

---

# 2024-2025高引文章荐读 MDPI Genes : 眼科遗传学：从遗传基础到精准治疗

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40466.html>

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

2024-2025高引文章荐读 MDPI Genes：眼科遗传学：从遗传基础到精准治疗。期刊名：Genes

期刊主页：<https://www.mdpi.com/journal/genes>

Genes期刊2024-2025高引文章荐读，为您提供最受欢迎的研究进展！

遗传学在眼部发育及眼部疾病的发生发展中发挥着关键作用。遗传性眼病的总体患病率约为1/1000，是导致儿童及成人视力损害的主要原因之一。得益于人类基因组计划的完成以及基因测序与编辑技术的飞速发展，如今我们对遗传性眼病的理解已达到前所未有的深度，并成功将基因疗法应用于临床实践。随着核心技术的持续突破，高通量测序技术在眼科临床中的应用尤为突出。以二代测序（NGS）为核心的基因Panel、全外显子组测序及全基因组测序已从科研阶段走向常规临床实践，有效解决了遗传性眼病中表型重叠严重、遗传异质性高的诊断难题。与此同时，眼科基因治疗也取得了里程碑式的成功。Luxturna（Voretigene Neparvovec）作为首个获得FDA批准的眼科基因疗法，用于治疗由RPE65基因突变引起的Leber先天性黑矇，标志着基因替代疗法的临床验证成功。此外，CRISPR-Cas9基因编辑技术正逐步迈向临床应用，有望治疗包括显性遗传病在内的更复杂突变类型。针对AIPL1等靶点的基因治疗亦展现出广阔的应用潜力。

深入理解眼病的遗传基础，不仅有助于揭示疾病发病机制及眼部生理学规律，也为基于基因的治疗策略提供了可能。从单基因遗传病到复杂多基因病，从遗传诊断到基因编辑治疗，这些进展共同推动着眼科遗传学向精准诊断与个体化治疗的方向持续迈进。

## 1. The Microphthalmia-Associated Transcription Factor (MITF) and Its Role in the Structure and Function of the Eye

小眼畸形相关转录因子（MITF）及其在眼部结构和功能中的作用

<https://www.mdpi.com/2073-4425/15/10/1258>

小眼畸形相关转录因子（Mitf）已被证实在眼部发育、结构及功能中发挥重要作用，其通过调控多种细胞类型参与多个眼部发育环节。本综述系统总结了目前关于Mitf在视网膜疾病中对眼部结构和功能影响的认识，阐述了已知的人类及小鼠Mitf基因多种突变对眼部表型的作用，并讨论了Mitf在调节视网膜色素上皮（RPE）离子转运及眼部血管系统中的重要性。通过检索PubMed、Sc

---

opus和Google Scholar数据库，并结合Micron IV啮齿动物成像系统获取的小鼠眼底及OCT图像进行分析，结果发现：Mitf基因突变造成神经嵴源性黑素细胞发育异常，致使动物眼部、皮毛及机体内部出现色素减退。多数Mitf突变主要作用于眼内RPE细胞，可同时累及破骨细胞的突变较为少见。小鼠中某些突变可致小眼畸形并最终导致视力丧失，而另一些突变虽眼球大小正常，但部分出现眼底色素减退、脉络膜脱色素且增厚，少数情况下还可引起进行性视网膜变性。综上，Mitf基因对成年动物视网膜及其血管系统、RPE及脉络膜的结构和功能均具有重要影响。

## 2. Genetic Characterization of 191 Proband with Inherited Retinal Dystrophy by Targeted NGS Analysis

通过靶向NGS分析对191例遗传性视网膜营养不良先证者的遗传特征研究

<https://www.mdpi.com/2073-4425/15/6/766>

遗传性视网膜疾病（IRDs）是导致儿童和成人失明的常见原因。由于该疾病存在表型和基因型的异质性，在没有分子检测的情况下很难做出特异性诊断。迄今为止，已有超过340个基因和位点被证实与IRDs相关。我们报告了191例IRD患者的分子检测结果，这些患者均通过靶向二代测序（NGS）进行分析。其中对67例患者进行了家系共分离研究，共涉及126名亲属。总共鉴定出359个变异，其中44个为新发变异。基因诊断成功率为41%。然而，根据患者的临床怀疑进行分层后，在特征明确的疾病中诊断率更高，例如斯特格病（STGD）为65%，先天性静止性夜盲2型（CSNB2）为64%。在可进行家系共分离分析的患者组中，诊断率更高（68%），并且年轻患者（55%）的诊断率高于年长患者（33%）。本分析结果表明，靶向NGS是建立IRDs分子遗传学诊断的有效方法。此外，本研究强调了共分离研究对于理解致病性未知的遗传变异作用的重要性。

