<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-77-84>

Особенности патогенеза и клинического течения врожденной стационарной ночной слепоты при мутации c.283delC в гене NYX

М.Е. Иванова — канд. мед. наук, руководитель¹

К.В. Горгишли — врач-генетик²

И.В. Зольникова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова³

Д.С. Атаршиков — канд. мед. наук, врач-офтальмолог⁴

Д. Бар — д-р биол. наук, руководитель⁵

Ж.М. Салмаси — д-р мед. наук, профессор⁶

Л.М. Балашова — д-р мед. наук, профессор, руководитель⁷

¹ НКЦ «Офтальмик», 125167, Москва, Ленинградский проспект, д. 47/3-3

² ООО «Геномед», Генетическая лаборатория, 115093, Москва, Подольское шоссе, д. 8, к. 5

³ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

⁴ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой при Управлении делами Президента РФ», 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

⁵ Центр геномики и прикладной геномной технологии (ИОАВ), 560032, Нонакури, Пурба Мединипур, Индия

⁶ ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра патофизиологии, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁷ НП «Международный научно-практический центр пролиферации тканей России», 119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 29/14

Полная форма X-сцепленной врожденной стационарной ночной слепоты (ВСНС, CSNB) является редким генетическим заболеванием, вызванным мутацией в гене NYX. ВСНС ассоциирована с мутациями в 17 генах, форма CSNB1A обусловлена мутациями в гене NYX, которые были описаны ранее, но о российском эффекте основателя пока не сообщалось. В данной статье приводится анализ патогенетических механизмов в семье с диагностированной CSNB1A и генетически подтвержденной новой мутацией в гене NYX у четырех членов российской семьи. Два брата (в семье четверо детей) с ВСНС, выявленной в раннем детстве, и высокой близорукостью прошли стандартное офтальмологическое обследование, а также ОКТ, электроретинографию, цветотест по таблицам Рабкина и тесту Фарнсуорта и были направлены на молекулярно-генетическое подтверждение диагноза методом полноэкзомного секвенирования с последующим подтверждением по Сэнгеру обнаруженной мутации у пробанда и родственников пробанда. У членов семьи с клиническими признаками CSNB1A генетически подтверждена мутация сдвига рамки считывания в гене NYX (c.283delC, p.His95fs, NM_022567.2), которая наследуется в X-сцепленной форме. Это первое описание случая с новой и вероятной мутацией основателя из России, связанной с CSNB1A. Поскольку мРНК гена NYX состоит только из 2696 пар оснований, для лечения этих пациентов можно предусмотреть генную заместительную терапию или редактирование гена на основе CRISPR-технологии или аналогичной ей для коррекции сдвига рамки в позиции His95fs.

Ключевые слова: CSNB1A, NYX, врожденная стационарная ночная слепота, генная терапия, богатый лейцином домен

Для цитирования: Иванова М.Е., Горгишели К.В., Зольникова И.В., Атаршиков Д.С., Бар Д., Салмаси Ж.М., Балашова Л.М. Особенности патогенеза и клинического течения врожденной стационарной ночной слепоты при мутации c.283delC в гене NYX. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 77-84. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-77-84

Конфликт интересов: М.Е. Иванова является сотрудником компании ООО «Офтальмик»; К.В. Горгишели является сотрудником лаборатории ООО «Геномед»; остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Pathogenesis and clinical features of congenital stationary night blindness in case of c.283delC NYX gene mutation

M.E. Ivanova — Cand. Med. Sci, head¹

K.V. Gorgisheli — MD, geneticist²

I.V. Zolnikova — Dr. Med.Sci, senior researcher, S.V. Kravkov department of clinical physiology of vision³

