

· 综 述 ·

家族性渗出性玻璃体视网膜病变基因研究进展

唐妙 综述 李梓敬 丁小燕 审校

510060 广州, 中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室

通信作者: 丁小燕, Email: dingxy75@gmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.06.017

【摘要】 家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (FEVR) 是以周边视网膜血管发育异常或不发育为特征的遗传性视网膜血管疾病, 临床表现多样, 遗传异质性明显。近年来发现数种与 FEVR 相关的致病基因, 包括 *FZD4*、*LRP5*、*TSPAN12*、*NDP* 和 *ZNF408*, 致常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传及 X 染色体连锁隐性遗传。*FZD4* 编码卷曲蛋白 4, 与 *LRP5* 及 *TSPAN12* 蛋白组成受体复合物, 结合 Wnt 或 *NDP* 编码的 Norrin 蛋白, 参与活化典型 Wnt 或 Norrin 通路, 在视网膜血管发育中起重要作用。*ZNF408* 编码锌指蛋白, 致常染色体显性遗传 FEVR。本文就 FEVR 基因研究进展进行综述。

【关键词】 家族性渗出性玻璃体视网膜病变; 眼部疾病/遗传学; Wnt 信号通路; 血管生成

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81470645); 中山大学重大培育和新兴交叉学科资助计划项目 (15ykjc22d)

Research progress on genetics of familial exudative vitreoretinopathy Tang Miao, Li Zijing, Ding Xiaoyan
State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China
Corresponding author: Ding Xiaoyan, Email: dingxy75@gmail.com

【Abstract】 Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is an inherited retinal disorder characterized by abnormal vascularization of the peripheral retina with a variety of phenotypes. Genetic analyses have identified five causative genes, including *FZD4*, *LRP5*, *NDP*, *TSPAN12* and *ZNF408*, which were associated with autosomal dominant (AD), autosomal recessive and X-linked recessive FEVR. *FZD4*, *LRP5* and *TSPAN12* are key genes in classical Wnt pathway, which plays an important role in retinal angiogenesis. *FZD4* encodes FZD4 protein that forms a receptor complex with *LRP5* and *TSPAN12*. The complex binds with Wnt ligand or Norrin, encoding by *NDP*, to active Wnt/Norrin signaling network. *ZNF408* encodes zinc finger protein, which is associated with AD FEVR. The current review provided a comprehensive summary of the genes involved in FEVR.

【Key words】 Familial exudative vitreoretinopathy; Eye diseases/genetics; Wnt signaling pathway; Angiogenesis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470645); Research Funds of Sun Yat-sen University (15ykjc22d)

家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) 是以周边视网膜血管发育异常或不发育为特征的遗传性视网膜血管疾病, 由 Criswick 和 Schepens 于 1969 年首次发现并命名^[1]。FEVR 的病理过程主要为周边部视网膜血管化不完全而致视网膜缺血和缺氧, 引起血管渗漏、新生血管形成、玻璃体视网膜牵引、黄斑异位、玻璃体积血、视网膜皱褶或全脱离等不同程度的病理改变, 严重影响患者视功能。FEVR 临床表现多样, 同一家系不同成员症状也不尽相同, 严重受累者往往于婴儿期就表现出重度视力障碍, 伴眼球震颤、小眼球、白内障等症状, 而轻症患者可仅有轻度视力障碍,

或完全无症状, 仅眼底检查时发现周边视网膜有典型病变。

FEVR 的遗传异质性明显, 即相同临床表型可由不同基因突变所致, 而相同基因突变也可致多种临床表型。常染色体显性遗传 (autosomal dominant, AD) 为 FEVR 主要的遗传方式, 外显率几乎达 100%, 常染色体隐性遗传 (autosomal recessive, AR) 和 X 染色体连锁隐性遗传 (X-linked recessive, XL) FEVR 也有报道。已知多种基因突变可致 FEVR, 如 *NDP* (编码 Norrin 蛋白)、*FZD4* [编码卷曲蛋白 4 (frizzled-4, FZ4)]、*LRP5* (编码 LRP5 蛋白) 和 *TSPAN12* (编码四旋蛋白 12)。这些基因的产物均参与典型 Wnt 或 Norrin 通路。