## 3. Retinal Dystrophy Associated with Homozygous Variants in NRL

与NRL基因纯合变异相关的视网膜营养不良

<https://www.mdpi.com/2073-4425/15/12/1594>

神经视网膜亮氨酸拉链（NRL）是一种参与视杆光感受器分化的转录因子，其编码基因的致病变异与常染色体显性遗传视网膜色素变性和常染色体隐性遗传的团块状色素性视网膜变性相关。迄今仅报道了十数个受累于隐性NRL相关视网膜营养不良的无血缘关系家系。本研究旨在通过报告两个无血缘关系家系的临床和遗传学发现，以扩展该疾病的基因型谱。研究对患有视网膜营养不良的先证者采用全外显子组测序和全基因组测序进行基因检测，在家系内对候选变异进行共分离分析，并采用微小基因检测法对一例可疑影响剪接的变异进行功能性鉴定。结果显示，两个家系中均发现NRL基因纯合变异：患者A的变异为涉及转录本外显子1供体剪接位点的小片段缺失，微小基因检测证实该变异导致两种使用内含子1中替代性隐蔽供体剪接位点的异常转录本；患者B因14号染色体母源单亲二体性，在NRL基因最后一个外显子上携带纯合状态的终止密码子获得性变异。本研究扩展了常染色体隐性NRL相关视网膜营养不良的基因型谱，同时强调了主动维护生物信息学流程以进行变异检测的重要性，以及微小基因检测在功能性鉴定候选剪接变异方面的实用价值。

## 4. Novel Intragenic and Genomic Variants Highlight the Phenotypic Variability in HCCS-Related Disease

新型基因内和基因组变异凸显HCCS相关疾病的表型变异性

---

<https://www.mdpi.com/2073-4425/15/12/1636>

HCCS基因功能破坏可导致伴有线性皮肤缺损的小眼畸形（MLS），其临床特征包括小眼球/无眼球、角膜混浊、皮肤再生不良、不同程度的中枢神经系统和心脏异常、智力障碍以及杂合子女性生长迟缓。结构变异（包括染色体重排或缺失）是最常见的变异类型，但已有少量基因内变异的报道。本研究通过外显子组测序鉴定影响HCCS基因的变异，在主要表现为MLS眼部特征的患者中发现了三种新型基因内变异和两种HCCS基因的基因组缺失。携带这三种基因内变异的受累个体均呈高度偏斜的X染色体失活，角膜混浊是最具外显性的特征（100%）。此外，在一名存在角膜异常、青光眼、房间隔缺损和牙釉质发育不全的男性患者中，鉴定出一个包含HCCS和AMELX基因、意义不明确的重叠变异，该患者同时有符合X连锁遗传模式的眼部发育异常家族史。尽管可变表达是MLS的已知特征，但本研究的发现为将HCCS基因纳入孤立性眼部异常患者的检测提供了额外依据，并进一步证实其与先天性无眼球畸形、无虹膜/其他虹膜缺陷以及角膜葡萄肿/扩张之间的关联。

#### 5. Genetic Analysis of 252 Index Cases with Inherited Retinal Diseases Using a Panel of 351 Retinal Genes

使用351个视网膜基因panel对252例遗传性视网膜疾病先证者进行遗传分析

<https://www.mdpi.com/2073-4425/15/7/926>

遗传性视网膜疾病（IRDs）具有极高的异质性，至少有350个致病基因，这使得遗传诊断过程变得复杂。本研究采用包含351个基因的视网膜营养不良检测试剂盒，对252例遗传性视网膜疾病先证者样本开展检测分析。在55%的病例中能够确定疾病的致病原因。在新招募的病例（74%解决率）与先前通过基因panel或全外显子组测序分析过的病例（26%解决率）之间获得了明显的差异。就遗传模式而言，已解决病例中75%为常染色体隐性遗传（AR），10%为X连锁遗传，8%为常染色体显性遗传，7%为线粒体遗传。有趣的是，在12%的已解决病例中，结构变异（SVs）被确定为疾病原因。最常见的基因是ABCA4、EYS和USH2A，最常见的突变是MAK-c.1297\_1298ins353和FAM161A-c.1355\_1356del。与我们既往的IRD携带者分析一致，我们在36%的病例中鉴定出并非疾病原因的杂合AR突变。研究发现，所使用的IRD panel在基因鉴定方面是有效的。由于单一生物信息分析流程存在变异误判风险，建议联合多种分析工具对潜在致病变异进行综合、精准的注释判读。

#### 6. Retinal Disease Variability in Female Carriers of RPGR Variants Associated with Retinitis Pigmentosa: Clinical and Genetic Parameters

