

家族性渗出性玻璃体视网膜病变致病基因的研究进展

江华维,张利伟

引用:江华维,张利伟. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变致病基因的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(4):574-578

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81860171);云南省卫生健康委员会医学后备人才培养计划项目(No.H-2018020)

作者单位:(650021)中国云南省昆明市,云南大学附属医院 云南省第二人民医院 云南省眼科医院 昆明医科大学第四附属医院

作者简介:江华维,在读硕士研究生,研究方向:小儿眼底病。

通讯作者:张利伟,毕业于中山大学,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:小儿眼底病. drzhangliwei@163.com

收稿日期:2021-04-27 修回日期:2022-02-25

摘要

家族性渗出性玻璃体视网膜病变(FEVR)是一种严重的临床和遗传异质性视网膜疾病,以周边视网膜血管发育异常为特征。FEVR的临床表型较多,典型的特征是视网膜皱褶;FEVR的遗传方式也较多,具有很高的遗传异质性,包含常染色体隐性遗传,X染色体隐性遗传,常染色体显性遗传以及其他的散在遗传方式。迄今为止已经证实9个FEVR致病基因:NDP、FZD4、LRP5、CTNNA1、TSPAN12、ZNF408、KIF11、CTNNA1、JAG1基因。这些基因主要参与Wnt、Notch和Norrin- β -catenin等信号通路。本文从上述9个FEVR致病基因及其信号通路等方面进行综述。

关键词:家族性渗出性玻璃体视网膜病变;遗传;致病基因
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.4.09

Research progress on pathogenic genes of familial exudative vitreoretinopathy

Hua-Wei Jiang, Li-Wei Zhang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81860171); Medical Reserve Talent Cultivation Program of Yunnan Provincial Health Committee (No.H-2018020)

Affiliated Hospital of Yunnan University; The Second People's Hospital of Yunnan; Yunnan Eye Hospital; Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Correspondence to: Li-Wei Zhang. Affiliated Hospital of Yunnan University; The Second People's Hospital of Yunnan; Yunnan Eye Hospital; Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China. drzhangliwei@163.com

Received: 2021-04-27 Accepted: 2022-02-25

Abstract

• Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a severe clinically and genetically heterogeneous retinal disease which characterized by abnormal development of the peripheral retinal vessels. FEVR presents many clinical phenotypes, the main and typical feature is retinal folds. There are various inheritance modes with high genetic heterogeneity of FEVR including autosomal recessive, X-recessive, autosomal dominant recessive, and other scattered inheritance modes. So far, nine FEVR pathogenic genes have been reported: NDP, FZD4, LRP5, CTNNA1, TSPAN12, ZNF408, KIF11, CTNNA1, and JAG1 genes. These genes are mainly involved in signaling pathways such as Wnt, Notch, and Norrin- β -catenin. This article reviews the above nine FEVR pathogenic genes and their signaling pathways.

• **KEYWORDS:** familial exudative vitreoretinopathy; genetics; pathogenic genes

Citation: Jiang HW, Zhang LW. Research progress on pathogenic genes of familial exudative vitreoretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(4):574-578

0 引言

家族性渗出性玻璃体视网膜病变(familial exudative vitreoretinopathy, FEVR)是一种以视网膜血管系统发育异常为特征的先天性遗传疾病。1969年Criswick等^[1]第一次报道此病。其临床表型多种多样,视网膜皱褶是FEVR主要而且典型的特征^[2]。不同患者、不同家系以及同一患者双眼之间的严重程度都可不一样,其临床异质性较高。另外,Li等^[3]研究发现FEVR患者的双基因突变会比单基因突变更为严重。Poulter等^[4]也报道了严重FEVR患者可能携带两个突变等位基因,这表明突变的剂量会影响FEVR的表型。在FEVR患者中发现的大多数突变基因是参与Wnt信号通路中的FZD4、LRP5和TSPAN12以及Norrin- β -catenin信号通路中的NDP基因。有报道称^[5]LRP5、FZD4、ZNF408、TSPAN12、NDP或KIF11基因突变是38.7%中国FEVR患者的病因。FEVR病变可终生不断进展,患者需要终生随访监测,而且这也是青少年视网膜脱离的最常见因素之一^[6-7]。荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)和基因筛查为FEVR的检测和诊断提供重要依据^[8-10]。全部FEVR患者中有一半患者不是上述基因突变导致的,说明还有未知的突变基因仍有待筛查鉴定。本文就目前发现的FEVR致病基因及其信号通路等方面进行综述,以期待能够深入了解

