CEP290和BBS1等)^[37-39],这些基因的严重突变通常与综合征遗传性视网膜变性疾病(IRD)相关,而较轻的突变则与非综合征IRD相关。Van Cauwenbergh等^[40]在RP男性患者上发现复合杂合突变,在一个等位基因上鉴定了已知外显子18中的突变:c.1843G>A;p.(Ala615Thr),在另一个等位基因上发现了新的HGSNAT基因突变c.634-408_820+338delinsAGAATATG;p.(Glu212Glyfs*2)导致外显子7和8的2.5-kb缺失。Comander等^[41]在43例患有旁中央性RP(pericentral RP)的先证者队列中,发现HGSNAT确定为4例旁中央性RP患者的致病原因,2例为c.1843G>A;p.(Ala615Thr)纯合突变患者,1例为c.953G>A;p.Ser318Asn纯合突变患者,1例为(c.1843G>A;p.Ala615Thr和c.1464+1G>A;p.?)复合杂合突变。该研究结合既往Haer-Wigman等^[30]、Van Cauwenbergh等^[40]报道中发表的患者临床检查图片,发现所有HGSNAT基因突变的RP患者眼底表现有一定相似性,病变首先影响靠近旁中央部的视网膜,因此HGSNAT可能是导致旁中央性RP的常见基因,应被列入非综合征的RP基因检测PANEL中。

4 ZNF408 基因

4.1 ZNF408 基因的定位、克隆和表达 ZNF408基因又名PRDM17基因,编码锌指蛋白408/PR结构域锌指蛋白17,属于锌指转录因子家族。相关研究预测ZNF408是在血管发育中起作用的转录因子,具体作用机制有待研究,但可以肯定的是ZNF408基因抑制将导致视网膜血管发育障碍等异常。

Collin 等^[42]最早在 2013 年将该基因定位于染色体 11p11.2, 含有 5 个外显子, 由该基因推导得到含 720 个氨基酸的 ZNF408 蛋白具有一个 N 末端 SET 结构域和 10 个 C₂H₂ 型锌指结构域。SET 结构域参与蛋白质之间的相互作用, 锌指结构域将识别并结合多功能 DNA, 进而参与胚胎发育和细胞分化等多种细胞活动。定量 RT-PCR 分析在 11 个成人人体组织中检测到 ZNF408 表达, 视网膜中表达最高, 是其他组织的 30 倍。Collin 等还诱导形成斑马鱼 ZNF408 基因抑制模型, 发现该斑马鱼的视网膜和躯干血管系统发育缺陷, 为 ZNF408 基因突变导致人类视网膜血管异常提供了证据支持。运用免疫组织化学分析技术、双免疫标记技术还发现 ZNF408 在健康成人视网膜的外核层 (ONL) 中表达最强, 神经节细胞层和内外丛状层 (IPL、OPL) 也有表达, 在光感受器细胞中特异性表达而 Müller 细胞中未见, 并且在视网膜血管上表达^[43]。

4.2 ZNF408 基因突变和临床表型 Avila - Fernandez 等^[43]报道了 3 例西班牙家系的 ARRP 患者 ZNF408 基因存在 2 种突变, 这些突变在 1000 Genomes Project 数据库、Exome Variant Server 数据库和 374 个同种族对照中均未发现。来自同一家系的 2 例姐妹 ZNF408 基因第 358、359 个核苷酸的 G 和 T 缺失, 导致外显子 3 移码突变。另一家系中的男性患者 ZNF408 基因第 1 621 个核苷酸 C 被 T 替换, 导致第 541 位高度保守的残基处精氨酸被半胱氨酸取代。其父母为近亲结婚, 其儿子和女儿都是杂合子未见视网膜血管异常。Habibi 等^[44]在一个突尼斯家系中发现 3 例 NSRP 患者, 均为内含子 4 受体剪接位点的纯合突变 c.(653-1G>T), 他们近亲结婚的父母是为杂合突变未受影响。Biswas 等^[45]对巴基斯坦起源的 ARRP 家系进行全外显子分析, 发现 ZNF408 基因 c.1304G>A; p.Arg435Gln 纯合错义突变, 在同种族对照染色体中未见相同突变。

另外, ZNF408 基因还与家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) 相关, 患 EVR 6 型的荷兰家系中, 鉴定了 ZNF408 基因中杂合错义突变 c.1363C>T; p.(His455Tyr)。在患有 EVR6 型的日本男性中检测到潜在的致病性杂合错义突变 c.377G>A. p.Ser126Asn^[43]。

目前已知 ZNF408 基因有 3 种突变类型与 RP 相关, 分别为 c.358_359delGT; p.(Ala122Leufs * 2), c.1621C-T; p.(arg541cys) 和 c.653-1G>T。所有患者的首要症状是夜盲和视野缩窄, 发病年龄为 20~40 岁, 均有视力下降、视野缩窄, 部分患者伴有高度近视、后囊下白内障、眼底视盘苍白、血管变细、骨细胞样色素沉着、ERG 不可记录或显著降低。值得注意的是, 所有 RP 患者均伴玻璃体轻度异常, 这个特征在其他 RP 表型中并不常见, 为临床诊断 ZNF408 相关 RP 提供了一定的参考。