1 Wnt 通路概况

Wnt 信号转导通路进化高度保守,当 Wnt 未与 FZD4/LRP5 蛋白受体复合物结合,细胞质中 β -连锁蛋白(β -catenin)被泛素-蛋白酶体通路降解,目的基因保持抑制状态;反之,若 Wnt 与受体复合物结合,信号通路被激活,抑制细胞质内 β -catenin 的降解, β -catenin 含量增加并进入细胞核,与 T 细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhancer factor,TCF/LEF)作用,促进目的基因表达(图 1)。Noririn 通路与典型 Wnt/ β -catenin 通路有许多相似之处:Noririn 蛋白配体结合 FZ4/LRP 受体,并需要 *TSPAN12* 编码的四旋蛋白参与,促进 FZ4 多聚化,共同活化 β -catenin/TCF 转录通路。

Wnt 及 Norrin 通路作用于多种组织,且在眼部血管生长过程中起重要作用。视网膜内 Norrin 蛋白主要由 Müller 细胞产生,继而结合血管内皮细胞上 FZ4 受体,通过调控内皮细胞-壁细胞间的相互作用以控制血管生长。视网膜血管发育迟缓是导致 FEVR、Norrie 病等以视网膜异常血管化为特征疾病的共同基础。Ye 等^[2]通过观察 *fz4*^{CKOPAP/-} 基因敲除模型鼠,证实 Norrin/FZ4/LRP 通路在视网膜血管内皮细胞发育中起重要作用。

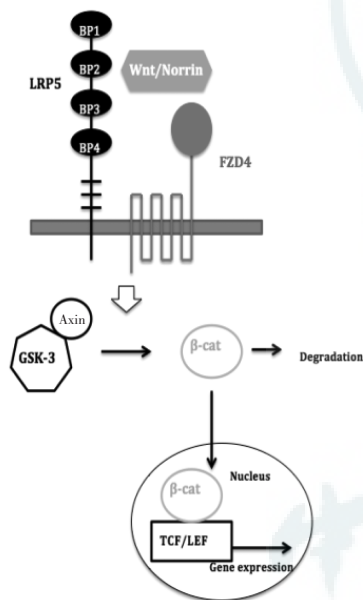


图 1 典型 Wnt/ β -catenin 通路 FZD4 及 LRP5 基因产物组成受体复合物,与 Wnt 或 Norrin 蛋白结合,介导 Wnt 下游信号转导。LRP5 蛋白末端序列与 Axin 结合,Axin 起支架作用并与 GSK-3、 β -cat 组成复合物,促进 β -cat 的磷酸化并进入细胞核与 TCF/LEF 作用 BP: β -螺旋;Axin:轴蛋白;GSK:糖原合成激酶; β -cat: β -钙紧张素;TCF/LEF:T 细胞因子/淋巴增强因子

2 FZD4

FZD4 基因位于染色体 11q4.2,含 2 个外显子,编码由 537 个氨基酸组成的 7 次跨膜卷曲蛋白 FZ4。与卷曲家族其他成员相似,FZ4 细胞膜外侧部分富含半胱氨酸结构域(cysteine-rich domain,CRD),其细胞膜内侧结构域包含 T-X-V PDZ 连接序列和 KTXXXW 序列。CRD 高度保守,是结合 Wnt 配体的重要位点,也是致病性突变常发生区域;若 CRD 结构异常,FZ4 无法与配体结合,从而影响 Wnt 或 Norrin 通路的活化。目前报道过的 H69Y、M105V、E180K、C106G、M157K、M105T、M157V 等 *FZD4* 错义突变均位于 CRD 上。