FEVR 的发病机制及其相关信号通路,为后续 FEVR 的诊断、治疗等提供一些新思路。

1 FEVR 的发病机制和致病基因

1.1 FZD4 基因

FZD4 位于人染色体 11q14.2, 含有 7383 个碱基。FZD4 是 Frizzled 家族成员之一,其家族是由 10 个 Frizzled 受体组成。Frizzled 家族成员属于 G 蛋白偶联受体,编码细胞信号转导、细胞增殖和细胞凋亡的相关蛋白。Frizzled 受体家族成员在肿瘤、心肌肥大、视网膜发育和精神分裂症的发生中具有关键作用,此外在胚胎发育过程中也有重要作用。

FZD4 基因所编码的卷曲蛋白是由 537 个氨基酸构成,是位于质膜上的 7 次跨膜受体。在视网膜中,该蛋白与 Norrin 配体有特异性结合功能,Norrin 配体与 Frizzled4 结合以激活正常血管形成过程中的 Wnt 信号通路,且 Frizzled4 富含半胱氨酸的结构域(cysteine-rich domain, CRD)在 Norrin-Frizzled4 结合中起关键作用。Wnt 配体和受体是眼睛发育和眼部血管生成的关键调节因子,Wnt 信号参与调节眼睛的多个血管床,包括玻璃体血管的消退和视网膜血管结构层的发育^[11];Wnt 信号通路的功能缺失改变会引起人类罕见的遗传性眼病如 Norrie 病、眼部血管缺陷的 FEVR 等。

Han 等^[12]在 6 个 FEVR 家族中发现,NDP 和 FZD4 突变患者与正常家系成员相比,其 NDP 和 FZD4 活性至少降低了 50%,最终,免疫沉淀表明 FZD4 突变可在不同程度降低 Norrin 配体和 Frizzled4 的结合作用。FEVR 的基因型-表型相关性复杂,FZD4 中的突变也许会导致多样化和不对称的表型^[13]。Seemab 等^[14]认为 FZD4 通过基因复制、序列分歧和蛋白构象重塑的复杂模式获得了新的功能或上位性,尤其是 Frizzled4 蛋白羧基末端区域的 495~537 位氨基酸可能对其正常功能和(或)病理生理学至关重要。Frizzled4 蛋白的这一关键区域可能为人类视网膜血管疾病开发新型治疗方法提供机会。

1.2 LRP5 基因

LRP5 基因位于染色体 11q13.4,编码 Wnt 共受体-低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(LRP5),LRP5 基因突变导致 Wnt 信号通路的破坏,会发生骨质疏松以及视网膜血管缺陷疾病 FEVR。Chen 等^[15]在研究 Lrp5 (-/-)小鼠视网膜中参与细胞间黏附、血管形态改变以及膜转运相关基因的表达情况时,发现与野生型小鼠相比,紧密连接蛋白 claudin5 和氨基酸转运蛋白 slc38a5 在 Lrp5 (-/-)小鼠视网膜中均高度下调,同样包括 Wnt7b 在内的几种 Wnt 配体表达水平也下降。这表明 LRP5 调节并影响视网膜血管生成的多组基因。此外,LRP5 和 FZD4 蛋白形成共受体复合物,一同参与并活化 Wnt 信号通路。Tian 等^[16]认为单侧周边视网膜异常的鉴别应包括对 FEVR 的考虑,一般更常见于 LRP5 基因突变。Ubels 等^[17]在实验中敲除大鼠 LRP5 基因,发现大鼠模型可发生低骨量、骨密度降低和骨大小减小等状况。此外,LRP5 缺陷大鼠视网膜浅层血管稀疏、排列紊乱,有广泛的渗出,血管化面积、血管长度减少,证明 Wnt 信号通路在骨和视网膜发育中的重要作用。