5 总结

RP 是一类遗传性致盲性眼病, 目前尚无有效的防治方法, 通过对 RP 家系的研究、人类基因组计划的进展和大规模测序的完成, 越来越多的 RP 相关基因被定位和克隆, 基因诊断和产前诊断将得到广泛应用。近年来基因治疗也陆续开展, 已上市的 Luxturna 用于治疗 RPE65 基因突变相关疾病, CNGB3、REP1、CHM、RPE65、ND4、RS1、MERTK、RPGR、ABCA5、ABCA4 等基因治疗也在进行临床试验^[46]。在未来的研究中, 定位新的致病基因、深入研究基因的功能和作用通路、了解其分子生物学和遗传

学机制, 对于探索新的治疗途径和预防措施都有着重要意义。

参考文献

- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006; 368(9549):1795-1809
- 李根林. 用科学的态度正确认识视网膜色素变性. *中华眼科杂志* 2009; 45:193
- Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optometry* 2009; 80(7):384-401
- Kaiser PK, Friedman NJ, Pineda R II. *The Massachusetts Eye and Ear Infirmary Illustrated Manual of Ophthalmology*. (2nd ed) . Philadelphia: W.B. Saunders Company 2004:462
- Forsythe E, Beales PL. Bardet - Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(1):8-13
- 邢怡桥, 黄蓉, 李敏. 视网膜色素变性分类的研究进展. *临床眼科杂志* 2017; 25(2):173-176
- RetNet: <https://sph.uth.edu/RetNet/sum-dis.htm> (2019.4.3)
- Berezniuk I, Lyons PJ, Sironi JJ, et al. Cytosolic carboxypeptidase 5 removes α - and γ -linked glutamates from tubulin. *J Biol Chem* 2013; 288(42):30445-30453
- Rogowski K, van Dijk J, Magiera MM, et al. A family of protein-deglutamylating enzymes associated with neurodegeneration. *Cell* 2010; 143(4):564-578
- Kastner S, Thiemann IJ, Dekomien G, et al. Exome Sequencing Reveals AGBL5 as Novel Candidate Gene and Additional Variants for Retinitis Pigmentosa in Five Turkish Families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(13):8045-8053
- Lyons PJ, Sapio MR, Fricker LD. Zebrafish cytosolic carboxypeptidases 1 and 5 are essential for embryonic development. *J Biol Chem* 2013; 288(42):30454-30462
- Rodríguez de la Vega Otazo M, Lorenzo J, Tort O, et al. Functional segregation and emerging role of cilia-related cytosolic carboxypeptidases (CCPs). *FASEB J* 2013; 27(2):424-431
- Aillaud C, Bosc C, Saoudi Y, et al. Evidence for new C-terminally truncated variants of α - and β -tubulins. *Mol Biol Cell* 2016; 27(4):640-453
- Chakrabarti L, Eng J, Martinez RA, et al. The zinc-binding domain of Nna1 is required to prevent retinal photoreceptor loss and cerebellar ataxia in Purkinje cell degeneration (pcd) mice. *Vision Res* 2008; 48(19):1999-2005
- Astuti GD, Arno G, Hull S, et al. Mutations in AGBL5, Encoding α -Tubulin Deglutamylase, Are Associated With Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(14):6180-6187
- Patel N, Aldahmesh MA, Alkuraya H, et al. Expanding the clinical, allelic, and locus heterogeneity of retinal dystrophies. *Genet Med* 2016; 18(6):554-562
- Branham K, Matsui H, Biswas P, et al. Establishing the involvement of the novel gene AGBL5 in retinitis pigmentosa by whole genome sequencing. *Physiol Genomics* 2016; 48(12):922-927
- Niu J, Profirovic J, Pan H, et al. G Protein betagamma subunits stimulate p114RhoGEF, a guanine nucleotide exchange factor for RhoA and Rac1: regulation of cell shape and reactive oxygen species production. *Circ Res* 2003; 93(9):848-856
- Nagase T, Ishikawa K, Miyajima N, et al. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. IX. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which can code for large proteins *in vitro*. *DNA Res* 1998; 5(1):31-39
- Herder C, Swiercz JM, Müller C, et al. ArhGEF18 regulates RhoA-

Rock2 signaling to maintain neuro-epithelial apico-basal polarity and proliferation. *Development* 2013;140(13):2787-2797

21 Blomquist A, Schwörer G, Schabowski H, et al. Identification and characterization of a novel Rho-specific guanine nucleotide exchange factor. *Biochem J* 2000;352(Pt2):319-325

22 Terry SJ, Zihni C, Elbediwy A, et al. Spatially restricted activation of RhoA signalling at epithelial junctions by p114RhoGEF drives junction formation and morphogenesis. *Nat Cell Biol* 2011;13(2):159-166

