

视网膜常染色体显性遗传病的特点及基因治疗策略

刘彦博¹ 综述 庞继景² 审校

¹厦门大学医学院 厦门大学眼科研究所 福建省眼科与视光科学重点实验室 361000; ²厦门大学附属厦门眼科中心 361000

通信作者: 庞继景, Email: j pangoph@hotmail. com

【摘要】 遗传性视网膜疾病 (IRDs) 是主要致盲眼病之一, 目前已知有 270 多个基因突变可以引起此病, 最常见的临床类型为视网膜色素变性。IRDs 导致的视力障碍当前无法普遍治愈, 第 1 种基因补充疗法在近年来被批准用于治疗常染色体隐性 IRDs。由于常染色体显性 IRDs 致病机制除了少数功能缺失性突变外, 通常为功能获得或显性-负性效应, 基因补充治疗并非完全有效, 并且常染色体显性 IRDs 临床表现极为复杂, 因此目前临床上尚缺乏适当的治疗方法。本文对常染色体显性 IRDs 的发病机制、临床表现特征以及国际上的治疗方向进行综述, 总结引起常染色体显性 IRDs 的已知常见致病基因, 旨在对常染色体显性 IRDs 有更深入的了解。

【关键词】 遗传性视网膜疾病; 常染色体显性遗传; 发病机制; 临床表现; 治疗方向

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81970840)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20210329-00215

Characteristics of autosomal dominant retinal diseases and gene therapy strategies

Liu Yanbo¹, Pang Jijing²

¹Fujian Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Eye Institute of Xiamen University, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361000, China; ²Xiamen University Affiliated Xiamen Eye Center, Xiamen 361000, China

Corresponding author: Pang Jijing, Email: j pangoph@hotmail. com

【Abstract】 Inherited retinal diseases (IRDs), one type of the major eye diseases resulting in blindness, can be caused by more than 270 identified causative genes. The most common form of IRDs is retinitis pigmentosa. There is no generally accepted cure for vision impairment due to IRDs. In recent years, the first gene replacement therapy has been approved for the treatment of autosomal recessive IRDs. Because of the variety of pathogenesis, including gain-of-function and dominant-negative effects in addition to a few loss-of-function mutations, gene replacement therapy of autosomal dominant IRDs is not always effective. The clinical manifestations of autosomal dominant IRDs are extremely complex, and there is no appropriate treatment in clinical practice. The latest progresses in pathogenesis, clinical features, treatment strategies and directions of autosomal dominant IRDs globally were reviewed, and the most common genes causing autosomal dominant IRDs were summarized in this article in order to provide a deeper understanding of autosomal dominant IRDs.

【Key words】 Inherited retinal diseases; Autosomal dominant inheritance; Pathogenesis; Clinical features; Treatment directions

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970840)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20210329-00215

遗传性视网膜疾病 (inherited retinal diseases, IRDs) 是临床上常见且危害严重的眼科遗传疾病, 由于光感受器细胞营养不良、功能障碍或过早凋亡而导致视力丧失^[1]。IRDs 为主要致盲眼病之一, 具有高度遗传异质性, 全世界患病率约为 1/2 000^[2], 常见的 IRDs 包括视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP)、无脉络膜症 (choroidemia, CHM)、先天性黑矇 (Leber congenital amaurosis, LCA)、先天性静止性夜盲

(congenital stationary night blindness, CSNB)、视锥或视锥-视杆细胞营养不良 (cone or cone-rod dystrophy, CD/CRD)、青少年黄斑变性 (Stargardt disease, STGD) 等, 目前已发现 270 多个致病基因^[3], 国内尚缺乏相关治疗药物。

1 IRDs 主要类型

IRDs 根据遗传方式可分为常染色体显性遗传、常染色体

隐性遗传、性染色体连锁遗传、线粒体遗传以及双基因遗传 5 种主要类型^[4]。(1)常染色体遗传 常染色体遗传是由染色体结构或数目异常引起的一类疾病并且致病基因突变出现在常染色体上,分为常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传。(2)性染色体连锁遗传 性染色体连锁遗传是指由位于性染色体上的致病基因控制的性状随性别而遗传的现象,这些疾病在男女中的发病率存在明显差异。人类的性连锁遗传包括 X 连锁遗传和 Y 连锁遗传,X 连锁遗传病较 Y 连锁遗传病多见。X 连锁遗传根据基因显隐性的不同,分为 X 连锁显性遗传病和 X 连锁隐性遗传病。X 连锁显性遗传的病种较少,但只要存在致病基因就会发病,通常男性患者的病情较重,女性多为杂合子,发病率却是男性的 2 倍。相反 X 连锁隐性遗传病的男性患者更多,其与正常女性婚育一般不会有患病子女,但女儿都是致病基因携带者^[5]。(3)线粒体遗传 线粒体是真核细胞中一类重要的细胞器,是细胞氧化磷酸化产生 ATP 的主要场所,线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 是线粒体中的遗传物质,这些基因的突变能引起线粒体疾病。线粒体基因变异的表型依赖于细胞质内突变型和野生型 mtDNA 的相对比例,只有当突变达到一定阈值时,才会引起特定组织器官功能的障碍,表现出临床症状^[6]。由于线粒体主要通过卵细胞传递,因此线粒体基因组的遗传方式不符合孟德尔遗传规律,而是遵循母系遗传的规律^[7-9]。先证者的父亲一般不会有携带致病突变的风险;其母亲通常携带突变型 mtDNA,但由于其细胞质内突变的 mtDNA 可能未达到阈值或在某种程度上受核影响而不一定发病;先证者同胞的风险取决于其母亲的状况,如果母亲携带突变的 mtDNA,先证者的所有同胞将遗传该突变,但有些可能没有临床症状;先证者后代是否携带 mtDNA 取决于先证者性别,携带突变 mtDNA 的男性一般不会将突变遗传给下一代,而携带突变 mtDNA 的女性不管发病与否,都会将突变遗传给后代。