D.S. Atarshchikov — Cand. Med. Sci., ophtalmologist⁴

D.Barh — PhD (Biology), head⁵

Zh.M.Salmasi —Dr. Med. Sci, Professor, chair of clinical pathophysiology⁶

L.M. Balashova — Dr. Med.Sci, Professor, head⁷

¹ Oftalmic Research and Clinical Center, 47/3-3, Leningradsky Prospekt, Moscow, 125167, Russia

² Genomed Genetic Laboratory, 8, Bldg. 5, Podolskoye Hgwy, Moscow, 115093, Russia

³ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

⁴ Central Clinical Hospital with Polyclinic, Office of the President, 15, Marshala Timoshenko St. Moscow, 121359, Russia

⁵ Center for Genomics and Applied Gene Technology, Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (IIOAB), 560032, Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, India

⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St. , Moscow, 117513, Russia

⁷ Non-profit partnership International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia
info@oftalmic.ru

The complete form of X-linked congenital stationary night blindness (CSNB) is a rare genetic disease caused by a mutation in the NYX gene. CSNB is associated with the mutations taking place in 17 genes, whilst its CSNB1A form is caused by the mutations in the NYX gene, which were characterized earlier, although nothing had been reported so far about the Russian founder principle. The paper analyzes the pathogenetic mechanisms in a family with diagnosed CSNB1A and a new genetically confirmed mutation in the NYX gene in four members of one Russian family. Two brothers of the four siblings (two boys, two girls) with congenital stationary night blindness, diagnosed in early childhood, and high myopia underwent a standard ophthalmic examination, supplemented with OCT, electroretinography and color blind test with tables by Rabkin and Farnsworth test, whereupon they were sent to molecular genetics confirmation of the diagnosis by whole exome sequencing with subsequent Sanger sequencing confirmation of the detected mutation in the proband and proband's relatives. In members of the family with clinical features of CSNB1A the reading frame shift mutation was genetically confirmed in the NYX gene (c.283delC, p.His95fs, NM_022567.2). This mutation is inherited in X-linked form. This is the first report of a case with a novel and probable founder mutation from Russia associated with CSNB1A. Since the mRNA of a NYX gene consists of only 2696 base pairs, a gene replacement therapy, or CRISPR-based gene editing, or a similar approach may be envisaged for the correction of frameshift in His95fs position.

Keywords: CSNB1A, NYX, congenital stationary night blindness, gene therapy, leucine-rich domain

For citation: Ivanova M.E., Gorgisheli K.V., Zolnikova I.V., Atarshchikov D.S., Barh D., Salmasi Zh.M., Balashova L.M. Pathogenesis and clinical features of congenital stationary night blindness in case of c.283delC NYX gene mutation. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 77-84 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-77-84

Conflict of interests: M.E. Ivanova is a staff member of the Oftalmic Company. K.V. Gorgisheli is a staff member of the Genomed genetic laboratory. All other authors declare that they are not involved in any conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Врожденная стационарная ночная слепота (BCHC, CSNB) является клинически и генетически гетерогенным непрогрессирующим заболеванием сетчатки, вызванным нарушением обработки сигналов фоторецепторами и/или биполярными клетками сетчатки [1]. 17 генов (*GNAT1*, *PDE6B*, *RHO*, *SLC24A1*, *NYX*, *GRM6*, *TRPM1*, *GPR179*, *LRIT3*, *CACNA1F*, *CABP4*, *CACNA2D4*, *RDH5*, *RLBP1*, *RPE65*, *SAG* и *GRK1*) описаны в качестве причинных CSNB и наследуются аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно и X-сцепленно [1]. X-сцепленная CSNB характеризуется обычно гемералопией, задержкой темновой адаптации, аномалиями рефракции и, как правило, высокой близорукостью [2]. Из-за различных фенотипов X-сцепленная CSNB классифицируется на два типа: (I) полная CSNB (CSNB1A), характеризующаяся тяжелой ночной слепотой и вызванная мутациями в гене *NYX* (45 %), и (II) неполная CSNB (CSNB2A) — умеренная гемералопия вследствие мутаций в гене *CACNA1F* (55 %) [2]. Сообщается, что более 70 мутаций (микроделеции/дупликации и точечные мутации) в гене *NYX* связаны с CSNB1A в различных популяциях [1]. Однако специфическая мутация русского этнического происхождения в гене *NYX* в литературе пока не описана.