与视网膜色素变性相关的RPGR变异女性携带者的视网膜病变变异性：临床与遗传参数

<https://www.mdpi.com/2073-4425/16/2/221>

本研究旨在调查一个澳大利亚RPGR携带者队列的视功能、视网膜特征及基因型-表型相关性。在这项横断面研究中，研究者评估了2013年至2023年间在墨尔本和珀斯就诊的RPGR携带者，以及2022年至2023年间在墨尔本就诊的健康女性，对所有参与者进行了视力测试、眼底追踪微视野检查及视网膜成像。RPGR携带者被分为四种视网膜表型（正常型、放射型、局灶性色素性视网膜病变型和男性模式表型），并与健康对照进行比较，同时研究了基因型-表型关系。研究纳入35名女性RPGR携带者和30名健康对照，两组中位年龄分别为40岁和48.5岁（ $p = 0.26$ ），89%的RPGR携带者已获得基因诊断。结果显示，不同表型RPGR携带者之间的最佳矫正视力（BCVA）、低

---

亮度视力、视网膜敏感性、中央1°范围内层视网膜厚度（IRT）以及视网膜中央1-7°的光感受器复合体（PRC）厚度存在显著差异。平均而言，携带ORF15变异的RPGR携带者（25名）与携带外显子1-14变异的携带者相比，表现出低亮度视力降低、1°处IRT增厚、距中心凹7°处PRC变薄（所有 $p < 0.05$ ）。研究结论表明，与健康对照和轻型视网膜病变携带者相比，具有严重视网膜表型的女性RPGR携带者的视功能显著下降且视网膜结构发生改变；BCVA、低亮度视力、视网膜敏感性和视网膜厚度是检测RPGR携带者视网膜疾病的有效生物标志物。虽然单独的遗传变异并不直接决定视网膜表型，但携带ORF15变异的RPGR携带者较之外显子1-14变异携带者，表现出更差的视网膜和视觉测量结果。

## 7. Panel-Based Genetic Testing in a Consecutive Series of Individuals with Inherited Retinal Diseases in Australia: Identifying Predictors of a Diagnosis

澳大利亚遗传性视网膜疾病连续病例基于Panel的基因检测：诊断预测因素的识别

<https://www.mdpi.com/2073-4425/16/8/888>

基因检测是诊断遗传性视网膜疾病的重要手段，但单项基因检测在澳大利亚患者群体中的应用价值仍需更多研究佐证。纳入既往未接受基因检测、临床确诊遗传性视网膜疾病的连续病例，开展基因测序分析，同时完成临床评估与多模态影像检查。依据人类表型本体标准对视网膜影像分级，采用二元逻辑回归分析基因确诊的临床影响因素。结果显示，在140名平均年龄 $49 \pm 19$ 岁的参与者中，基因检测距初始临床IRD诊断平均延迟 $23 \pm 17$ 年。60%病例获得疑似基因诊断结果，其中40%仍需后续复核检测，反映单次基因检测存在局限性。最常见的致病基因为USH2A、ABCA4和RPGR；在可能确诊的参与者中，有67%携带的致病基因已有相应实验性疗法正在开展人体临床试验。30岁前出现症状（OR = 3.06 [95% CI: 1.34 – 7.18]）和阳性IRD家族史（OR = 2.87 [95% CI: 1.27 – 6.78]）均可提升基因确诊概率。不同视网膜影像表型的病例诊断率无显著差异。（广泛性IRD中的萎缩和自发荧光模式，以及黄斑IRD中的营养不良范围）之间的诊断率相当。研究结论表明，对于未曾接受基因检测的澳大利亚患者，基因测序对30岁前发病、有家族病史的病例检出效果更好。仍需深入探究遗传性视网膜疾病的遗传机制，重点研究散发病例与晚发病例，以此提升诊断水平，助力新型诊疗手段临床应用。

## 8. Chromosome 4 Duplication Associated with Strabismus Leads to Gene Expression Changes in iPSC-Derived Cortical Neurons

与斜视相关的4号染色体重复导致iPSC来源皮质神经元基因表达改变

<https://www.mdpi.com/2073-4425/16/1/80>

斜视是儿童期最常见的眼科疾病。三种罕见的、复发性基因组重复已被证实与内斜视和外斜视均存在关联，但其导致斜视的机制尚不明确。本研究旨在探讨三者中最小的一种—4号染色体上23 kb重复区域（hg384:25,554,985-25,578,843）的作用机制。研究者利用CRISPR和桥连寡核苷酸技术，将该重复引入Kolf2.1J iPSC细胞系中，采用三维分化方案将亲本细胞系和携带重复的细胞系分化为皮质神经元，并在神经祖细胞（第14天）和分化神经元（第63天）阶段进行批量RNA测序。结果显示，通过核转染针对新形成连接处的桥连寡核苷酸及cas9核糖核蛋白复合物，成功将该重复引入Kolf2.1J iPSCs中，并证实细胞存在串联重复且无倒位或缺失。亲本细胞系与携带重复的细胞系均能可靠地分化为神经元。在第63天共发现37个差异表达基因（DEGs），其中25个下调、12个上调；第14天发现55个DEGs，其中18个与第63天的DEGs重叠。这些差异表达基因包括多个原