Leber 遗传性视神经病是常见的由线粒体功能障碍引起的视神经病变,属于视神经退变性母系遗传病^[10]。(4)双基因遗传 对于双基因遗传目前没有明确的定义,最常见的定义为通过 2 个基因位点组成的基因型能够比 1 个基因位点组成的基因型更清楚地解释部分患者和他们未患病(影响程度更轻)的亲属表型^[11],如尤塞综合征中 2 个不同基因同时突变时才产生临床表型。在 OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man) 中,双基因遗传造成临床表型主要分为以下 2 种情况:1) 双基因显性遗传,是指由 2 个不同基因的杂合子突变;2) 双基因隐性遗传,是指第 1 个基因发生了纯合或复合杂合突变,第 2 个基因只发生了 1 个等位基因的杂合突变^[12]。

2 常染色体显性 IRDs 及其相关基因

常染色体显性遗传是指控制性状或疾病的显性基因位于常染色体的遗传方式,这种遗传方式控制的疾病称为常染色体显性遗传病^[13]。当常染色体 2 个等位基因只有 1 个正常时,称为杂合子。在杂合子状态下,如果表达出相应的临床症状和体征,则为显性遗传;如果需要 2 个等位基因都发生突变时才会发病,则称为隐性遗传。典型的常染色体显性遗传病系谱往往具备共同的特点:(1)患者双亲之一患病,且多为杂合体;(2)患者同胞有 1/2 可能患病;(3)患者后代有 1/2 可能患病;(4)男女患病机会均等;(5)连续传递^[14]。常染色体显性 IRDs 包括脉络膜视网膜萎缩 (chorioretinal atrophy, CA)、CD/CRD、CSNB、LCA、黄斑变性 (macular degeneration, MD)、RP、视网膜发育疾病 (ocular-retinal developmental disease, ORD)、视神经萎缩 (optic atrophy, OA)、伴有视网膜变性的综合性疾病及其他视网膜病变,其相关致病基因见表 1 (数据来源: <https://sph.uth.edu/retnet/>),不同形式常染色体显性 IRDs 之间存在相同的致病基因(图 1)。