В нашем случае мы клинически диагностировали и генетически подтверждали полный тип X-сцепленной CSNB1A в семье с новой мутацией в гене *NYX*. В описанных клинических случаях мы наблюдаем четкие клинические проявления.

Ген *NYX* (OMIM: 300278), расположенный в X-хромосоме (Xp11.4), кодирует протеогликановый белок малого класса II, богатый лейциновыми повторами (LRR leucin rich repeat). Никталопин составляет в длину 481 аминокислоту и экспрессируется в слое ганглиозных клеток, внутреннем и наружном ядерном слое, а именно в синаптических мембранах ON-биполярных клеток сетчатки [3, 4]. Никталопин необходим для локализации белка TRPM1 в биполярных клетках сетчатки для нормального зрения; таким образом, он играет важную роль в ON-системе сетчатки [5]. Ингибирование никталопина приводит к неправильной локализации белка TRPM1, что приводит к развитию CSNB1A [5, 6] (рис. 1).

Домены LRR никталопина являются критическими для его функции, а мутации в гене *NYX*, которые нарушают третичную структуру LRR белка никталопина, нарушают функции белка, ведущего к CSNB1A [7]. До настоящего времени было зарегистрировано более 70 патогенных вариаций (микроделеций/дупликаций и точечные мутации) в доменах LRR гена *NYX*, связанного с CSNB1A, в различных популяциях [1]. В этой работе впервые описана новая мутация в российской популяции, приводящая к преждевременному обрыву цепи считывания (с.283delC, р.His95fs, NM_022567.2), связанная с CSNB1A.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Два пациента мужского пола (пробанд и его старший брат) русской национальности (Крымская область) 6 и 16 лет соответственно были направлены для клинической и генетической диагностики заболевания сетчатки. Дядя пробанда (62 года) и прадед пробанда (умер в возрасте 71 года) клинически имеют/имел те же симптомы. Две старшие сестры пробанда (18 и 12 лет соответственно) здоровы. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов. У всех мужчин наблюдалась BCHC с раннего детства и миопия от средней до высокой степени, в то время как женщины были здоровы.

Клиническое обследование: у всех членов семьи (кроме умершего прадеда, медицинские записи которого были частично доступны, в том числе фото глазного дна, на основании которых проводился анализ клинической картины) мы выполнили визометрию, периметрию, биомикроскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ), офтальмоскопию, электроретинографию и цветотест по таблицам Рабкина и тесту Фарнсуорта. Полноэкзомное секвенирование (WES) было выполнено у пробанда. Производился забор 5 мл крови у трех пациентов, матери и отца пробанда для выделения ДНК с использованием коммерческого набора для экстракции ДНК. Для подготовки библиотеки использовались реагенты Nextera Rapid Capture Exome v1.2 (Illumina). Для образца пробанда провели полноэкзомное секвенирование (WES) с использованием платформы Illumina NextSeq 500 со средним покрытием 170X в соответствии с рекомендациями производителя. Биоинформатический анализ с использованием проприетарных алгоритмов, GATK [8] и пользовательских баз данных применялся для обнаружения как однонуклеотидных вариантов (SNV), малых вставок/

Рис. 1. Схематическое отображение интерактома никталопина в комплексе с другими молекулами при взаимодействии в синапсе между фоторецептором и биполярной клеткой

Fig. 1. Schematic mapping of nictalopin interactome in complex with other molecules during interaction in the synaptic gap between photoreceptor and bipolar cell