目前报道的 *FZD4* 致病性突变多为杂合突变,而 R417Q 纯合突变仅报道有 1 例^[3]。Milhem 等^[4]研究发现,突变型 FZ4

有 3 种细胞内定位模式:内质网型、细胞膜型和混合型。P33S、G36N、M105T、M105V、C181R、C204R、C204Y 和 G488D 8 种突变 FZ4,因蛋白错误折叠,从而滞留内质网中,继而被内质网分子伴侣识别,通过内质网相关蛋白降解机制被降解。有趣的是,当细胞中共表达野生型 FZ4 和内质网型突变 FZ4 时,野生型 FZ4 在细胞膜上正常表达,无显性负效应,说明野生型 FZ4 的功能不受突变型 FZ4 的影响,单倍型不足效应可能为突变 FZ4 致 FEVR 的主要机制。Robitaille 等^[5]观察到,野生型 FZ4 可激活钙敏感酶 II(CamK II)和蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)从而活化 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路。Qin 等^[6]和 Xu 等^[7]通过 Norrin 依赖荧光素酶报告基因检测发现 M105V、M157V、W319X 和 R417Q 突变 FZ4 较野生型 FZ4 活性降低了 30%~95%。

Qin 等^[6]通过体外实验发现,H69Y 突变 FZ4 与 Norrin 及 Wnt 亲和力降低,提示 H69Y 突变可能为 FEVR 致病突变。在健康人群中也发现存在 H69Y 突变,故考虑 *FZD4* 存在基因多态性的可能。FEVR 患者中 H69Y 突变的发生率明显高于健康人群,考虑可能 H69Y 突变本身为致病性突变,但外显率较低^[7]。携带双位点突变,可导致患者临床症状加重。Kondo 等^[3]报道 1 例 *FZD4* 双位点突变患者(H69Y 和 G488D),其临床症状较 G488D 单位点突变患者严重。Jia 等^[8]也在 2 个 AD-FEVR 家系中发现 FEVR 患者 *FZD4* 基因 H69Y 和 E180K 双位点错义突变,其父携带 H69Y 杂合突变,其母携带 E180K 杂合突变,但双亲均无临床症状;另一患病男童同时携带 H69Y 和 W496X 双突变,其父携带 W496X 单位点突变,荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography,FFA)检查显示双眼存在无血管灌注区,其母亲、爷爷及叔叔携带 H69Y 突变,母亲双眼有 FEVR 临床症状;其爷爷及叔叔屈光正常,无临床症状。此外,双基因突变也可致 FEVR 临床症状加重。Shastry 等^[9]在 1 个 AD-FEVR 家系中发现 *FZD4*(L501fsX533)和凝血因子 V(外显子 10 上的 G>A 突变)双基因突变。凝血因子 V 突变可致周边视网膜新生血管化及中心静脉血栓的形成,*FZD4* 和凝血因子 V 基因可能协同影响视网膜血管化。

3 LRP5

LRP5 基因位于染色体 11q13 上,含 23 个外显子,编码由 1 615 个氨基酸组成的单次跨膜蛋白,为低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor,LDLR)超家族成员。*LRP5* 蛋白由细胞膜外侧 3 个 YWTD-EGF 结构域、4 个 LDLR 配体结合结构域、1 个跨膜结构域及细胞膜内侧区域组成。*LRP5* 蛋白细胞膜内侧区域含有 1 个或多个短信号序列,与受体介导的内吞作用相关。*LRP5* 蛋白 C 端包含 5 个 PPP(S/T)P 序列,该序列通过与轴蛋白(Axin)连接,介导 Wnt 下游信号转导。在 Wnt 通路中,Axin 起支架作用并与糖原合成激酶-3、 β -catenin 组成复合物,促进 β -catenin 的磷酸化。*LRP5* 蛋白与 FZ4 协同作用,激活典型 Wnt 或 Norrin 通路,诱导目的基因转录。

LRP5 在骨骼、眼部血管发育中起重要作用。目前已报道 30 余种可致 FEVR 的 *LRP5* 突变^[10]。r18 为功能丢失性基因突变,造成 C-端 3 个 PPP(S/T)P 重复序列丢失,使得连接 Axin