表 1 常染色体显性 IRDs 相关基因

常染色体显性 IRDs 分类	相关致病基因
CA	<i>PRDM13</i> 、 <i>RGR</i> 、 <i>TEAD1</i>
CD/CRD	<i>AIPL1</i> 、 <i>CRX</i> 、 <i>GUCA1A</i> 、 <i>GUCY2D</i> 、 <i>PITPNM3</i> 、 <i>PROM1</i> 、 <i>PRPH2</i> 、 <i>RIMS1</i> 、 <i>SEMA4A</i> 、 <i>UNC119</i>
CSNB	<i>GNAT1</i> 、 <i>PDE6B</i> 、 <i>RHO</i>
LCA	<i>CRX</i> 、 <i>IMPDH1</i> 、 <i>OTX2</i>
MD	<i>BEST1</i> 、 <i>C10TNF5</i> 、 <i>CTNNA1</i> 、 <i>EFEMP1</i> 、 <i>ELOVL4</i> 、 <i>FSCN2</i> 、 <i>GUCA1B</i> 、 <i>HMCN1</i> 、 <i>IMPG1</i> 、 <i>OTX2</i> 、 <i>PRDM13</i> 、 <i>PROM1</i> 、 <i>PRPH2</i> 、 <i>RP1L1</i> 、 <i>TIMP3</i>
RP	<i>ADIPOR1</i> 、 <i>ARL3</i> 、 <i>BEST1</i> 、 <i>CA4</i> 、 <i>CRX</i> 、 <i>FSCN2</i> 、 <i>GUCA1B</i> 、 <i>HK1</i> 、 <i>IMPDH1</i> 、 <i>IMPG1</i> 、 <i>KLHL7</i> 、 <i>NR2E3</i> 、 <i>NRL</i> 、 <i>PRPF3</i> 、 <i>PRPF4</i> 、 <i>PRPF6</i> 、 <i>PRPF8</i> 、 <i>PRPF31</i> 、 <i>PRPH2</i> 、 <i>RDH12</i> 、 <i>RHO</i> 、 <i>ROM1</i> 、 <i>RP1</i> 、 <i>RP9</i> 、 <i>RPE65</i> 、 <i>SAG</i> 、 <i>SEMA4A</i> 、 <i>SNRNP200</i> 、 <i>SPP2</i> 、 <i>TOPORS</i>
ORD	<i>VCAN</i>
OA	<i>AFG3L2</i> 、 <i>MFN2</i> 、 <i>NR2F1</i> 、 <i>OPA1</i>
伴有视网膜变性的综合性疾病	<i>ABCC6</i> 、 <i>AFG3L2</i> 、 <i>ATXN7</i> 、 <i>COL11A1</i> 、 <i>COL2A1</i> 、 <i>JAG1</i> 、 <i>KCNJ13</i> 、 <i>KIF11</i> 、 <i>MFN2</i> 、 <i>OPA3</i> 、 <i>PAX2</i> 、 <i>TREX1</i> 、 <i>VCAN</i>
其他视网膜病变	<i>BEST1</i> 、 <i>CAPN5</i> 、 <i>CRB1</i> 、 <i>ELOVL1</i> 、 <i>FZD4</i> 、 <i>ITM2B</i> 、 <i>LRP5</i> 、 <i>MAPKAPK3</i> 、 <i>MIR204</i> 、 <i>OPN1SW</i> 、 <i>RB1</i> 、 <i>RCBTB1</i> 、 <i>TSPAN12</i> 、 <i>ZNF408</i>

注: IRDs: 遗传性视网膜疾病; CA: 脉络膜视网膜萎缩; CD/CRD: 视锥或视锥-视杆细胞营养不良; CSNB: 先天性静止性夜盲; LCA: 先天性黑矇; MD: 黄斑变性; RP: 视网膜色素变性; ORD: 视网膜发育疾病; OA: 视神经萎缩

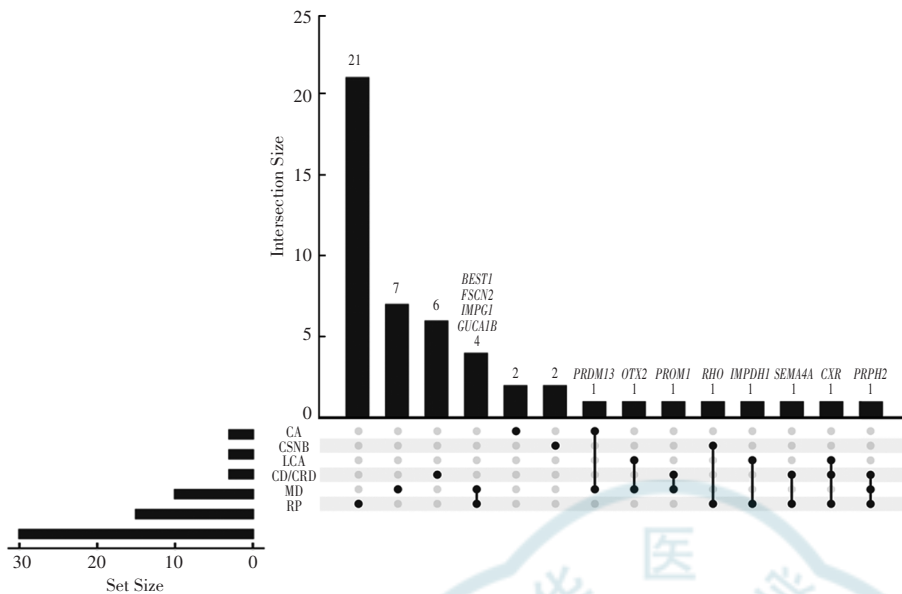


图 1 非综合性常染色体显性 IRDs 相同致病基因统计图 同时引起 MD 和 RP 的基因有 *BEST1*、*FSCN2*、*IMPG1* 和 *GUCA1B*；同时引起 CA 和 MD 的基因有 *PRDM13*；同时引起 LCA 与 MD 的基因有 *OTX2*；同时引起 CD/CRD 与 MD 的基因有 *PROM1*；同时引起 CSNB 与 RP 的基因有 *RHO*；同时引起 LCA、CD/CRD 及 RP 的基因有 *CXR*；同时引起 CD/CRD、MD 及 RP 的基因有 *PRPH2* CA：脉络膜视网膜萎缩；CSNB：先天性静止性夜盲；LCA：先天性黑矇；CD/CRD：视锥或视锥-视杆营养不良；MD：黄斑变性；RP：视网膜色素变性