1.3 NDP 基因

NDP 基因位于 X 染色体 11.4。其编码的 Norrin 是一种分泌信号因子,具有自分泌和/或旁分泌作用生长因子的结构和功能特征。NDP 基因参与视网膜血管的形成和神经分化。

与 NDP 基因相关的 FEVR 病变是一组 X 染色体隐性连锁疾病,其特征是视网膜的退行性和增生性改变,偶尔伴有不同程度的智力低下和感觉神经性听力丧失。NDP 基因突变导致视网膜浅层的毛细血管生长受损和视网膜内层血管的发育异常。除视网膜血管生长缺陷外,NDP 基因敲除小鼠的内耳还存在血管发育缺陷,与 Norrie 患者一样,听力丧失。但是 Sudha 等^[18]研究发现完整 NDP 基因缺失的患者在其生命的前十年没有表现出任何明显的智力低下或感觉神经性听力丧失。NDP 突变还可引起色素失禁症(incontinentia pigmenti, IP),IP 患者的眼部改变与 FEVR 患者的视网膜脱离极其相似^[19]。此外,El-Sehemy 等^[20]报道 Norrin 通过 Notch 和 Wnt 信号通路介导胶质母细胞瘤的促进和抑制作用,确定了 Norrin 在人类脑癌进展中的重要作用。

Norrin 与跨膜 FZD4 高亲和力结合,与 LRP5 和 TSPAN12 辅助受体形成 Norrin/FZD4 复合物,激活 Norrin- β -catenin 信号通路。有研究表明 RCBTB1 基因也参与 Norrin/FZD4 复合物形成的过程,并推测 RCBTB1 是玻璃体视网膜病变致病基因^[21]。另外,NDP、FZD4 和 LRP5 这三个致病基因均参与 Wnt 信号通路,是其配体复合物,当配体复合物与 Wnt 受体结合后,抑制 β -catenin 降解的信号通路被激活, β -catenin 得以沉积在细胞质内,随后进入细胞核与相关细胞因子作用,最后使目的基因能正常表达。Wnt 和 Norrin- β -catenin 信号通路很相似,均对正常的视网膜血管生成至关重要。

1.4 TSPAN12 基因

TSPAN12 基因位于人染色体 7q31.31 上,其编码的四跨膜蛋白 12 是由 305 个氨基酸构成,是四分子交联体超家族。在视网膜中,四跨膜蛋白 12 和 Norrin 配体介导血管生成。Lai 等^[22]发现 TSPAN12 是一种 Norrin 共受体,并且通过其胞外循环与 Frizzled4 和 Norrin 作用,可放大 Frizzled4 配体的选择性和信号转导。Savarese 等^[23]研究发现与 TSPAN12 突变相关的 FEVR 被认为是常染色体显性和隐性遗传。Seo 等^[24]确定 TSPAN12 大片段缺失突变的患者比 TSPAN12 碱基置换突变的患者更常见,所以在 FEVR 的筛查和诊断中以及 FEVR 患者的常规基因检查中,应考虑 TSPAN12 大片段缺失和重复。Yang 等^[25]研究表明与 TSPAN12 突变相关的 FEVR 表型在一个家族内的不同个体之间以及同一个体的双眼之间均有很大的差异。Xu 等^[26]也报道 TSPAN12 基因突变导致的同一家族成员的疾病严重程度存在较大差异,TSPAN12 基因突变引起的家族内临床异质性强调了该基因突变表型-基因型相关性的复杂,此外在胚胎发育过程中还存在参与眼部血管化的其他遗传和环境因素^[27]。

1.5 ZNF408 基因

ZNF408 基因位于染色体 11p11.2,编码的锌指蛋白 408 由 720 个氨基酸组成。Collin 等^[28]通

过吗啡诱导的斑马鱼 ZNF408 基因下调模型,揭示了视网膜和躯干脉管系统发育中的缺陷,ZNF408 突变会导致人类异常的视网膜血管生成,并与 FEVR 相关。目前人们对 ZNF408 的分子作用以及其突变如何导致 FEVR 的临床特征知之甚少。

