

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.030

17q12 微缺失综合征研究进展*

纪艺珍,许亚松,孙世宇 综述 吴琦嫦[△] 审校

厦门大学附属妇女儿童医院/厦门市妇幼保健院产前诊断科,福建厦门 361000

关键词:17q12 微缺失综合征; 临床特征; 分子机制; 遗传

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)04-0557-04

17q12 微缺失综合征是一种罕见的常染色体显性遗传病,由 17 号染色体长臂上 1.4 mb 的 DNA 序列缺失引起,该区域包括 AATF、ACACA、C17orf78、DDX52、DHRS11、DUSP14、GGNBP2、HNF1B、LHX1、MRM1、MYO19、PIGW、SYNRG、TADA2A 和 ZNHIT3 基因。其中 17q12 缺失综合征主要是由于 HNF1B、ACACA、LHX1 和 PIGW 的单倍剂量不足引起。17q12 微缺失综合征主要临床表现包括以下 3 个方面:肾囊肿和糖尿病综合征、苗勒管发育不全(MA)、精神/神经发育障碍,个体间的表现具有差异性,临床表现轻重不一。现就 17q12 微缺失综合征的诊断及发病机制等方面的研究进展予以综述。

1 临床特征

1.1 泌尿系统 约有 88% 的 17q12 微缺失综合征具有不同类型的泌尿系统异常。囊性发育不良肾是最常见的肾脏异常表现,其他肾脏实质发育异常主要包括肾发育不良、皮质髓质分化不良和马蹄肾等。集合系统异常主要包括重复的集合系统、肾积水、肾盂扩张、膀胱输尿管反流、输尿管积水等。少数 17q12 微缺失综合征个体也表现为肾小管间质疾病,具体表现为尿液浓缩能力降低及其导致的高尿酸血症、低镁血症、低钾血症等,组织学上的肾小管间质纤维化和肾小管萎缩。因此,肾脏实质回声增强及肾囊肿是 17q12 微缺失综合征胎儿最常见的产前超声表现,有研究报道胎儿 17q12 微缺失综合征的产前超声表现为肾回声增强的比例高达 70%^[1-2]。肾囊肿、多囊性发育不良肾及羊水过少也是 17q12 微缺失综合征主要的产前超声检查表现^[3]。当 17q12 微缺失综合征仅有肾小管间质异常时,产前超声检查可能没有肾脏结构异常表现。

1.2 神经系统 17q12 微缺失综合征的精神神经发育障碍主要包括发育迟缓、智力障碍、孤独症谱系障碍、精神分裂症、焦虑症和双相情感障碍等。总体而言,约有 50% 的 17q12 微缺失综合征个体存在一定程度的学习障碍,大约 70% 的个体表现为言语发育迟缓及运动发育迟缓^[4]。约有 9% 的 17q12 微缺失综合征

个体具有孤独症谱系障碍的相关临床表现。同时也有关于 17q12 微缺失综合征队列研究发现 17q12 微缺失综合征个体可能有学习行为异常、癫痫、精神分裂症、脑结构异常等临床表现^[5]。约 80% 的患儿表现出言语发育迟缓及学习障碍等相关的神经发育障碍症状^[2]。NAGAMANI 等^[6]报道 4 例 17q12 微缺失综合征患者中有 3 例患者有中枢神经系统受累的特征(包括 1 例言语发育迟缓、1 例言语发育迟缓和复杂局灶性癫痫发作、1 例中重度智障和复杂局灶性癫痫发作)。

1.3 内分泌系统 青少年的成年起病型糖尿病 5 型(MODY5)也是 17q12 微缺失综合征的主要临床表现。MODY5 是一种由胰岛 β 细胞功能障碍引起的单基因糖尿病,多数在 25 岁前确诊。有研究表明,约有 50% 的 17q12 微缺失综合征个体发生青少年的 MODY5,并且约 79% 的青少年的 MODY5 需要使用胰岛素控制血糖^[7]。有学者发现,53% 的 17q12 微缺失综合征个体合并甲状旁腺功能亢进症,HNF1B 在甲状旁腺中表达并充当甲状旁腺激素的转录抑制因子,17q12 微缺失综合征个体由于 HNF1B 单倍体不足会导致甲状旁腺功能亢进^[8]。

1.4 生殖系统 约 1/3 的女性和 1/4 的男性 17q12 微缺失综合征患者存在生殖器异常。女性患者出现以缺乏子宫和阴道为主要表现的 MA,也有散在表现为双角子宫、子宫发育不良和卵巢囊肿的病例报道。在男性中,生殖器异常包括隐睾、包茎、尿道狭窄或梗阻、尿道下裂和附睾囊肿。

1.5 其他非常见临床表现 17q12 微缺失综合征还存在一些非常见的临床表现,包括小脑萎缩、海马体萎缩等颅内结构异常;轻重不等的先天性心血管异常,如室间隔缺损、右心衰竭伴三尖瓣关闭不全、主动脉瓣关闭不全、主动脉缩窄、大动脉转位等;关节松弛、髌关节发育不良及胸廓畸形等肌肉骨骼系统异常;此外,17q12 微缺失综合征可能并发肝脏结构和功能的异常,肝脏结构异常较少见,转氨酶升高及胆汁淤积症的发生率较高;另外有少部分 17q12 微缺失患