делеций, так и вариаций числа копийности (CNV) по методу К. Engelhardt и соавт. [9]. Аннотацию вариантов выполняли, следуя методам, описанным ранее [10]. Эволюционную стабильность затронутого аминокислотного остатка определяли с помощью инструмента webPRANK [11], пораженный домен белка анализировали с помощью CDD / SPARCLE и MOTIF Search [12], <https://www.genome.jp/tools/motif>, а 3D-структура белка и влияние мутации на заболевание были проанализированы сервером Phyre2 [13]. Большие хромосомные аномалии были исключены с помощью хромосомного микроматричного анализа (XMA; Affymetrix CytoScan HD array) в соответствии с рекомендациями производителя. Секвенирование по Сэнгеру проводили, чтобы подтвердить обнаруженные мутации для родного брата и дяди пробанда, а также матери пробанда (как носителя) и XMA.

Анализ сегрегации: анализ родословных проводился с использованием данных доступных членов семьи и согласно протоколу [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика: родословная показывает X-сцепленное наследование заболевания (рис. 2). У всех пациентов мужского пола с раннего детства отсутствовала или была значительно снижена темновая адаптация и наблюдалась миопия средней/высокой степени. Цветовое зрение было сохранно, диск зрительного нерва (ДЗН) бледноват, с миопическим конусом, сетчатка истончена и гипопигментирована. В макуле серьезных аномалий не было обнаружено, артерии сетчатки незначительно сужены. У пробанда наблюдалась миопия средней степени, у старшего брата — высокая миопия, у сестер — эметропия. У всех пациентов была

Рис. 2. Родословная семьи. Пробанд, брат пробанда, дядя и прадед с признаками CSNB1A. Пробанд, брат и дядя с CSNB1A несут новую гемизиготную мутацию в гене *NYX* на X-хромосоме (с.283delC, p.His95fs, NM_022567.2). Мать пробанда является носителем той же мутации, а отец не имеет мутации

Fig. 2. Family tree. Proband, proband's brother, uncle and great grandfather with signs of CSNB1A. The proband, brother and uncle with CSNB1A carry a new hemizygous mutation in the *NYX* gene on the X chromosome (с.283delC, p.His95fs, NM_022567.2). Mother of the proband is the carrier of the same mutation, and father does not have the mutation in *NYX* gene

нормальная а-волна на электроретинограмме (ЭРГ), указывающая на нормальную функцию фоторецепторов, но у мужчин отсутствовала b-волна из-за дефектов в передаче сигналов ON биполярных клеток. Несмотря на дисфункцию сетчатки, дегенерации сетчатки в прогрессирующей тяжелой форме у пациентов не наблюдалось, что характерно для CSNB. Зрительные функции (максимальная корригуемая острота зрения, МКОЗ) у пробанда были следующими: OD = 0,1 sph -6,0 cyl -0,25 ax 67 = 0,3 и OS = 0,1 sph -6,0 cyl -0,5 ax 160 = 0,3. У старшего брата пробанда OD МКОЗ = 0,02 sph -19,0 = 0,2 и OS = 0,07 sph -16,0 = 0,3 (таблица). У двух братьев наблюдалась очень похожая картина глазного дна (рис. 3) с наличием миопического конуса, у обеих сестер глазное дно было нормальным. Наблюдалось также явное истончение сетчатки, без признаков тяжелых дегенеративных изменений сетчатки. Фовеальный рефлекс был в норме. У обеих сестер, матери и отца пробанда темновая адаптация была в норме, нормальный внешний вид глаз, эметропия, нормальное глазное дно и сохранное цветовое зрение.

