

- DOI:10.1016/j.ajo.2016.05.013.
- [14] Heckenlively JR, Lundy SK. Autoimmune retinopathy: an immunologic cellular-driven disorder[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1074: 193-201. DOI:10.1007/978-3-319-75402-4_24.
- [15] Shekhawat J, Gauba K, Gupta S, et al. Interleukin-6 perpetrator of the COVID-19 cytokine storm[J]. Indian J Clin Biochem, 2021, 36(4): 440-450. DOI:10.1007/s12291-021-00989-8.
- [16] Balamurugan S, Das D, Hasanreisoglu M, et al. Interleukins and cytokine biomarkers in uveitis[J]. Indian J Ophthalmol, 2020, 68(9): 1750-1763. DOI:10.4103/ijo.IJO_564_20.
- [17] Deaner JD, Jaffe GJ, Keenan RT, et al. Anti-interleukin-6 antibodies for autoimmune retinopathy with macular edema[J]. Ophthalmol Retina, 2022, 6(1): 91-93. DOI:10.1016/j.oret.2021.08.008.
- (收稿日期:2025-04-10 修回日期:2025-08-21)
- (本文编辑:刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

SPATA7 基因新变异致 Leber 先天性黑矇一家系

杜婉丽¹ 吴彩云¹ 马小英¹ 郝胜菊² 惠玲³ 范玉洁¹ 张庆华²¹甘肃省妇幼保健院眼科,兰州 730050;²甘肃省妇幼保健院医学遗传中心,兰州 730050;³甘肃省出生缺陷与罕见病临床医学研究中心,兰州 730050

通信作者:张庆华,Email:0929zhangqh@163.com

基金项目:甘肃省自然科学基金(21JR1RA042);兰州市人才创新创业项目(2018-RC-95);甘肃省科技计划(21JR7RA680)

Novel SPATA7 mutations caused Leber congenital amaurosis: a case report

Du Wanli¹, Wu Caiyun¹, Ma Xiaoying¹, Hao Shengju², Hui Ling³, Fan Yujie¹, Zhang Qinghua²¹Department of Ophthalmology, Gansu Provincial Maternity and Child-Care Hospital, Lanzhou 730050, China;²Medical Genetics Center, Gansu Provincial Maternity and Child-Care Hospital, Lanzhou 730050, China;³Gansu Provincial Clinical Research Center for Birth Defects and Rare Diseases, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Zhang Qinghua, Email:0929zhangqh@163.com

Fund program: Natural Science Foundation of Gansu(21JR1RA042); Lanzhou Talent Innovation and Entrepreneurship Project (2018-RC-95); Gansu Science and Technology Plan Project (21JR7RA680)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220803-00360

先证者男,足月顺产,出生后新生儿眼病筛查提示双眼视网膜出血(图1A),1月龄复查,双眼视网膜出血吸收,未见眼部其他异常;6月龄时视觉发育评估,发现患儿不能追视红球移动,瞳孔对光反射正常,检影验光未见异常,彩色眼底照相未见异常(图1B),双眼视网膜电图(electroretinogram,ERG)检查未引出波形,考虑先天性黑矇,建议行基因检测,患儿监护人拒绝。1岁时患儿仍不追视,并喜欢指压眼球,眼科检查双眼瞳孔对光反射正常,红球及灯光追视不能,彩色眼底照相未见异常(图1C),双眼ERG为熄灭型(图2)。先证者父母视力均正常,眼底检查未见异常,未行ERG检查,非近亲结婚,否认家族史。再次建议行基因检测,获得先证者父母知情同意。收集先证者及其父母外周血样本,经全血基因组DNA提取,采用IlluminaNextSeq 500测序平台对先证者及母亲进行包含850个致病基因的外显子靶向测序。数据经过质量控制,去除低质量的读长,然后根据测序质量、变异质量对检测到的单核苷酸多态性、插入缺失进行过滤和筛选得到20X覆盖度的高质量可靠变异及拷贝数变异等变异。目标基因变异位点应用人类基因变异数据库(HGMD)及单核苷酸多态性数据库(dbSNP)、千人基因组(1000 Genomes)数据库和基因组整合数据库(gnomAD)等进行查询,参考人类基因组版本为GRCh37/hg19,根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics,ACMG)2015年发布的基因变异解读标准和指南进行致病性判读。通过变异