的停泊位点消失,因而抑制下游转录因子的活化及视网膜血管发育相关基因的表达。Xia 等^[11]观察到 *lrp5*^{fl8} 纯合突变鼠的视网膜毛细血管网发育不完整,且出现无管腔毛细血管,证实 LRP5 蛋白在视网膜血管发育过程中起重要作用。LRP5 突变致 FEVR 的患者也常伴有骨密度降低或骨折史^[10,12-14]。LRP5 不同类型突变可致不同临床表型^[14]。发生在 LRP5 蛋白 N 端 YWTD-EGF 或 LDLR 结构域的截断或框移突变常可致骨质疏松-假性神经胶质瘤综合征 (osteoporosis pseudoglioma syndrome, OPPG)。发生在蛋白 C 端的截断或框移突变则引起临床症状较轻的 FEVR 样改变。Chen 等^[12]在 *lrp5*^{-/-} 鼠模型上观察到玻璃体血管残留,视网膜浅层血管发育延迟和视网膜深层血管网缺失,并伴有骨密度降低。*lrp5*^{-/-} 鼠视网膜中 *Cln5* (参与内皮细胞黏附、迁移,血管腔形成)、*Slc38a5* (参与视网膜内谷氨酸的运输) 和 *Wnt7b* (参与巨噬细胞介导的玻璃体血管退化过程) 表达下调, *Plvap* (血管渗透率标志物) 表达明显升高,提示血-视网膜屏障损伤。Fei 等^[10]在 2 个 FEVR 家系中发现 LRP5 双位点突变。先证者 1 携带 A422T 和 Q816P 双突变;其父亲携带 A422T,无临床症状,但 FFA 显示双眼存在无血管灌注区伴有骨密度降低;其母携带 Q816P 突变,无临床症状且无眼底及骨密度改变。相似地,先证者 2 携带 L540P 和 T852M 双突变,仅其母亲携带 L540P 突变,无临床症状,但眼底有异常和骨密度降低。2 例先证患儿有典型 FEVR 眼底改变和骨密度降低,临床症状较其父母更为严重。相比于单位点突变,双位点突变或双基因联合突变 LRP5 功能显著降低。

4 NDP

NDP 基因位于染色体 xp11.4, 含 3 个外显子, 仅外显子 2、外显子 3 编码蛋白, 外显子 1 与基因表达调节相关。NDP 基因编码由 133 个氨基酸组成的 Norrin 蛋白, 为半胱氨酸结生长因子超家族成员。Norrin 蛋白含六分子半胱氨酸组成的典型半胱氨酸结和位于其氨基酸末端的单股肽链, 该信号肽指导 Norrin 蛋白细胞内定位。Norrin 以头尾相接的形式, 通过 3 个二硫键 (C93-C95、C95-C93、C131-C131) 组成特殊的半圆形同源二聚体, 并参与 Norrin 通路信号转导。

Norrin 对视网膜神经元有保护作用, 且对维持血-脑屏障和血-视网膜屏障的完整性起关键作用。Norrin 分别与 FZ4 受体 CRD 和 LRP5/6 受体起始 2 个 β 螺旋区域结合, 活化 β -catenin/TCF 转录通路。此外, Norrin 通路中 FZ4 的活化需要 TSPAN12 蛋白的参与, TSPAN12 与 FZ4 形成异源二聚体, 可能起分子伴侣作用以稳定 FZ4 并增强 Norrin 通路信号。

现已发现超过 100 种 NDP 致病性突变。大多数突变可导致 Norrie 病, 仅有小部分突变致 XL-FEVR。NDP 基因的 R41S、Y44X、C96W、L108P、R121W 突变与持续性胚胎血管化、早产儿视网膜病变相关, 这些疾病存在共同的病理表现: 视网膜血管发育迟滞, 周边血管异常并受牵引。致 FEVR 的突变多发生在 Norrin 蛋白的 41-58 位残基、121-126 位残基和 110 位残基。据二级结构预测, 这些区域参与构成半胱氨酸结 (这些区域主要编码半胱氨酸结), 可影响 Norrin 蛋白的折叠以及 Norrin 与相