Генетическое подтверждение. Полноэкзомное секвенирование у пробанда и подтверждение секвенированием по Сэнгеру у пробанда, брата и дяди пробанда подтвердили наличие новой гемизиготной мутации сдвига рамки считывания в гене *NYX* (chrX: 41332987GC> G-, NM_022567.2: с.283delC, p.His95fs). Обнаружено, что мать пробанда является носителем этого варианта, а у отца его нет. Эта мутация сдвига рамки считывания считается патогенной, так как она приводит к преждевременному обрыву синтеза цепи белка никталопин, кодируемого геном *NYX*, расположенного во втором лейциновом домене с богатыми лейциновыми повторами (LRRs) (рис. 4, А), высоко консервативными среди видов (рис. 4, Б), связанного с заболеванием (рис. 4, В), он ко-сегрегирует в соответствии с наблюдаемым фенотипом (см. рис. 3) и отсутствует в популяционных базах данных (EXAC, GNOMAD, GENOMED). Схематическое изображение p.His95fs представлено на рисунке 5, А, а трехмерная структура

Рис. 3. Глазное дно: старший брат пробанда (А), пробанд (Б), дед пробанда (В) и дядя пробанда (Г)

Fig. 3. Eye fundus: proband's elder brother (А), the proband (Б), the grandfather of the proband (В) and uncle of the proband (Г)

Таблица. Клиническая и генетическая характеристика членов наблюдаемой семьи
Table. Clinical and genetic characteristics of examined family members