此外,Habibi 等^[29]使用外显子组测序证实 ZNF408 突变还是导致家族性视网膜色素变性的病因。Musada 等^[30]通过基因筛查显示 110 例印度 FEVR 患者中 FZD4 (8.0%)、TSPAN12 (5.4%) 和 ZNF408 (2.7%) 基因的突变频率不同,表明它们在疾病发病机制中的潜在作用不同,观察到的突变与疾病表型分离,并显示出不同的表现型。Karjosukarso 等^[31]制成 2 个截短 ZNF408 的纯合突变斑马鱼模型,1 个模拟人 H455Y 的杂合突变模型以及 1 个纯合错义突变 ZNF408 模型,这几个 ZNF408 突变的斑马鱼模型都表现出进行性视网膜血管病理,最初的特征是受精 5d 后玻璃体血管发育缺陷,视网膜血管功能不全,其数据也证明了 ZNF408 在视网膜血管系统的发育和维持过程中起重要作用。

1.6 KIF11 基因 KIF11 基因位于人染色体 10q24.1,其编码的 EG5 蛋白是驱动蛋白家族成员之一,在增殖细胞中可见该蛋白的高表达。KIF11 定位于有丝分裂期的纺锤体微管,在双极纺锤体的形成和分离过程中起重要作用。

Ostergaard 等^[32]在 2012 年确定了小头畸形、淋巴水肿、脉络膜视网膜发育异常个体中的 KIF11 突变,对上述患者的 KIF11 突变鉴定表明 EG5 参与视网膜和淋巴结构的发育和维持过程。2a 后,Robitaille 等^[33]研究表明 FEVR 与 KIF11 突变引起的小头畸形、淋巴水肿和脉络膜视网膜发育异常疾病的表型重叠,并指出 KIF11 基因在视网膜血管发育中起作用,且可能与 FEVR 的发生有关。Li 等^[34]也发现 KIF11 基因突变引起一种少见的常染色体显性遗传病,即小头畸形伴有或不伴有脉络膜视网膜病变、淋巴水肿或智力发育迟滞 (microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphoedema, or mental retardation, MCLMR),而且并进一步证实了先前的结论,即 KIF11 以常染色体显性遗传引起 FEVR,同时还建议在未来的实践中对 FEVR 患者进行 MCLMR 特征的检查,如小头畸形、淋巴水肿等。

Chen 等^[35]在研究 KIF11 突变的 9 例 FEVR 患者的突变类型以及基因型与表型的相关性时,发现 55.6% (5/9) 患者致病突变为移码突变,44.4% (4/9) 患者突变为新型突变。88.9% (8/9) 患者 KIF11 突变有典型的 FEVR 表现。66.7% (6/9) 先证者被检测到有小头畸形。另外,Birtel 等^[36]发现 KIF11 相关性视网膜疾病在个体间的表型上存在很大差异;进行性视网膜变性也进一步表明 KIF11 不仅在眼部发育中起作用,而且在维持视网膜的形态和功能过程中也有着重要作用。

1.7 CTNNB1 基因 CTNNB1 基因位于染色体 3p21 上,编码 β -连环蛋白,是一种黏附的连接蛋白,支持上皮组织各层之间的完整性并介导细胞间信号转导。 β -连环蛋白是经典 Wnt 信号中基因转录的最终介质,其既参与细胞间

的黏附连接,还影响很多种重要基因,这表明了该信号通路在调节细胞增殖中所起的重要作用。此外,CTNNB1 也与肿瘤的发生发展有关,在肝癌等其他肿瘤组织中都见到该蛋白的高表达。

先前的研究大多报道 CTNNB1 杂合突变是综合征型智力障碍 (intellectual disability, ID) 和自闭症障碍的病因。2016 年 Dixon 等^[37]首次报道了 CTNNB1 突变与 FEVR 表型相关的案例。在 Panagiotou 等^[38]的研究中,发现 CTNNB1 突变可引起 FEVR,并且 FEVR 可以是综合征型智力障碍表型的一部分,这进一步确定了 β -Catenin 信号在视网膜血管发育中所起的作用。有研究表明 CTNNB1 中的截短突变以常染色体显性遗传方式导致 FEVR 或 Norrie 疾病;CTNNB1、KIF11 或 NDP 突变的患者可能具有相似或重叠的表型,但这一现象还需要进一步研究^[39]。Coussa 等^[40]报道了 1 例小头畸形、轻度运动发育迟缓且伴有 FEVR 的患儿,从临床和遗传学发现,CTNNB1 突变是 FEVR 伴小头畸形的罕见原因。