位点致病性分析,确认候选致病变异位点。对可疑致病位点进行Sanger测序和荧光定量PCR验证家系共分离分析。

该家系检测到SPATA7基因(NM_018418)的2个杂合变异:11号外显子的无义变异c.1195C>T(p.Q399X)和5~9号外显子的重复变异。根据ACMG指南,c.1195C>T(p.Q399X)为无义变异,可能导致基因功能丧失,属于非常强的致病性证据(PVS1);该变异在gnomAD和千人基因组等数据库中均未被收录,在正常人群数据库中的频率为(-),为低频变异,属于中等致病性证据(PM2);患者临床表型或家族史高度特异于单一遗传基础的疾病,符合Leber先天性黑矇(Leber congenital amaurosis, LCA),属于支持致病性证据(PP4),经家系验证分析为父源性变异,因此该变异初步判定为致病性变异(PVS1+PM2+PP4)。根据ACMG指南,第5~9号外显子重复变异在gnomAD和千人基因组等数据库中均未被收录,在正常人群中为低频变异,属于中等致病性证据(PM2);该变异符合隐性遗传病,与另一致病变异反式存在(与另一个致病变异组成复合杂合),属于中等致病性证据(PM3);患者临床表型或家族史高度特异于单一遗传基础的疾病,符合LCA,属于支持致病性证据(PP4),经家系验证分析为母源性变异,因此该变异初步判定为临床意义未明变异(PVS1+PM2+PP4)。上述2个变异均未在HGMD等变异数据库收录,为新变异(图3,4),患者SPATA7基因型与临床表型吻合,确诊为LCA型(LCA3)。

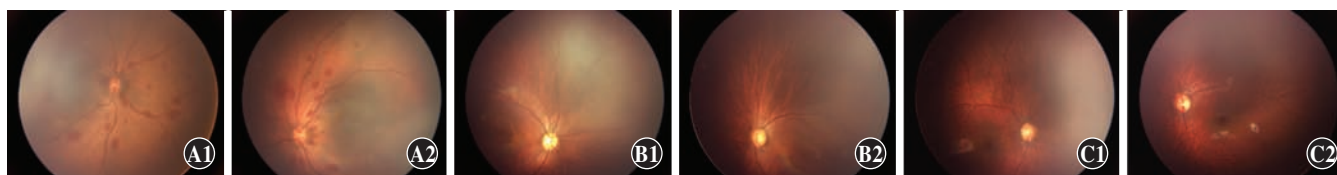


图 1 先证者眼底照片 A:1 日龄 双眼视网膜散在点片状出血,视网膜色素正常 B:6 月龄 双眼视盘边界清晰、色红,视网膜未见 LCA 特征性改变 C:1 岁 双眼视盘边界清晰、色红,视网膜未见 LCA 特征性改变 A1、B1、C1 为右眼;A2、B2、C2 为左眼