应受体的结合。Xu 等^[7]分析 18 种与 FEVR/ROP 相关的 NDP 突变, 除 L13R 突变影响信号肽功能外, 其余突变型均不影响蛋白产量或分泌效率。这些突变中有 11 种突变降低 Norrin/FZ4 通路活性, 但 K58N 突变可使 Norrin/FZ4 通路活性增强。Qin 等^[6]同样发现 K58N 增强 Norrin/FZ4 通路活性。虽然无任何突变影响 Norrin 二聚化, 但 K54N、K58N 和 R115L 突变可影响 Norrin 与其他蛋白的结合能力。

不同的 Norrin 突变类型可能导致不同的临床表型。删除及截断突变均导致 Norrie 病, 错义突变可致 Norrie 病或 FEVR。Pelcastre 等^[15]在 2 个墨西哥 Norrie 病家系中发现 R41T 突变, 但有研究表明同一个位点的 R41K 突变可致 XL-FEVR^[16], R41S 突变可致 PFV^[17]。临床表型严重程度可能与该位点突变时氨基酸替换类型有关, 若突变未影响二硫键, 则临床症状相对较轻, 但也有可能是因为临床上对该系列疾病的诊断标准不统一, 从而导致诊断的偏差。Kondo 等^[18]在 1 个日本 XL-FEVR 家系中首次发现, NDP 杂合突变女性携带者可出现 FEVR 临床症状。女性受累者于该家系中散在分布, 患儿母亲及姐姐均携带 K54N 突变, 且临床症状较男性轻, 考虑与 X 染色体失活有关, 但检测结果显示受累女性 X 染色体并无失活, 此现象的原因目前尚不清楚。

5 TSPAN12

TSPAN12 基因位于染色体 7q31, 含 8 个外显子。外显子 2~8 编码蛋白, 外显子 1 为可变性非编码外显子, 决定蛋白异构体。TSPAN12 具有特征性 4 次跨膜结构, 蛋白的 N/C 端均位于细胞膜内侧。跨膜结构域与小细胞外环、大细胞外环和小细胞内环 3 个环状结构相连。大细胞外环上有特征性 CCG 序列和半胱氨酸残基组成的二硫键, 参与蛋白的正确折叠。TSPAN12 通过与四旋蛋白或其他蛋白相互作用, 促进多分子膜复合物的形成。Junge 等^[19]研究发现, *tspan12*^{-/-} 鼠与 FEVR 模型鼠表型相似, 存在视网膜血管发育异常, 并进一步证实 TSPAN12 蛋白为 Norrin/LRP5/FZ4 通路的重要组成部分, 增强该通路信号转导。TSPAN12 过度表达能逆转突变 Norrin 及突变 FZ4 引起的 β -catenin 信号降低, 这可能与 TSPAN12 诱导 FZ4 多聚化有关。Poulter 等^[20]于 70 例 FEVR 患者中发现 7 种致病性 TSPAN12 杂合突变: F73LfsX118、L140X、L23X、P122SfsX125、L23GfsX88、L101H、M210R。在所有突变中, 未发现基因型-表型间关联, 截断突变和错义突变患者无表型差异, 单倍型不足效应是 TSPAN12 突变蛋白致 FEVR 可能的机制。TSPAN12 突变可致 AD-FEVR 及 AR-FEVR。Poulter 等^[20]对一 AD-FEVR 家系进行 TSPAN12 基因检测时发现, 3 例临床症状严重患者中存在纯合突变 Y138C, 其余临床症状较轻受累者均为杂合突变。Y138C 定位于 LEL 结构内 (Y138C 编码 LEL 区域), 影响了该结构域的折叠, 从而影响 TSPAN12 蛋白功能。Poulter 等^[20]继而对 10 例严重 FEVR 或视网膜发育不全患者进行检测, 发现 TSPAN12 AR-FEVR 突变 L223P。L223P 定位于第 4 穿膜结构内 (L223P 编码第 4 穿膜结构域), 将 223 位赖氨酸替换为脯氨酸, 影响该结构域的螺旋结构。该研究还显示 FEVR