1.8 JAG1 基因 JAG1 基因位于 20 号染色体短臂上,JAG1 是细胞表面的一种配体,在高度保守的 Notch 信号通路中起作用。Notch 信号通路在细胞生长发育过程中有着至关重要的作用,此外,在许多器官系统中也都非常常见。经典的 JAG1-Notch 相互作用导致蛋白水解的级联反应,从而将 Notch 胞内结构域转运到细胞核中,在细胞核中它起激活靶基因下游转录的作用^[41]。JAG1 突变与多种疾病有关,包括多系统疾病,如累及肝脏、心脏、骨骼、眼睛、面部、肾脏和脉管系统的 Alagille 综合征^[42] (alagille syndrome)。此外,也发现 JAG1 的突变与多种类型的癌症有关,如乳腺癌和结肠癌等。

Zhang 等^[43]报道了 FEVR 患者 JAG1 的 3 个杂合突变 - c. 413C > Tp. (A138V)、c. 1415G > Ap. (R472H) 和 c.2884A > Gp. (T962A),后续的检测发现突变的 JAG1 蛋白 JAG1-A138V 和 JAG1-T962A 几乎失去了所有活性,JAG1-R472H 失去了大约 50% 的活性,并证明小鼠 JAG1 的缺失导致血管生成前沿的尖端细胞减少,血管生长受阻,从而导致视网膜血管生成缺陷。先前报告的 FEVR 案例多由 Wnt 和 Norrin- β -catenin 信号转导途径的 4 个核心基因 NDP、FZD4、LRP5 以及 TSPAN12 的突变引起。此研究表明,JAG1 是 Notch 信号通路的重要配体,是一种新的 FEVR 候选基因,并指出了治疗干预的潜在靶标。Zeng 等^[44]研究表明癌细胞中 JAG1 的过表达促进了小鼠新生血管形成和移植瘤的生长,也说明 JAG1 可能与血管生成过程中的促血管生成活性有关。或许在疾病条件下抑制 JAG1 的表达可能抑制血管生长,这在肿瘤和新生血管疾病(如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变和 FEVR 等)的治疗中很重要。研究 JAG1-Notch 信号通路在 FEVR 发病机制中的作用对了解视网膜血管生成的潜在机制很有价值。

1.9 CTNNA1 基因 CTNNA1 基因定位于人染色体 5q31 上,编码的 α -连环蛋白在正常组织内普遍表达,但是在很多肿瘤组织内却表达下调,和肿瘤的进展及预后联系紧

密。CTNNA1 基因是一个肿瘤抑制基因,有抑制细胞增殖和促进细胞凋亡的作用,受表观遗传机制的调节。Zhu 等^[45]在 2021 年研究发现 CTNNA1 突变通过过度激活 β -catenin 通路和破坏细胞间黏附连接而引起 FEVR。且通过外显子测序确定了 CTNNA1 的 3 个杂合突变 (p.F72S、p.R376Cfs \times 27 和 p.P893L),并进一步证明了是由于钙黏素-连环蛋白复合物内蛋白相互作用受损导致 Norrin- β -catenin 信号的过度激活,所以精确调节、激活 β -catenin 信号通路对视网膜血管发育至关重要,并且此研究为 FEVR 的发病机制提出了新的见解。

2 总结与展望

综上所述,FEVR 对视功能的危害极大,我们得加以重视,早发现、早诊断、早治疗。近年来新发现数个致病基因,迄今为止共发现 FZD4、LRP5、NDP、CTNNA1、TSPAN12、ZNF408、KIF11、CTNBN1、JAG1 九个致病基因,对这些基因的功能以及所参与的信号通路均有一定的研究和了解。但依然有很大部分患者的致病基因不明确,其发生机制还不甚了解。然而好消息是目前可以使用产前遗传学分析与超声结合以及基因检测等技术,可大大提高 FEVR 的诊出率,预测高危婴儿的出生预后。目前基因检测以及治疗等技术在快速发展,这将进一步认识以上基因在 FEVR 中的作用,以及发现更多相关致病基因,也将进一步推进对 FEVR 的认识,为该疾病的治疗和预防带来可能。