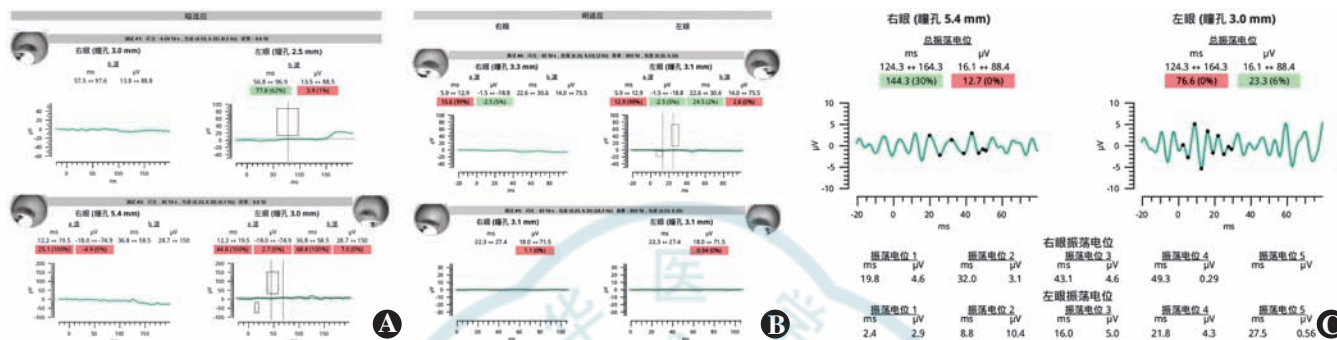


图 2 先证者视网膜电图 A:暗适应检查提示未引出波形 B:明适应检查提示未引出波形 C:震荡电位检查波形大致正常,提示视网膜血流未见异常

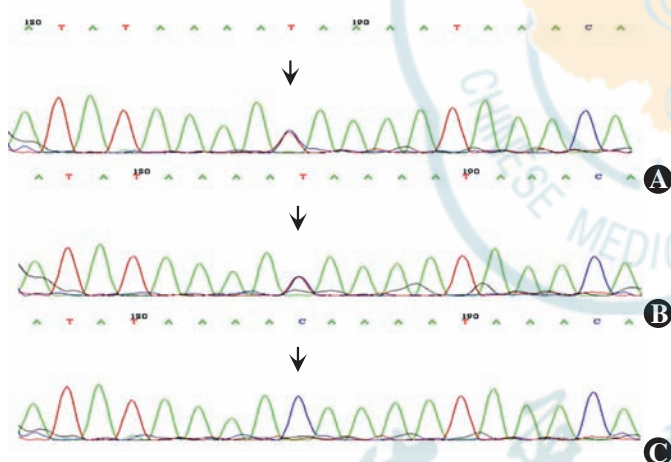


图 3 先证者及父母 Sanger 测序图 A:先证者 *SPATA7* 基因 c.1195C>T 杂合变异(箭头) B:先证者父亲 c.1195C>T 杂合变异(箭头) C:先证者母亲 该位点未见变异(箭头)

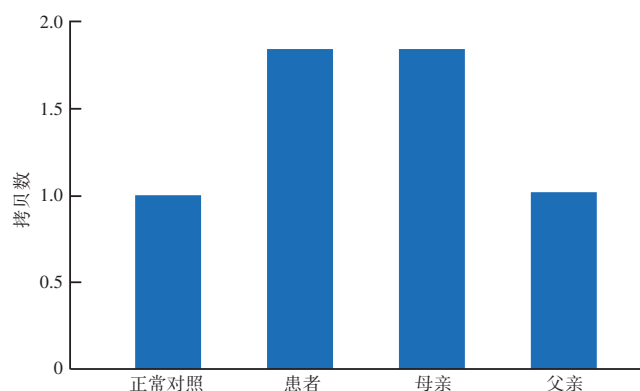


图 4 先证者及父母拷贝数变异验证结果 先证者和其母亲 *SPATA7* 基因外显子 5~9 重复,父亲该基因拷贝数正常

讨论:LCA 患儿一般在出生后不久即发病,多数为常染色体隐性遗传,少数为常染色体显性遗传。目前约有 27 个基因与 LCA 发病机制有关(<https://web.sph.uth.edu/RetNet/home.htm>),这些基因在视网膜的发育和功能中发挥着关键作用,其变异可使视网膜功能破坏,从而导致早期视力丧失^[1-2]。LCA 基因变异可能因种族及地域分布等有所不同,例如 *RPE65* 基因变异在中国患者中较罕见^[3]; *CRB1* (占 13.6%)、*GUCY2D* (占 12.3%)、*RPGRIPI* (占 7.8%) 和 *CEP290* (占 6.2%) 是中国 LCA 中变异频率较高的 4 个基因^[4]。