3 常染色体显性 IRDs 的发病机制

常染色体显性 IRDs 的发病机制主要分为 3 种形式^[15]：(1) 功能缺失，即使基因产物失去功能的突变。致病性的产生是因为 1 个等位基因发生突变失去正常功能，而另 1 个等位基因不足以维持正常功能，这种情况被称为单倍不足性，通常这种类型的突变会引起常染色体隐性遗传疾病^[16]。由单倍不足性所致的显性突变较少见，例如引起常染色体显性遗传 RP (autosomal dominant RP, adRP) 的前 mRNA 加工因子 31 同源基因 *PRPF31* 的大多数突变^[17]。(2) 功能获得，即突变的蛋白与原来正常的蛋白相比较，产生了一种新的功能，但是这种功能并非机体所需，并且会干扰正常的生理途径，造成机体进入病理状态，从而导致疾病的发生。这种情况在常染色体显性遗传病中比较常见。例如 *RHO* 基因突变，*RHO* 可以编码与光转导有关的光敏视紫红质蛋白，由于突变的视紫红质分子在光感受器中高水平表达，导致一些细胞机制，例如运输或蛋白降解等无法发挥正常功能^[18]。(3) 显性-负性效应，即由于 1 个等位基因突变后产生的异常蛋白分子与正常等位基因产生的正常蛋白分子竞争同一个受体作用位点，竞争性抑制了正常蛋白生理功能的发挥。这种情况下，正常蛋白表达水平越高，越不容易发病；反之，正常蛋白表达水平越低，越容易发病^[19]。例如 *PRPF31* 基因突变患者中，其发病机制除功能缺失外，在错义突变等情况下还存在显性-负性效应^[20]。

CRX 是光感受器发育和维持的关键基因，调节多种视网膜基因的转录，研究表明 *CRX* 突变可以引起 CRD 2 型或 LCA 7 型，多数情况下致病机制为显性-负性效应或功能获得性^[21]，

CRX 突变的患者仍然具有 1 个正常拷贝，但突变的蛋白可能会对正常的蛋白产生干扰，因此添加更多的正常基因是否能使视网膜恢复功能仍属未知。在这种情况下，为了证明基因增强策略是否具有可行性，研究者采用患者诱导多功能干细胞，构建了显性 *CRX*-LCA 的视网膜类器官模型，并使用腺相关病毒 (adeno associated virus, AAV) 介导的 *CRX* 基因增强治疗，最后恢复了 2 个患者来源类器官的部分 *CRX* 蛋白功能，证明了基因增强策略对于常染色体显性遗传 LCA 具有治疗潜力^[22]。

4 常染色体显性 IRDs 的临床特征

常染色体显性 IRDs 临床表现非常复杂，根据显性性状的表现特点，主要分为完全显性遗传、不完全显性遗传、不规则显性遗传、共显性遗传和延迟显性遗传 5 种类型^[13]，但大多数情况下表现为完全显性。(1) 完全显性 指杂合子表现出与显性纯合子完全相同的表型。如果双亲之一是患者，子女中发病的概率为 1/2。若双亲都是患者，子女中发病的概率为 3/4。若患者为致病基因的纯合体，则子女全部发病。此病通常与性别无关，男女发病机会均等。(2) 不完全显性 指杂合子的表型介于纯合显性和正常的纯合隐性之间。不完全显性遗传中杂合子全部发病，但病情轻于纯合显性突变患者，显性基因不能完全遮盖隐性基因的作用，即 2 个等位基因中，1 个突变基因不能完全遮盖另 1 个正常基因的作用，导致杂合个体表现为双亲性状的中间类型。如在植物中，红色菊花与白色菊花杂交后会表现为粉色菊花^[23]。(3) 不规则显性 由于修饰基因或环境因素等的影响使显性基因杂合体的预期临床性状未表现出来，造成疾病的外显率降低，也就是临床中常见的不完全外显现象，可在家系谱中出现隔代遗传，如视网膜母细胞瘤 (图 2)。不规则显性的另一特点是临床表现度不同。表现度的差异是指同一种致病基因突变的临床表现程度可有轻、中、重度的不同。来自同一家系、具有相同显性致病基因突变的不同家族成员有时疾病的严重程度并不相同，就是由于表现度差异造成的；一些本应发病的患者可以成为临床表型正常的致病基因携带者，而他们的子女仍有 1/2 的概率发病，出现隔代遗传。修饰基因是造成表现度差异的原因之一，对某种遗传性状并无直接影响，但可以加强或减弱与该遗传性状有关的主要基因的作用^[24]。如果本身具有同一表型效应则与累加基因没有区别。除了修饰基因的不同，环境因素在发育和成长过程中的不同也可以造成一些疾病的症状不同，病情进展速度不同。(4) 共显性 指 1 对等位基因之间没有显性和隐性的区别，在杂合状态下，2 种基因的作用和表型同时完全表现^[13]。例如，纯种白毛马和纯种红毛马的后代可以同时有红毛和白