表型与 *TSPAN12* 突变程度相关,双等位基因突变的患者临床症状比单点突变患者更加严重。

6 ZNF408

ZNF408 基因位于染色体 11p11.2, 含 5 个外显子, 编码由 720 个氨基酸组成的 C2H2 锌指蛋白, 为锌指蛋白转录因子家族成员。锌指蛋白是常见的 DNA 识别结构, 参与细胞的发育和分化过程。C2H2 为最常见的锌指结构, 存在于 2% 的人类蛋白结构中。每个锌指结构由锌离子和 2 个半胱氨酸及 2 个组氨酸构成, 组成一个疏水核心。锌指结构数量越多, 蛋白功能越多样, 与特异性受体亲和力越高。*ZNF408* 蛋白含 10 个 C2H2 锌指结构, 串联排列, 定位于蛋白 C 端, 参与 DNA 结合作用。*ZNF408* 蛋白内含有 1 个 SET 结构域, 该结构域通过蛋白间相互作用调节染色质介导的基因表达。*ZNF408* 在视网膜及胚胎眼中高表达, 提示其在眼部发育中有重要作用。Collin 等^[21]在 1 个荷兰 AD-FEVR 家系中发现 *ZNF408* 错义突变 H455Y, 定位于进化过程中高度保守的第 4 锌指结构内; 继而在 1 个日本 FEVR 家系中发现错义突变 S126N, 致病性未知。通过转染 COS-1 细胞, 发现野生型和 S126N 突变型 *ZNF408* 蛋白均定位在细胞核内, 而 H455Y 突变型 *ZNF408* 蛋白定位在细胞质内。通过共转染检测证实, H455Y 突变型能将野生型 *ZNF408* 蛋白留滞在细胞质内 (H455Y 突变型 *ZNF408* 蛋白留滞在细胞质内)。在 *ZNF408* 基因敲除斑马鱼胚胎中, 发现胚胎视网膜异常血管化, 且该现象能被野生型 *ZNF408* 蛋白逆转, 证实 *ZNF408* 与视网膜血管发育存在相关性, 提示 *ZNF408* 突变可导致 FEVR。

7 展望

DNA 测序近年来被广泛应用于生物医学各研究领域。早期以 Sanger 测序技术为主流; 全基因组测序和外显子测序成为新一代的 DNA 测序技术, 该技术以低廉、快捷、高通量为特点迅速发展, 这些技术给包括 FEVR 在内的遗传病诊断和治疗带来多种优势, 如快速提供诊断, 明确遗传方式, 给患者及亲属提供准确的风险评估; 协助胚胎植入前遗传学诊断、产前诊断或携带者检测等。随着 DNA 测序技术的发展, 多种遗传性视网膜病变致病性突变被发现。目前, 已有 *FZD4*、*LRP5*、*NDP*、*TSPAN12*、*ZNF408* 5 种 FEVR 致病基因被发现, 给下一步基因治疗的发展奠定了良好的基础。然而, 这 5 种基因仅可解释约 50% 的 FEVR 病例, 更多致病基因和病理机制有待发现及深入理解, 以协助诊断并推动 FEVR 特异性治疗手段的应用和发展。