本研究在中国 LCA 一家系中发现了相对少见的 *SPATA7* 基因 (OMIM 609868) 变异,该基因约仅占 LCA 致病基因的 3%^[5],通过采用二代测序、Sanger 测序及荧光定量 PCR 技术对先证者相关基因及变异位点进行鉴定,结果显示患者 *SPATA7* 基因的第 11 号外显子无义变异 c.1195C>T (p. Q399X) 和 5~9 号外显子的重复变异。*SPATA7* 基因位于 14p21.31,包含 12 个外显子,为早发性 LCA3 的致病基因^[6]。研究发现,*SPATA7* 基因变异导致功能缺失,可使光感受器快速退化,从而引起 LCA^[7-10]; *Spata7* 胚系敲除小鼠 (*Spata7*^{-/-}) 1 月龄时光感受器细胞亦凋亡 50%^[11-12];使用他莫昔芬诱导型 *Spata7* 条件性敲除小鼠 (*Spata7* iKO) 与胚系敲除小鼠 (*Spata7*^{-/-}) 观察结果一致,*SPATA7* 蛋白丢失导致蛋白质运输缺陷、感光细胞内节和外核层中出现蛋白质的异位积累、视紫红质错误定位及内质网应激介导的细胞凋亡而致病^[7,11]。

截至目前,已鉴定出 *SPATA7* 基因致病性或可能致病性变异至少 59 种 (HGMD 专业版 2021.1),包括移码变异 19 种及剪接变异 13 种、错义变异 11 种、无义突变 9 种等。本研究发现 2 个变异,分别为翻译过程提前终止而产生了截短的无功能产物蛋白的致病性变异和 1 个致病性临床意义不明的重复变异,2 个变异均未在 HGMD 变异数据库收录,为新的致病变异。

SPATA7 基因型与临床表型具有异质性,携带相同基因型临床表现也不尽相同。*SPATA7* 基因变异相关的主要临床表型有 LCA3 和早发性视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP), 其中 LCA3 有 LCA 患者的一般特点,如出生时视力差、眼球震颤、远视或熄灭型 ERG 等,其他特征包括眼球内陷和面中部发育不全^[13];而早发性 RP 患者在出生时具有一定程度的有用视力,并且没有眼球震颤,尽管视野严重收缩,但可能有良好的视力和夜盲,通常 10 岁前或更晚出现视力下降^[10]。本研究先证者虽然 1 岁时眼底表现未见明显异常,但是不追视,视力差,全视网膜 ERG 检查为熄灭型,符合 LCA 的临床诊断标准^[1]。全视野 ERG 波形反映视网膜细胞的电活动,因此在临床上可利用 ERG 评估不能配合检查视力的患者^[14]。本例先证者 ERG 检查为熄灭型波形,说明视网膜光感受器细胞存在异常,与 *SPATA7* 基因变异导致的功能异常一致。同时通过基因测序发现患者为 *SPATA7* 基因的复合杂合变异,符合 LCA3 的常染色体隐性遗传方式,结合患儿临床表现及基因型,考虑患儿为 *SPATA7* 基因新变异导致的 LCA3。后续需定期随访,观察是否随着年龄增长,会有特征性的眼底表现。

目前尚无有效治疗方法可以提升 LCA 患者的视力。基因治疗也在积极研究中,如 2017 年 12 月 FDA 批准基因治疗药物 Luxturna 可用于治疗 *RPE65* 基因变异引起的 LCA,玻璃体腔内注射反义寡核苷酸介导的外显子跳跃用于 *CEP290* 基因相关的 LCA 临床试验也在进行中^[15]。针对 *SPATA7* 基因变异的动物模型研究发现,在 *Spata7* 敲除小鼠中通过使用腺相关病毒 8 (Y733F) 载体进行 *SPATA7* 基因治疗,可提高光感受器的存活率、改善 ERG 反应并挽救视紫红质的异常定位^[13],指出了 *SPATA7* 基因治疗的研究机遇和挑战。

本研究通过分子诊断明确患者为常染色体隐性遗传 LCA3,变异来源于临床表型正常的携带者父母,患儿父母再生育遗传风险为 25%,可针对携带的变异位点通过自然受孕后产前诊断或单基因病胚胎植入前遗传学检测 PGT-M (第 3 代试管婴儿) 等积极进行遗传风险早期预防。