Пациент ID	Год рожде- ния Birth- year	Пол Gen- der	Диагноз Diagnosis	Возраст начала Age of manifestation	Рефракция / острота зрения Refraction	Глазное дно Eye fundus	Цветовос- приятие Color vision	Генетический тест Genetic test	ЭРГ ERG
Пробанд Proband	2012	М	CSNB1A Шубер- та—Борн- шайна Schubert— Bornschein	С рождения From birth	OD = 0,1 sph -6,0 cyl -0,25 ax 67 = 0,3 OS = 0,1 sph -6,0 cyl -0,5 ax 160 = 0,3	ДЗН бледноват, особенно с височной стороны, миопический конус, сетчатка перерастянута, гипопигментирована. Артерии сужены, макулярная область без видимой патологии, фoveальный рефлекс сохранен. На крайней периферии диффузная атрофия хориокапиллярного слоя. OND is pale, especially in the temporal side, myopic staphyloma, the retina is over-stretched, hypopigmented. Arteries are narrowed, macular area without visible pathology, foveal reflex is saved. At the extreme periphery there is diffuse an atrophy of the choriocapillary layer.	Сохранно Normal	NYX c.283delC/- **	Отсутствует b-волна палочковой ЭРГ. b-волна максимальной ЭРГ значительно снижена, а амплитуда a-волны увеличена относительно нормы («минус- негативная» ЭРГ). Снижена амплитуда фотопической и высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц. No b-wave component of rod ERG was recorded. b-wave of the maximal ERG (cone-rod response) was significantly reduced and a-wave of the maximal ERG was increased in relation to normal values ("negative" ERG). Photopic and 30 Hz flicker ERG were reduced.
Старший брат пробанда Proband's elder brother	2003	М	CSNB1A	С рождения From birth	OD = 0,02 sph -19,0 = 0,2 OS = 0,07 sph -16,0 = 0,3	ДЗН бледный, обширная перипапиллярная стафилома, сетчатка перерастянута, гипопигментирована. Артерии сужены, макулярный и фoveальный рефлекс сглажены. На крайней периферии диффузная атрофия хориокапиллярного слоя. Optic nerve disc is very pale, huge myopic staphyloma, the retina is over-stretched, hypopigmented. Arteries are narrowed, macula area and foveal reflex are not distinct. At the extreme periphery there is diffuse atrophy of the choriocapillary layer.	Сохранно Normal	NYX c.283delC/- *	Отсутствует b-волна палочковой ЭРГ. b-волна максимальной ЭРГ значительно снижена, а амплитуда a-волны увеличена относительно нормы («минус- негативная» ЭРГ). Снижена амплитуда фотопической и высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц. No b-wave component of rod ERG was recorded. b-wave of the maximal ERG (cone-rod response) was significantly reduced and a-wave of the maximal ERG was increased in relation to normal values ("negative" ERG). Photopic and 30 Hz flicker ERG were reduced.
Дядя пробанда Proband's uncle	1956	М	CSNB1A	С рождения From birth	OD = 0,1 sph -5,0 = 0,5 OS = 0,1 sph -5,0 = 0,5	ДЗН бледноват с височной стороны, миопический конус, сетчатка перерастянута, гипопигментирована. Макулярная область без видимой патологии, фoveальный рефлекс сохранен. OND is pale, especially in the temporal side, the myopic staphyloma, the retina is over-stretched, hypopigmented. Arteries are narrowed, macular area without visible pathology, foveal reflex is saved.	Сохранно Normal	NYX c.283delC/- *	Отсутствует b-волна палочковой ЭРГ. b-волна максимальной ЭРГ значительно снижена, а амплитуда a-волны увеличена относительно нормы («минус- негативная» ЭРГ). Снижена амплитуда фотопической и высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц. No b-wave component of rod ERG was recorded. b-wave of the maximal ERG (cone-rod response) was significantly reduced and a-wave of the maximal ERG was increased in relation to normal values ("negative" ERG). Photopic and 30 Hz flicker ERG were reduced.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Продед пробанда Proband's great grandfa- ther	1934	M	CSNBIA	С. рождения From birth	OD = 0,1 sph -9,0 = 0,3 OS = 0,1 sph -8,0 = 0,3	ДЗН деколорирован в височной части, миопический конус, сетчатка перерастянута, гипопигментирована. Макулярная область без видимой патологии, фoveальный рефлекс сохранен. Анализ проводился на основе сохранившихся медицинских выписок и фото глазного дна. OND is pale, especially in the temporal side, the myopic staphyloma, the retina is over-stretched, hypopigmented. Arteries are narrowed, macular area without visible pathology, foveal reflex is saved. The analysis was carried out on the basis of the remaining medical records and photos of the fundus.	Сохранно Normal	H/a N/a	H/a N/a
Сестра пробанда Proband's sister	2001	Ж F	Здорова Healthy	H/a N/a	Эмметропия Emmetropia Vis OU = 1,0	Нормальное глазное дно Normal eye fundus	Сохранно Normal	NYX c.283delC/C*	Не проводилась Was not examined
Сестра пробанда Proband's sister	2006	Ж F	Здорова Healthy	H/a N/a	Эмметропия Emmetropia Vis OU = 1,0	Нормальное глазное дно Normal eye fundus	Сохранно Normal	NYX c.283delC/C*	Не проводилась Was not examined
Мать пробанда Proband's mother	1978	Ж F	Здорова Healthy	H/a N/a	Эмметропия Emmetropia Vis OU = 1,0	Нормальное глазное дно Normal eye fundus	Сохранно Normal	NYX c.283delC/C*	Не проводилась Was not examined
Отец пробанда Proband's father	1976	M	Здоров Healthy	H/a N/a	Эмметропия Emmetropia Vis OU = 1,0	Нормальное глазное дно Normal eye fundus	Сохранно Normal	Мутаций в гене NYX не обнаружено No mutation in NYX gene found	Не проводилась Was not examined

Примечание. * — анализ проводился методом секвенирования по Сэнгеру. ** — анализ проводился методом полноэкзомного секвенирования. ДЗН — диск зрительного нерва.

Note. * — analyzed by Sanger sequencing. ** — analyzed by whole exome sequencing. OND — optic nerve disc.