参考文献

- 1 Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1969;68(4): 578-594
- 2 Wang ZR, Chen CL, Sun LM, et al. Symmetry of folds in FEVR: a genotype-phenotype correlation study. *Exp Eye Res* 2019;186:107720
- 3 Li YA, Peng J, Li JK, et al. The characteristics of digenic familial exudative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(11):2149-2156
- 4 Poulter JA, Davidson AE, Ali M, et al. Recessive mutations in TSPAN12 cause retinal dysplasia and severe familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(6): 2873-2879
- 5 Rao FQ, Cai XB, Cheng FF, et al. Mutations in LRP5, FZD4, TSPAN12, NDP, ZNF408, or KIF11 genes account for 38.7% of Chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(5):2623-2629
- 6 Liche F, Majji AB. Familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2012;119(5):1093
- 7 Kondo H. Complex genetics of familial exudative vitreoretinopathy and related pediatric retinal detachments. *Taiwan J Ophthalmol* 2015;5(2): 56-62
- 8 邢怡桥,周晶,李拓.家族性渗出性玻璃体视网膜病变的诊断与治疗. *国际眼科杂志* 2018;18(11):1978-1981
- 9 Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, et al. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118(10): 2070-2075
- 10 Kashani AH, Brown KT, Chang E, et al. Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2014;121(11):2220-2227

- 11 Wang ZX, Liu CH, Huang S, et al. Wnt Signaling in vascular eye diseases. *Prog Retin Eye Res* 2019;70:110-133
- 12 Han S, Sun JH, Yang LW, et al. Role of NDP- and FZD4-related novel mutations identified in patients with FEVR in norrin/ β -catenin signaling pathway. *Biomed Res Int* 2020;2020:7681926
- 13 Wang SY, Zhang X, Hu YQ, et al. Clinical and genetical features of probands and affected family members with familial exudative vitreoretinopathy in a large Chinese cohort. *Br J Ophthalmol* 2021;105(1):83-86
- 14 Seemab S, Pervaiz N, Zehra R, et al. Molecular evolutionary and structural analysis of familial exudative vitreoretinopathy associated FZD4 gene. *BMC Evol Biol* 2019;19(1):72
- 15 Chen J, Stahl A, Krahn NM, et al. Retinal expression of Wnt-pathway mediated genes in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (Lrp5) knockout mice. *PLoS One* 2012;7(1):e30203
- 16 Tian T, Chen CL, Zhang X, et al. Clinical and genetic features of familial exudative vitreoretinopathy with only-unilateral abnormalities in a Chinese cohort. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(9):1054-1058
- 17 Ubels J, Diegel C, Foxa G, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5-deficient rats have reduced bone mass and abnormal development of the retinal vasculature. *CRISPR J* 2020;3(4):284-298
- 18 Sudha D, Ganapathy A, Mohan P, et al. Clinical and genetic analysis of Indian patients with NDP-related retinopathies. *Int Ophthalmol* 2018; 38(3):1251-1260
- 19 Shastri BS, Trese MT. Evaluation of the norrie disease gene in a family with incontinentia pigmenti. *Ophthalmic Res* 2000; 32(4): 181-184
- 20 El-Sehemy A, Selvadurai H, Ortin-Martinez A, et al. Norrin mediates tumor-promoting and-suppressive effects in glioblastoma via Notch and Wnt. *J Clin Investig* 2020;130(6):3069-3086
- 21 Wu JH, Liu JH, Ko YC, et al. Haploinsufficiency of RCBTB1 is associated with Coats disease and familial exudative vitreoretinopathy. *Hum Mol Genet* 2016;25(8):1637-1647
- 22 Lai MB, Zhang C, Shi JL, et al. TSPAN12 is a norrin co-receptor that amplifies Frizzled4 ligand selectivity and signaling. *Cell Rep* 2017;19(13):2809-2822
- 23 Savarese M, Spinelli E, Gandolfo F, et al. Familial exudative vitreoretinopathy caused by a homozygous mutation in TSPAN12 in a cystic fibrosis infant. *Ophthalmic Genet* 2014;35(3):184-186
- 24 Seo SH, Kim MJ, Park SW, et al. Large deletions of TSPAN12 cause familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(15):6902-6908
- 25 Yang H, Xiao X, Li S, et al. Novel TSPAN12 mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy and their associated phenotypes. *Mol Vis* 2011; 17: 1128-1135
- 26 Xu Y, Huang L, Li J, et al. Novel mutations in the TSPAN12 gene in Chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Mol Vis* 2014; 20: 1296-1306
- 27 Gal M, Levanon EY, Hujeirat Y, et al. Novel mutation in TSPAN12 leads to autosomal recessive inheritance of congenital vitreoretinal disease with intra-familial phenotypic variability. *Am J Med Genet A* 2014;164A(12):2996-3002
- 28 Collin RWJ, 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 USA* 2013;110(24): 9856-9861