综上所述,本研究从患者的 LCA 临床表现和遗传变异水平阐明了患者家系的致病原因,分析了 *SPATA7* 基因相关变异的致病性,发现导致 LCA 的 *SPATA7* 基因 2 个新变异,拓展了常染色体隐性遗传 LCA 致病基因变异谱;为 LCA 的基因诊断、遗传咨询、预防干预以及可能的基因治疗提供了理论依据。但由于 LCA 临床表型的多样性和致病基因的异质性,导致仅凭临床表现,往往诊断困难。因此,对于遗传性眼病,一定要密切关注其临床异质性的特点,结合多种检测方法进行综合判断,做到准确诊断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国眼遗传病诊疗小组,中国眼科遗传联盟. Leber 先天黑矇诊疗

的中国专家共识 (2023) [J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41 (9) : 833-842. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20230523-00188.

- [2] Kondkar AA, Abu-Amro KK. Leber congenital amaurosis: current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine [J]. Exp Eye Res, 2019, 189: 107834. DOI: 10. 1016/j. exer. 2019. 107834.
- [3] Liu J, Bu J. A gene scan study of RPE65 in Chinese patients with Leber congenital amaurosis [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130 (22) : 2709-2712. DOI: 10. 4103/0366-6999. 218007.
- [4] Wang H, Wang X, Zou X, et al. Comprehensive molecular diagnosis of a large Chinese Leber congenital amaurosis cohort [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56 (6) : 3642-3655. DOI: 10. 1167/iovs. 14-15972.
- [5] Kumaran N, Pennesi ME, Yang P, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy overview [Z/OL]. GeneReviews®, 1993-2025 [2025-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.
- [6] Kannabiran C. The spermatogenesis-associated protein-7 (SPATA7) gene - an overview [J]. Ophthalmic Genet, 2020, 41 (6) : 513-517. DOI: 10. 1080/13816810. 2020. 1807025.
- [7] Lu J, Xiong K, Qian X, et al. Spata7 is required for maintenance of the retinal connecting cilium [J]. Sci Rep, 2022, 12 (1) : 5575. DOI: 10. 1080/13816810. 2020. 1807025.
- [8] Dharmat R, Eblimit A, Robichaux MA, et al. SPATA7 maintains a novel photoreceptor-specific zone in the distal connecting cilium [J]. J Cell Biol, 2018, 217 (8) : 2851-2865. DOI: 10. 1083/jcb. 201712117.
- [9] Wang H, den Hollander AI, Moayed Y, et al. Mutations in SPATA7 cause Leber congenital amaurosis and juvenile retinitis pigmentosa [J]. Am J Hum Genet, 2009, 84 (3) : 380-387. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2009. 02. 005.
- [10] Perrault I, Hanein S, Gerard X, et al. Spectrum of SPATA7 mutations in Leber congenital amaurosis and delineation of the associated phenotype [J/OL]. Hum Mutat, 2010, 31 (3) : E1241-1250 [2025-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20104588/>. DOI: 10. 1002/humu. 21203.
- [11] Eblimit A, Nguyen TM, Chen Y, et al. Spata7 is a retinal ciliopathy gene critical for correct RPGRIP1 localization and protein trafficking in the retina [J]. Hum Mol Genet, 2015, 24 (6) : 1584-1601. DOI: 10. 1093/hmg/ddu573.
- [12] Zhong H, Eblimit A, Moayed Y, et al. AAV8 (Y733F)-mediated gene therapy in a Spata7 knockout mouse model of Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa [J]. Gene Ther, 2015, 22 (8) : 619-627. DOI: 10. 1038/gt. 2015. 42.
- [13] Stockton DW, Lewis RA, Abboud EB, et al. A novel locus for Leber congenital amaurosis on chromosome 14q24 [J]. Hum Genet, 1998, 103 (3) : 328-333. DOI: 10. 1007/s004390050825.
- [14] 吴乐正, 吴德正. 临床视觉电生理学 [M]. 北京: 科学出版社, 1999: 112-115.
- [15] Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (20) : 1887-1897. DOI: 10. 1056/NEJMoa1414221.

(收稿日期: 2025-02-10 修回日期: 2025-09-09)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