毛。(5)延迟显性 指某些带有显性基因,如显性致病基因的杂合体,并非在出生后即表现出相应的症状和体征,而是发育到一定年龄时,该基因的作用才表达出来^[25],如延迟性家族性耳聋。

5 常染色体显性 IRDs 的基因治疗

对于显性 IRDs,可以根据相应的发病机制采取不同的基因治疗方法^[17](图 3)。(1)功能缺失性疾病,通常选择具有高转换效率和优良安全性的 AAV 相关载体或非病毒载体转入正常基因,从而恢复表型^[26]。(2)功能获得性疾病,由于其突变蛋白干扰正常的生理途径,造成机体的病理状态,需要通过基因编辑的方法,纠正其突变基因位点,使之只表达正常的蛋白,不再表达由突变等位基因产生的有害蛋白,进而消除造成疾病的根源。(3)显性-负性效应类疾病,目前研究发现可以通过基因增强疗法转入正常基因^[27-28],使之表达更多的正常蛋白,竞争性抑制异常蛋白与同一蛋白受体的结合,使更多的正常蛋白能履行其生理功能。然而需要注意的是这种方法可能只会减轻症状,为了治愈这类疾病,将来在基因编辑技术允许时,需要在正常基因补充的同时,在 RNA 或 DNA 水平上纠正突变等位基因^[29-30]。其中包括 3 种策略:①双等位基因失效并转入正常基因 其原理是设计同时靶向突变型和野生型等位基因

从而在提供外源基因拷贝之前阻断蛋白质的产生;②使突变等位基因失效 在保留野生型的同时,特异性靶向突变等位基因,使之不能表达有害蛋白;③修正突变的等位基因 这种方法将基因组编辑技术与同源重组偶联,在 DNA 水平上特异性地纠正突变,也就是用正常的序列替换突变部分。

在 IRDs 中,RP 为常见的临床类型,目前已鉴定出约有 30 种基因可以引起 adRP(表 1)。研究指出,与前体 RNA 剪接体蛋白编码相关的基因(剪切基因)能够引起 adRP^[31]。目前已被证实能够引起 adRP 的剪切基因有 *PRPF31*、*PRPF3*、*PRPF6*、*PRPF8*、*RP9* 和 *SNRNP200*。值得关注的是,上述 6 个剪切基因所编码的蛋白在生物体各种细胞内广泛表达,目前研究发现这 6 个基因相关的突变只能引起视网膜疾病的发生。因此,针对剪切基因与 RP 发病的相关研究显得尤为必要。这些基因编码的蛋白质对人体所有类型细胞的剪接功能都是必不可少的,但

这些突变在人体其他器官并未造成病理改变,只在视网膜视杆细胞上造成了病理改变。可能因为视细胞存在持续不断的外节膜盘的脱落和更新,对相应突变造成的剪切异常更敏感。*PRPF31* 基因突变是 adRP 中常见的原因之一,占有 adRP 病例的 10%^[32-33],是导致视网膜色素上皮细胞和视细胞功能缺陷的重要因素。

针对 *PRPF31* 基因错义突变和 *PRPF31* 基因大片段缺失导致的半合子突变的功能研究结果表明,突变的最终整体效果是导致细胞核中具有正常功能的蛋白水平降低。*PRPF31* 基因的显性突变只在视细胞中才会显露出剪接功能的不足,因为其外节随着膜盘的持续脱落需要持续不断地及时更新,所以对剪接功能有非常高的需求,需要较多的正常 *PRPF31* 蛋白。对于人体而言,*PRPF31* 基因虽然存在于很多细胞内,但 *PRPF31* 基因的显性突变只影响了视细胞,而对其他细胞都没有造成病变;这个结果表明,1 个正常等位基因产生的具有正常功能的蛋白质总量,足以满足除视细胞以外其他所有普通细胞内的基本剪接需求,从而维持正常的细胞功能^[34-35]。尽管存在多种机制调控 *RPPF31* 基因的表达,蛋白的表达量依旧是临床表现发展的决定性因素。因此,理论上 2 种合适的基因治疗方法,一是转入正常基因的基因增强疗法^[36],二是通过对突变等位基因进行特异性纠正的基因组编辑疗法^[37]。

对于隐性遗传病,一般用正常基因转入病变细胞的基因增强疗法进行治疗,例如 IRDs 的第 1 种基因治疗药物 Luxturna[®],带有 *RPE65* 基因的 AAV2/2