- 29 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
- 30 Musada GR, Syed H, Jalali S, *et al.* Mutation spectrum of the FZD-4, TSPAN12 AND ZNF408 genes in Indian FEVR patients. *BMC Ophthalmol* 2016;16:90
- 31 Karjosukarso DW, Ali Z, Peters TA, *et al.* Modeling ZNF408-associated FEVR in zebrafish results in abnormal retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(2):39
- 32 Ostergaard P, Simpson MA, Mendola A, *et al.* Mutations in KIF11 cause autosomal - dominant microcephaly variably associated with congenital lymphedema and chorioretinopathy. *Am J Hum Genet* 2012;90(2):356-362
- 33 Robitaille JM, Gillett RM, LeBlanc MA, *et al.* Phenotypic overlap between familial exudative vitreoretinopathy and microcephaly, lymphedema, and chorioretinal dysplasia caused by KIF11 mutations. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(12):1393-1399
- 34 Li JK, Fei P, Li YA, *et al.* Identification of novel KIF11 mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy and a phenotypic analysis. *Sci Rep* 2016;6:26564
- 35 Chen CL, Sun LM, Li SS, *et al.* Novel variants in familial exudative vitreoretinopathy patients with KIF11 mutations and the Genotype - Phenotype correlation. *Exp Eye Res* 2020;199:108-165
- 36 Birtel J, Gliem M, Mangold E, *et al.* Novel insights into the phenotypical spectrum of KIF11-associated retinopathy, including a new form of retinal ciliopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(10):3950-3959
- 37 Dixon MW, Stem MS, Schuette JL, *et al.* CTNNB₁ mutation associated with familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) phenotype. *Ophthalmic Genet* 2016;37(4):468-470
- 38 Panagiotou ES, Sanjurjo Soriano C, Poulter JA, *et al.* Defects in the cell signaling mediator β -catenin cause the retinal vascular condition FEVR. *Am J Hum Genet* 2017;100(6):960-968
- 39 Sun WM, Xiao XS, Li SQ, *et al.* Germline mutations in CTNNB₁ associated with syndromic FEVR or norrie disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(1):93-97
- 40 Coussa RG, Zhao Y, De Benedictis MJ, *et al.* Novel mutation in CTNNB₁ causes familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) and microcephaly: case report and review of the literature. *Ophthalmic Genet* 2020;41(1):63-68
- 41 Grochowski CM, Loomes KM, Spinner NB. Jagged1 (JAG1): Structure, expression, and disease associations. *Gene* 2016;576(1 Pt 3):381-384
- 42 Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis* 2018;22(4):625-641
- 43 Zhang L, Zhang X, Xu HJ, *et al.* Exome sequencing revealed Notch ligand JAG1 as a novel candidate gene for familial exudative vitreoretinopathy. *Genet Med* 2020;22(1):77-84
- 44 Zeng QH, Li SL, Chepeha DB, *et al.* Crosstalk between tumor and endothelial cells promotes tumor angiogenesis by MAPK activation of Notch signaling. *Cancer Cell* 2005;8(1):13-23
- 45 Zhu XJ, Yang M, Zhao PQ, *et al.* Catenin α 1 mutations cause familial exudative vitreoretinopathy by overactivating Norrin/ β -catenin signaling. *J Clin Invest* 2021;131(6):139869