---

钙粘蛋白基因、多个参与神经元发育的基因（如SLITRK2、CSMD1和VGF），以及若干功能未知的基因。研究结论表明，一种赋予斜视风险的拷贝数变异（CNV）会影响多个神经发育相关基因的表达，提示斜视很可能是由神经发育异常所致，同时本研究为斜视病理生理学的进一步研究鉴定了若干新基因和信号通路。

## 9. Genetic Therapy of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Where Are We? A Review

富克斯内皮性角膜营养不良的基因治疗：我们目前处于什么阶段？

<https://www.mdpi.com/2073-4425/16/10/1222>

福克斯内皮性角膜营养不良（FECD）的发病率正在上升，随之而来的是对角膜移植未满足的需求日益增长。在众多替代治疗方式中，仅有基因治疗能够从病因层面开展治疗。本综述遵循SNA RA方案，使用关键词Fuchs endothelial corneal dystrophy、FECD、genetic therapy和CRISPR-Cas9检索了PubMed和ClinicalTrials数据库。结果显示，FECD是一种多因素疾病，至少有15个不同基因的突变或多态性与其相关。对于早发型FECD，已证实其与COL8A2基因突变存在唯一关联；而对于晚发型，最具特征性的突变是TCF4基因中CTG18.1三联体的重复扩增，这两个位点因此成为可能的治疗靶点。尽管CRISPR-Cas9方法是近期基因治疗研发的主流，但将其应用于FECD仍面临若干障碍，目前尚处于临床前研究阶段。DT-168与Ad-Cas9-COL8A2向导RNA制剂已完成临床前验证，其中DT-168现已开展Ⅰ、Ⅱ期临床试验。现有研究显示，富克斯角膜内皮营养不良基因治疗整体仍处在临床前研究阶段，靶点突变特性、药物递送及疗效维持时长均存在挑战，后续深入研究有望为该常见角膜疾病开辟全新治疗途径。

## 10. Prevalence of IMPG1 and IMPG2 Mutations Leading to Retinitis Pigmentosa or Vitelliform Macular Dystrophy in a Cohort of Patients with Inherited Retinal Dystrophies

遗传性视网膜病变人群中，IMPG1和IMPG2突变诱发两类眼底疾病的患病特征分析<https://www.mdpi.com/2073-4425/16/1/43>

光感受器间基质蛋白聚糖1和2（IMPG1、IMPG2）是存在于光感受器间基质中的两种相互依存的蛋白聚糖。IMPG1与IMPG2基因突变与视网膜色素变性、卵黄样黄斑营养不良等视网膜疾病密切相关，但目前尚未明确分别导致这两种疾病的特异性突变。本研究筛选出与视网膜色素变性或卵黄样黄斑营养不良相关的IMPG1、IMPG2基因突变，通过生物信息学模拟分析深入探究了上述突变对蛋白结构域结构与功能的影响，并对对应的疾病临床表型展开了详细研究。本研究以480例遗传性视网膜疾病患者为研究对象，共筛选出7例携带IMPG1或IMPG2基因突变的患者，通过眼底照相、眼底自发荧光、荧光素眼底血管造影及频域光学相干断层扫描等多模态影像学检查评估患者临床表型，同时对所有基因突变位点进行蛋白结构建模与分析。研究结果显示，遗传性视网膜疾病患者中IMPG基因突变的发生率为1.45%，其中2例患者确诊为视网膜色素变性，5例为卵黄样黄斑营养不良；1例卵黄样黄斑营养不良患者检出全新的IMPG1 p.Asp423Glu突变。所有患者中多数为杂合突变，另有1例视网膜色素变性患者存在IMPG2复合杂合突变。本研究报道了一种全新基因突变，进一步完善了人们对诱发视网膜色素变性或卵黄样黄斑营养不良的IMPG蛋白特异性功能结构域的认知，同时首次明确了遗传性视网膜疾病人群中IMPG基因突变的患病占比。

Genes期刊介绍

主编：Selvarangan Ponnazhagan, The University of Alabama at Birmingham, USA

---

期刊主题涵盖了与DNA、RNA、染色体、基因、遗传学和多组学相关的所有内容。下设18个专题，从人类、动物、植物、微生物、分子遗传、种群进化和高新技术等多个角度全方位审视遗传学和基因组学的前沿研究。

2025 Impact Factor 3.1 2025 CiteScore 5.9 Time to First Decision 14.6 Days Acceptance to Publication 3.4 Days  
来源：Genes

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发