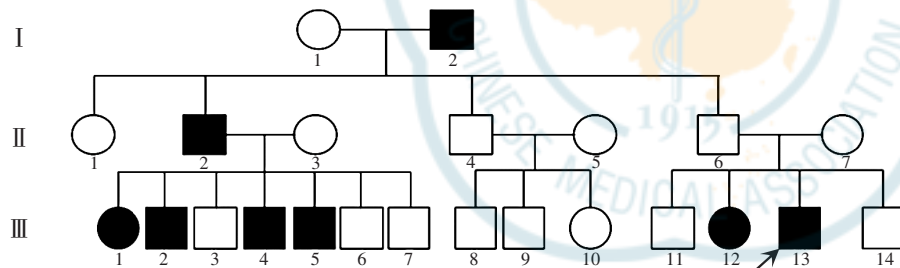


图 2 视网膜母细胞瘤一家系^[24] III 1-7 兄弟姐妹 7 人中 4 人发病,约占兄弟姐妹的一半,其亲代 II 2 发病,符合典型常染色体显性遗传的发病规律;在 II 2 的同胞 4 人中只有 1 人发病(1/4);但在 III 代中的 III 13 是先证者(同代中首先发病的个体),其 4 个同胞中虽有 2 人发病,但父母表型正常,这种情况下,II 6 通常是由其父(I 2)得到了致病基因的杂合子,由于环境和遗传上各种因素的作用而未能外显,却将致病基因传给 III 12 和 III 13,表现为隔代遗传 □:健康男性;○:健康女性;■:男性患者;●:女性患者;↗:先证者

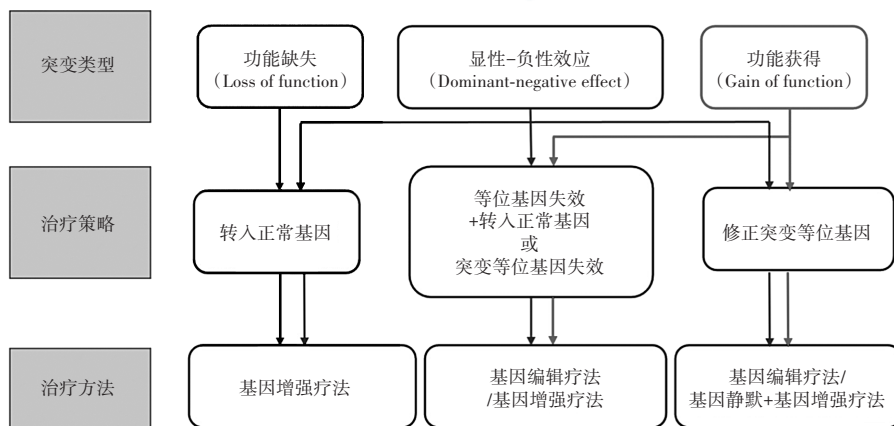


图 3 显性 IRDs 基因治疗策略流程图^[17] 功能缺失突变目前可以通过基因增强疗法来治疗;显性-负性效应突变目前可以通过基因编辑疗法或者基因增强疗法来治疗;功能获得突变可以利用基因编辑疗法或基因静默疗法与基因增强疗法相结合的方式治疗

载体,用于治疗 *RPE65* 相关的 RP 或 LCA 2 型^[38],目前已进入市场。近期相关研究者用 AAV 转入正常 *PRPF31* 基因,这种用于 *PRPF31* 基因显性突变的基因增强疗法如果获得成功,则不但开启了用于治疗常染色体显性遗传病的一种实用的方法,对于验证显性-负性效应在 *PRPF31* 突变病理机制中的作用也有重大意义,未来将对这类显性 IRDs 的基因治疗带来示范性作用。