23 Xu X, Jin D, Durgan J, et al. LKB1 controls human bronchial epithelial morphogenesis through p114RhoGEF-dependent RhoA activation. *Mol Cell Biol* 2013;33(14):2671-2682

24 Loosli F. ArhGEF18 regulated Rho signaling in vertebrate retina development. *Small GTPases* 2013;4(4):242-246

25 Arno G, Carss KJ, Hull S, et al. Biallelic Mutation of ARHGEF18, Involved in the Determination of Epithelial Apicobasal Polarity, Causes Adult-Onset Retinal Degeneration. *Am J Hum Genet* 2017;100(2):334-342

26 Bame KJ, Rome LH. Acetyl coenzyme A: alpha-glucosaminide N-acetyltransferase. Evidence for a transmembrane acetylation mechanism. *J Biol Chem* 1985;260(20):11293-11299

27 Gallagher JT. Multiprotein signalling complexes: regional assembly on heparan sulphate. *Biochem Soc Trans* 2006;34(Pt3):438-441

28 Fan X, Zhang H, Zhang S, et al. Identification of the gene encoding the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo disease type C). *Am J Hum Genet* 2006;79(4):738-744

29 Marcó S, Pujol A, Roca C, et al. Progressive neurologic and somatic disease in a novel mouse model of human mucopolysaccharidosis type IIIC. *Dis Model Mech* 2016;9(9):999-1013

30 Haer-Wigman L, Newman H, Leibu R, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa due to mutations in the mucopolysaccharidosis type IIIC gene, heparan-alpha-glucosaminide N-acetyltransferase (HGSNAT). *Hum Mol Genet* 2015;24(13):3742-3751

31 Hřebíček M, Mrázová L, Seyrantepe V, et al. Mutations in TMEM76* cause mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C syndrome). *Am J Hum Genet* 2006;79(5):807-819

32 Feldhammer M, Durand S, Mrázová L, et al. Sanfilippo syndrome type C: mutation spectrum in the heparan sulfate acetyl-CoA: alpha-glucosaminide N-acetyltransferase (HGSNAT) gene. *Hum Mutat* 2009;30(6):918-925

33 Fedele AO, Hopwood JJ. Functional analysis of the HGSNAT gene in patients with mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C Syndrome). *Hum Mutat* 2010;31(7):E1574-E1586

34 Feldhammer M, Durand S, Pshezhetsky AV. Protein misfolding as an underlying molecular defect in mucopolysaccharidosis III type C. *PLoS*

One 2009;4(10):e7434

35 Wang F, Wang H, Tuan HF, et al. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet* 2014;133(3):331-345

36 Roosing S, van den Born LI, Sangermano R, et al. Mutations in MFSD8, encoding a lysosomal membrane protein, are associated with nonsyndromic autosomal recessive macular dystrophy. *Ophthalmology* 2015;122(1):170-179

37 Rivolta C, Sweklo EA, Berson EL, et al. Missense mutation in the USH2A gene: association with recessive retinitis pigmentosa without hearing loss. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1975-1978

38 den Hollander AI, Koeneke RK, Yzer S, et al. Mutations in the CEP290 (NPHP6) gene are a frequent cause of Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet* 2006;79(3):556-561

39 Estrada-Cuzcano A, Koeneke RK, Senechal A, et al. BBS1 mutations in a wide spectrum of phenotypes ranging from nonsyndromic retinitis pigmentosa to Bardet-Biedl syndrome. *Arch Ophthalmol* 2012;130(11):1425-1432

40 Van Cauwenbergh C, Van Schil K, Cannoodt R, et al. arrEYE: a customized platform for high-resolution copy number analysis of coding and noncoding regions of known and candidate retinal dystrophy genes and retinal noncoding RNAs. *Genet Med* 2017;19(4):457-466

41 Comander J, Weigel-DiFranco C, Maher M, et al. The Genetic Basis of Pericentral Retinitis Pigmentosa-A Form of Mild Retinitis Pigmentosa. *Genes (Basel)* 2017;8(10). pii:E256

42 Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, et al. ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(24):9856-9861

43 Avila-Fernandez A, Perez-Carro R, Corton M, et al. Whole-exome sequencing reveals ZNF408 as a new gene associated with autosomal recessive retinitis pigmentosa with vitreal alterations. *Hum Mol Genet* 2015;24(14):4037-4048

44 Habibi I, Chebil A, Kort F, et al. Exome sequencing confirms ZNF408 mutations as a cause of familial retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet* 2017;38(5):494-497

45 Biswas P, Naeem MA, Ali MH, et al. Whole-Exome Sequencing Identifies Novel Variants that Co-segregates with Autosomal Recessive Retinal Degeneration in a Pakistani Pedigree. *Adv Exp Med Biol* 2018;1074:219-228

46 Dias MF, Joo K, Kemp JA, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res* 2018;63:107-131