Рис. 4. А — анализ домена и участка первых 120 аминокислот белка NYX показывает, что идентифицированная мутация локализована во втором домене LRR белка. Б — анализ множественных последовательностей отражает эволюционно высококонсервативный остаток гистидина в положении 95 у 10 видов млекопитающих. В — прогноз алгоритма Phyre подтверждает высокую вероятность патогенности варианта NYX: p.His95fs, что, скорее всего, объясняет фенотип CSNB1A в данном клиническом случае

Рис. 5. А — схематическое изображение белка NYX и положения различных зарегистрированных мутаций. Б, В — 3D-структура белка NYX в норме. Г, Д — 3D-структура укороченного белка NYX из-за мутации p.His95fs на основе предсказания алгоритма Phyre2

полноразмерного и укороченного белка никталопин p.His95fs приведена на рисунке 5, Б–Д.

Сообщалось о нескольких мутациях в гене NYX, которые связаны с CSNB1A в различных популяциях [1]. Большинство мутаций являются точечными. Однако сообщается также о микроделециях/дупликациях и нескольких мутациях со сдвигом рамки

[1, 15]. Мы сравнили клинический фенотип мутаций сдвига рамки считывания NYX в других популяциях с клиническими картинами наших, российских пациентов с CSNB1A, несущих новую мутацию p.His95fs. Не было большой разницы в остроте зрения и рефракции с голландской (фламандской) и китайской популяцией (p.Tyr125Thr, fsX138). Однако у большинства китайских пациентов, в отличие от российских пациентов, наблюдается врожденный нистагм и вертикальная экзотропия. В отличие от российских пациентов, у фламандских пациентов с CSNB1A, несущих гемизиготный p.Asp286Thr fsX62, в фенотипе глазного дна наблюдалась перипапиллярная атрофия хориоидеи и гипоплазия макулы с косым вхождением ДЗН.

До настоящего времени единственным вариантом лечения, доступным для пациентов с ВСНС в России, является поддерживающая консервативная терапия при прогрессирующей близорукости. Метод лечения на основе водорослей и высокой дозы бета-каротина является спорным [16].

Однако, как и для других генетических заболеваний сетчатки, стратегии генной терапии для ВСНС находятся в стадии разработки. Показано, что аденоассоциированная вирусная (AAV) доставка гена NYX мышам в биполярные клетки восстанавливает зрительную функцию в мышинной модели CSNB1A [17]. Кроме того, для многих заболеваний сетчатки в фазе клинических испытаний находятся стратегии редактирования генома, основанные на технологии CRISPR / Cas9 [18]. Поскольку человеческий ген NYX относительно короткий и имеет в длину всего 2696 пар нуклеотидов, предполагается возможность генозаместительной терапии или редактирования идентифицированной нами мутации на основе CRISPR/Cas9 или аналогов (NYX: p.His95fs) в обозримом будущем. Члены представленной в данной работе семьи могут быть потенциальными кандидатами на такой вид терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье мы рассмотрели основные механизмы развития врожденной X-сцепленной стационарной ночной слепоты, обнаруженной в российской семье и связанной с новой описанной мутацией сдвига рамки считывания в гене NYX (с.283delC, p.His95fs, NM_022567.2). Клинический фенотип этой мутации в некоторой степени отличается от мутаций со сдвигом рамки, обнаруженных у китайских и фламандских пациентов с CSNB1A. Как и при других офтальмологических заболеваниях, связанных с генетическими причинами, замену гена NYX можно использовать для возможного лечения CSNB1A.

Литература/References

1. Zeitz C., Robson A.G., Audo I. Congenital stationary night blindness: an analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms. Prog. Retin. Eye Res. 2015; 45: 58–110. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.09.001