总之,虽然目前 IRDs 仍是无法治愈的疾病,但随着基因治疗的快速发展,有望延缓 IRDs 的发生并恢复患者的部分视力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Duncan JL, Pierce EA, Laster AM, et al. Inherited retinal degenerations: current landscape and knowledge gaps [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2018, 7 (4) : 6 [2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30034950/>. DOI: 10.1167/tvst.7.4.6.
- [2] Kutluer M, Huang L, Marigo V. Targeting molecular pathways for the treatment of inherited retinal degeneration [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15 (10) : 1784-1791. DOI: 10.4103/1673-5374.280303.
- [3] Ziccardi L, Cordeddu V, Gaddini L, et al. Gene therapy in retinal dystrophies [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (22) : 5722 [2021-03-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31739639/>. DOI: 10.3390/ijms20225722.
- [4] Tatour Y, Ben-Yosef T. Syndromic inherited retinal diseases: genetic, clinical and diagnostic aspects [J/OL]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10 (10) : 779 [2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023209/>. DOI: 10.3390/diagnostics10100779.
- [5] 裴开颜. 性连锁遗传 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2010, 29 (4) : 309-311. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1889.2010.04.020. Pei KY. Sex-linked inheritance [J]. *J Int Reproduct Health/Family Planning*, 2010, 29 (4) : 309-311. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1889.2010.04.020.
- [6] 严庆丰, 管敏鑫. 线粒体疾病与核基因-线粒体基因的表达调控 [J]. *生命科学*, 2008, 20 (4) : 496-505. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0374.2008.04.002. Yan QF, Guan MX. Nuclear genes and mitochondrial genes associated with mitochondrial diseases [J]. *Chin Bulletin Life Sci*, 2008, 20 (4) : 496-505. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0374.2008.04.002.
- [7] Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse [J]. *Science*, 1999, 283 (5407) : 1482-1488. DOI: 10.1126/science.283.5407.1482.
- [8] Greaves LC, Reeve AK, Taylor RW, et al. Mitochondrial DNA and disease [J]. *J Pathol*, 2012, 226 (2) : 274-286. DOI: 10.1002/path.3028.
- [9] Ylikallio E, Suomalainen A. Mechanisms of mitochondrial diseases [J]. *Ann Med*, 2012, 44 (1) : 41-59. DOI: 10.3109/07853890.2011.598547.
- [10] 吕建新, 张杰. 线粒体遗传性疾病的基因诊断 [J]. *诊断学理论与实践*, 2013, 12 (4) : 381-386. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2870.2013.04.001.
- [11] Schäffer AA. Digenic inheritance in medical genetics [J]. *J Med Genet*, 2013, 50 (10) : 641-652. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101713.
- [12] Schrauwen I, Chakchouk I, Acharya A, et al. Novel digenic inheritance of *PCDH15* and *USH1G* underlies profound non-syndromic hearing impairment [J/OL]. *BMC Med Genet*, 2018, 19 (1) : 122 [2021-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053831/>. DOI: 10.1186/s12881-018-0618-5.
- [13] 古丽努尔·买买提. 常染色体显性遗传的常见类型 [J]. *新疆教育学院学报*, 2008, 24 (4) : 151-152. DOI: 10.3969/j.issn.1008-3588.2008.04.044. Guliner Maimaiti. The common types of autosomal dominant inheritance [J]. *J Xinjiang Educ Inst*, 2008, 24 (4) : 151-152. DOI: 10.3969/j.issn.1008-3588.2008.04.044.
- [14] 蒋雪, 梁旗. 常染色体显性遗传病特殊类型遗传分析 [J]. *生物学教学*, 2006, 31 (3) : 74. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7549.2006.03.043.
- [15] Wilson JH, Wensel TG. The nature of dominant mutations of rhodopsin and implications for gene therapy [J]. *Mol Neurobiol*, 2003, 28 (2) : 149-158. DOI: 10.1385/MN:28:2:149.
- [16] Deuschbauer AM, Jaramillo DF, Proctor M, et al. Mechanisms of haploinsufficiency revealed by genome-wide profiling in yeast [J]. *Genetics*, 2005, 169 (4) : 1915-1925. DOI: 10.1534/genetics.104.036871.
- [17] Diakatou M, Manes G, Bocquet B, et al. Genome editing as a treatment for the most prevalent causative genes of autosomal dominant retinitis pigmentosa [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (10) : 2542 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126147/>. DOI: 10.3390/ijms20102542.
- [18] Mendes HF, van der Spuy J, Chapple JP, et al. Mechanisms of cell death in rhodopsin retinitis pigmentosa: implications for therapy [J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11 (4) : 177-185. DOI: 10.1016/j.molmed.2005.02.007.
- [19] Veitia RA. Exploring the molecular etiology of dominant-negative mutations [J]. *Plant Cell*, 2007, 19 (12) : 3843-3851. DOI: 10.1105/tpc.107.055053.
- [20] Whewey G, Douglas A, Baralle D, et al. Mutation spectrum of *PRPF31*, genotype-phenotype correlation in retinitis pigmentosa, and opportunities for therapy [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 192 : 107950 [2021-03-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7065041/>. DOI: 10.1016/j.exer.2020.107950.
- [21] Silva E, Yang JM, Li YY, et al. A *CRX* null mutation is associated with both Leber congenital amaurosis and a normal ocular phenotype [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (8) : 2076-2079. DOI: 10.1007/s004170000146.
- [22] Kruczek K, Qu Z, Gentry J, et al. Gene therapy of dominant *CRX*-Leber congenital amaurosis using patient stem cell-derived retinal organoids [J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16 (2) : 252-263. DOI: 10.1016/j.stemcr.2020.12.018.
- [23] 栗茂腾, 余龙江, 王丽梅, 等. 菊花花色遗传及花色嵌合体发现 [J]. *遗传*, 2005, 27 (6) : 948-952. Li MT, Yu LJ, Wang LM, et al. The heredity of flower colors and the discovery of flower color chimera in chrysanthemum species [J]. *Hereditas*, 2005, 27 (6) : 948-952.
- [24] 张爱民. 浅谈基因显性遗传的多样性 [J]. *泰安教育学院学报岱宗学刊*, 2000, (3) : 41-42.
- [25] 常青. 遗传性耳聋的修饰基因 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2001, 25 (6) : 349-353. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2001.06.009.
- [26] Auricchio A, Smith AJ, Ali RR. The future looks brighter after 25 years of retinal gene therapy [J]. *Hum Gene Ther*, 2017, 28 (11) : 982-987. DOI: 10.1089/hum.2017.164.
- [27] Mao H, James T Jr, Schwein A, et al. AAV delivery of wild-type rhodopsin preserves retinal function in a mouse model of autosomal dominant retinitis pigmentosa [J]. *Hum Gene Ther*, 2011, 22 (5) : 567-575. DOI: 10.1089/hum.2010.140.
- [28] Price BA, Sandoval IM, Chan F, et al. Rhodopsin gene expression determines rod outer segment size and rod cell resistance to a dominant-negative neurodegeneration mutant [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (11) : e49889 [2021-03-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23185477/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0049889.
- [29] Farrar GJ, Millington-Ward S, Chadderton N, et al. Gene-based therapies for dominantly inherited retinopathies [J]. *Gene Ther*, 2012, 19 (2) : 137-144. DOI: 10.1038/gt.2011.172.
- [30] Rossmiller B, Mao H, Lewin AS. Gene therapy in animal models of autosomal dominant retinitis pigmentosa [J]. *Mol Vis*, 2012, 18 : 2479-2496.
- [31] Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa [J]. *Lancet*,