参考文献

- [1] Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy [J]. Am J Ophthalmol, 1969, 68(4): 578-594.
- [2] Ye X, Wang Y, Cahill H, et al. Norrin, frizzled-4, and Lrp5 signaling in endothelial cells controls a genetic program for retinal vascularization [J]. Cell, 2009, 139(2): 285-298. DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.047.
- [3] Kondo H, Qin M, Tahira T, et al. Severe form of familial exudative vitreoretinopathy caused by homozygous R417Q mutation in frizzled-4 gene [J]. Ophthalmic Genet, 2007, 28(4): 220-223. DOI: 10.1080/13816810701663543.
- [4] Milhem RM, Ben-Salem S, Al-Gazali L, et al. Identification of the cellular mechanisms that modulate trafficking of frizzled family receptor 4 (FZD4) missense mutants associated with familial exudative vitreoretinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(6): 3423-3431. DOI: 10.1167/iovs.14-13885.
- [5] Robitaille J, MacDonald ML, Kaykas A, et al. Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy [J]. Nat Genet, 2002, 32(2): 326-330. DOI: 10.1038/ng957.
- [6] Qin M, Kondo H, Tahira T, et al. Moderate reduction of Norrin signaling activity associated with the causative missense mutations identified in patients with familial exudative vitreoretinopathy [J]. Hum Genet, 2008, 122(6): 615-623. DOI: 10.1007/s00439-007-0438-8.
- [7] Xu Q, Wang Y, Dabdoub A, et al. Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair [J]. Cell, 2004, 116(6): 883-895.
- [8] Jia LY, Li XX, Yu WZ, et al. Novel frizzled-4 gene mutations in chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy [J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(10): 1341-1349. DOI: 10.1001/archophth.2010.240.
- [9] Shastry BS, Trese MT. Cosegregation of two unlinked mutant alleles in some cases of autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy [J]. Eur J Hum Genet, 2004, 12(1): 79-82. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201093.
- [10] Fei P, Zhang Q, Huang L, et al. Identification of two novel LRP5 mutations in families with familial exudative vitreoretinopathy [J]. Mol Vis, 2014, 20: 395-409.
- [11] Xia CH, Liu H, Cheung D, et al. A model for familial exudative vitreoretinopathy caused by LRP5 mutations [J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(11): 1605-1612. DOI: 10.1093/hmg/ddn047.
- [12] Chen J, Stahl A, Krah NM, et al. Retinal expression of Wnt-pathway mediated genes in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (Lrp5) knockout mice [J/OL]. PLoS One, 2012, 7(1): e30203 [2015-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360226/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0030203.
- [13] Qin M, Hayashi H, Oshima K, et al. Complexity of the genotype-phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or FZD4 genes [J]. Hum Mutat, 2005, 26(2): 104-112. DOI: 10.1002/humu.20191.
- [14] Jiao X, Venturino V, Trese MT, et al. Autosomal recessive familial exudative vitreoretinopathy is associated with mutations in LRP5 [J]. Am J Hum Genet, 2004, 75(5): 878-884. DOI: 10.1086/425080.
- [15] Pelcastre EL, Villanueva-Mendoza C, Zenteno JC. Novel and recurrent NDP gene mutations in familial cases of Norrie disease and X-linked exudative vitreoretinopathy [J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2010, 38(4): 367-374. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02245.x.
- [16] Shastry BS, Hejtmancik JF, Trese MT. Identification of novel missense mutations in the Norrie disease gene associated with one X-linked and four sporadic cases of familial exudative vitreoretinopathy [J]. Hum Mutat, 1997, 9(5): 396-401. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:5<396::AID-HUMU3>3.0.CO;2-2.
- [17] Wu WC, Drenser K, Trese M, et al. Retinal phenotype-genotype correlation of pediatric patients expressing mutations in the Norrie disease gene [J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125(2): 225-230. DOI: 10.1001/archophth.125.2.225.
- [18] Kondo H, Qin M, Kusaka S, et al. Novel mutations in Norrie disease gene in Japanese patients with Norrie disease and familial exudative vitreoretinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(3): 1276-1282. DOI: 10.1167/iovs.06-1042.
- [19] Junge HJ, Yang S, Burton JB, et al. TSPAN12 regulates retinal vascular development by promoting Norrin-but not Wnt-induced FZD4/beta-catenin signaling [J]. Cell, 2009, 139(2): 299-311. DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.048.
- [20] Poulter JA, Davidson AE, Ali M, et al. Recessive mutations in TSPAN12 cause retinal dysplasia and severe familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(6): 2873-2879. DOI: 10.1167/iovs.11-8629.
- [21] 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 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(24): 9856-9861. DOI: 10.1073/pnas.1220864110.

(收稿日期: 2015-08-03)

(本文编辑: 尹卫靖 张宇)