2. *Boycott K.M., Sauvé Y., MacDonald I.M.* X-Linked Congenital Stationary Night Blindness. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al. (Eds). GeneReviews® [Internet]. 2012; Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
3. *Bech-Hansen N.T., Naylor M.J., Maybaum T.A., et al.* Mutations in *NYX*, encoding the leucine-rich proteoglycan nyctalopin, cause X-linked complete congenital stationary night blindness. *Nat. Genet.* 2000; 26 (3): 319–23. doi: 10.1038/81619
4. *Yip S.P., Li C.C., Yiu W.C., et al.* A novel missense mutation in the *NYX* gene associated with high myopia. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013; 33 (3): 346–53. doi: 10.1111/opo.12036
5. *Pearring J.N., Bojang P. Jr., Shen Y., et al.* A role for nyctalopin, a small leucine-rich repeat protein, in localizing the TRP melastatin 1 channel to retinal depolarizing bipolar cell dendrites. *J Neurosci.* 2011; 31 (27): 10060–66. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1014-11.2011
6. *Khan N.W., Kondo M., Hiriyantha K.T., et al.* Primate retinal signalling pathways: suppressing ON-pathway activity in monkey with glutamate analogues mimics human CSNB1-*NYX* genetic night blindness. *J. Neurophysiol.* 2005; 93 (1): 481–92. doi: 10.1152/jn.00365.2004
7. *Gregg R.G., Kamermans M., Klooster J., et al.* Nyctalopin expression in retinal bipolar cells restores visual function in a mouse model of complete X-linked congenital stationary night blindness. *J. Neurophysiol.* 2007; 98 (5): 3023–33. doi: 10.1152/jn.00608.2007
8. *McKenna A., Hanna M., Banks E., et al.* The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res.* 2010; 20 (9): 1297–303. doi: 10.1101/gr.107524.110
9. *Engelhardt K.R., Xu Y., Grainger A., et al.* Identification of heterozygous single- and multi-exon deletions in *IL7R* by whole exome sequencing. *J. Clin. Immunol.* 2017; 37 (1): 42–50. doi: 10.1007/s10875-016-0343-9
10. *Ivanova M.E., Trubilin V.N., Atarshchikov D.S., et al.* Genetic screening of Russian Usher syndrome patients toward selection for gene therapy. *Ophthalmic. Genet.* 2018; 39 (6): 706–13. doi: 10.1080/13816810.2018.1532527
11. *Löytynoja A., Goldman N.* webPRANK: a phylogeny-aware multiple sequence aligner with interactive alignment browser. *BMC Bioinformatics.* 2010; 11: 579. doi: 10.1186/1471-2105-11-579
12. *Marchler-Bauer A., Bo Y., Han L., et al.* CDD/SPARCLE: functional classification of proteins via subfamily domain architectures. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45 (D1): D200–D203. doi: 10.1093/nar/gkw1129
13. *Kelley L.A., Mezulis S., Yates C.M., et al.* The Phyre2 web portal for protein modelling, prediction and analysis. *Nat. Protoc.* 2015; 10 (6): 845–58. doi: 10.1038/nprot.2015.053
14. *Malaichamy S., Sen P., Sachidanandam R., et al.* Molecular profiling of complete congenital stationary night blindness: a pilot study on an Indian cohort. *Mol. Vis.* 2014; 20: 341–51.
15. *Leroy B.P., Budde B.S., Wittmer M., et al.* A common *NYX* mutation in Flemish patients with X-linked CSNB. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (5): 692–6. doi: 10.1136/bjo.2008.143727
16. *Dai S., Ying M., Wang K., et al.* Two novel *NYX* gene mutations in the Chinese families with X-linked congenital stationary night blindness. *Sci Rep.* 2015; 5: 12679. doi: 10.1038/srep12679
17. *Scalabrino M.L., Boye S.L., Fransen K.M., et al.* Intravitreal delivery of a novel AAV vector targets ON bipolar cells and restores visual function in a mouse model of complete congenital stationary night blindness. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24 (21): 6229–39. doi: 10.1093/hmg/ddv341
18. *Xu C.L., Cho G.Y., Sengillo J.D., et al.* Translation of CRISPR genome surgery to the bedside for retinal diseases. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018; 6: 46. doi: 10.3389/fcell.2018.00046

Поступила: 26.03.2019

Принята к печати: 23.06.2019

Для контактов: Марианна Евгеньевна Иванова
E-mail: info@oftalmic.ru