2006, 368 (9549) : 1795 - 1809. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (06) 69740-7.

[32] Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Genes and mutations causing autosomal dominant retinitis pigmentosa [J/OL]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 5 (10) : a017129 [2021 - 03 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304133/>. DOI: 10. 1101/cshperspect.a017129.

[33] Martin-Merida I, Aguilera-Garcia D, Fernandez-San Jose P, et al. Toward the mutational landscape of autosomal dominant retinitis pigmentosa: a comprehensive analysis of 258 Spanish families [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59 (6) : 2345 - 2354. DOI: 10. 1167/iov. 18-23854.

[34] Deery EC, Vithana EN, Newbold RJ, et al. Disease mechanism for retinitis pigmentosa (RP11) caused by mutations in the splicing factor gene *PRPF31* [J]. Hum Mol Genet, 2002, 11 (25) : 3209 - 3219. DOI: 10. 1093/hmg/11. 25. 3209.

[35] Murphy D, Cieply B, Carstens R, et al. The Musashi 1 controls the splicing of photoreceptor-specific exons in the vertebrate retina [J/OL]. PLoS Genet, 2016, 12 (8) : e1006256 [2021 - 03 - 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541351/>. DOI: 10. 1371/journal.pgen.1006256.

[36] Hafler BP, Comander J, Weigel DiFranco C, et al. Course of ocular function in *PRPF31* retinitis pigmentosa [J]. Semin Ophthalmol, 2016, 31 (1-2) : 49 - 52. DOI: 10. 3109/08820538. 2015. 1114856.

[37] Buskin A, Zhu L, Chichagova V, et al. Disrupted alternative splicing for genes implicated in splicing and ciliogenesis causes *PRPF31* retinitis pigmentosa [J/OL]. Nat Commun, 2018, 9 (1) : 4234 [2021 - 03 - 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30315276/>. DOI: 10. 1038/s41467-018-06448-y.

[38] Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with *RPE65*-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2017, 390 (10097) : 849 - 860. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (17) 31868-8.

(收稿日期:2021-03-29 修回日期:2021-06-23)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者 · 作者 · 编者

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构性摘要,包括背景 (Background)、目的 (Objective)、方法 (Methods)、结果 (Results) 和结论 (Conclusions) 5 个要素,摘要应能够回答以下问题:(1)为什么进行这项研究。(2)主要用什么方法进行研究。(3)获得什么主要结果。(4)通过研究得出什么结论等。其中背景部分请概括本课题所涉及的研究内容及亟待解决的问题。目的部分为本课题对上述提出问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标,获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现,包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果,须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论,避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述,不列图表,不引用文献,不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应,但为了对外交流的需要,可以略详细。英文摘要应包括论文题名 (正体) 及全部作者姓名 (汉语拼音,姓在前,首字母大写,名在后,首字母大写,双字连写。如:Yin Xiaohui)、标准化的单位名称、城市名称 (汉语拼音)、邮政编码及国家名称 (全部为斜体)。并请在另起一行处提供通信作者姓名的汉语拼音和 Email 地址,如 *Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohuih@126.com*。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要,摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号,以“临床试验注册 (Trial registration)”为标题,提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明 (Consolidated Standards of Reporting Trials) (<http://www.consort-standart.org/home>)。

本期英文缩略语名词解释

- lncRNA:长链非编码 RNA (long noncoding RNA)
- NMDA: N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid)
- AAV:腺相关病毒 (adeno-associated virus)
- HO-1: 血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1)
- ADRP:常染色体显性遗传视网膜色素变性 (autosomal dominant retinitis pigmentosa)
- RHO:视紫红质 (rhodopsin)
- rAAV2-ND4:重组腺相关病毒 2-还原型辅酶 I 脱氢酶 4 (recombinant adeno associated virus 2-NADH dehydrogenase 4)
- LIPC:肝脂肪酶 (hepatic lipase)
- nAMD:新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration)

(本刊编辑部)