* 基金项目:吴阶平医学基金会资助项目(320.6750.18252);厦门市科技局资助项目(3502Z20209200)。

[△] 通信作者,E-mail:qichang-wu@163.com。

者存在包括斜视、眼球震颤、远视、白内障等眼睛异常。但以上这些异常临床表现波动范围较大,可能是非特异性的表现。

2 诊断依据及方法

17q12 微缺失综合征的诊断是通过检测 17 号染色体长臂 1 区 2 段上 1.4 mb 的杂合性缺失。G 显带染色体的常规分析或其他常规细胞遗传学显带技术无法识别 17q12 微缺失综合征。确定序列拷贝数变异的主要检测方法包括染色体微阵列 (CMA)、低深度全基因组拷贝数变异测序技术 (CNV-Seq)、基因组测序。对于已知具有 17q12 微缺失的先证者的亲属可采用荧光原位杂交技术 (FISH)、定量聚合酶链反应 (qPCR)、多重连接依赖性探针扩增 (MLPA) 或其他靶向定量方法进行检测。

3 遗传方式与外显率

17q12 微缺失综合征以常染色体显性遗传方式遗传,大约 75% 的缺失是新发变异,大约 25% 遗传自父母。如果在先证者中发现 17q12 微缺失,但在父母双方均未发现,则假定同胞的风险低于 1%。根据孟德尔遗传定律,17q12 微缺失综合征个体的后代患有 17q12 微缺失综合征的概率高达 50%。但 17q12 微缺失在临床表现中显示出较大的差异。ROSENFELD 等^[9]发现产后人群中 17q12 微缺失综合征的外显率约为 34.4%。CHEN 等^[10]报道 1 例产前超声显示为多囊肾、肾积水的胎儿产前诊断为 17q12 微缺失综合征,进行家系验证发现其遗传自其健康无异常临床表现的母亲。WAN 等^[11]报道 3 例产前诊断为 17q12 微缺失的胎儿,其家属坚持继续妊娠,产后随访 1 例胎儿至学龄期未见明显异常,1 例胎儿出生后 1 岁内因腹胀、喂养困难,最终死亡;另 1 例胎儿出生后患有肾发育不良,并伴有发育迟缓和社交障碍。

4 主要致病基因及分子机制

HNF1B 基因编码肝细胞核因子 1 β 蛋白 (HNF1 β),HNF1 β 是含有同源结构域的转录因子家族的成员,包含 3 个对二聚化、DNA 结合和反式激活很重要的结构域。HNF1B 主要在肝脏、肠道、胰腺、肾脏和泌尿生殖道等器官中表达,因此,HNF1B 基因突变的疾病谱比较广,从 MODY5 或肾脏疾病到多器官受累均可能。在泌尿生殖系统发育过程中,HNF1 β 在体内被募集,是调节肾脏发育的关键因子,启动肾发生和性腺发生。在肾脏早期发育过程中,HNF1 β 的缺失会导致输尿管芽和后肾实质之间的交互作用受损,从而导致输尿管芽分支缺陷和间充质细胞向上皮细胞的转化障碍^[12]。在小鼠模型中 HNF1B 直接激活小鼠中的 Pkhd1 启动子,敲除 HNF1B 基因的小鼠表现出集合管中的 Pkhd1 mRNA 表达水平降低,并且表现为小鼠肾囊肿和多囊肾^[13]。HNF1B 在维持肾小管功能中也发挥重要作用,44% 的 HNF1B 基因突变携带者患有低镁血症,HNF1B 通过介导

FXYD2 的反式激活,调节 FXYP2 的转录,进而影响肾小管对镁离子的重吸收,表现为由于高镁尿所导致的低镁血症^[14]。74% 的 17q12 微缺失综合征患者有肾功能不全伴低镁血症和/或低钙尿症。虽然初步证据表明 HNF1B 单倍体不足的原因包括 17q12 缺失、HNF1B 错义变异或 HNF1B 截断变异(无意义、移码或剪接位点),但 HNF1B 单倍体不足并不能预测肾脏受累的类型和严重程度。但最近的证据表明,与 17q12 缺失相比,HNF1B 基因变异可能与更差的肾功能和更高的进展为终末期肾病风险有关^[15]。LAF-FARGUE 等^[16]发现 26 例因肾脏异常检测发现 HNF1B 基因缺失的儿童均并发 17q12 缺失综合征,并且精神心理表型较轻。但是由于目前暂无有效的产前精神/神经发育评估手段,17q12 缺失综合征表现为肾脏异常者精神心理表型较轻这一假设还不适合于产前咨询。

LHX1 属于 LIM/同源框基因家族,对头部组织、肾脏、中枢神经系统和女性生殖器发育至关重要。LHX1 在大脑中表达并参与大脑的正常发育,LHX1 可能与小脑皮质浦肯野细胞的发育和运动轴突向四肢的迁移有关,同时可能是神经细胞分化和轴突引导的转录控制中发挥作用的潜在转录调节因子^[17]。LHX1 可能与 17q12 微缺失综合征导致的心理问题和学习困难有关,LHX1 可以调节前中内胚层、淋巴结和中线细胞的发育,以建立左右体轴和头部形成。LHX1 敲除小鼠模型表现出无脑畸形,表明 LHX1 是脊椎动物头部组织的重要调节因子^[18]。LHX1 可能与 MA 相关。有研究在 MA 中检出 LHX1 不同位点的错义突变^[19]。小鼠 LIM1 基因与人类 LHX1 基因具有 99.5% 的同源性,LIM1 在苗勒管的上皮细胞中表达,敲除 LIM1 的雌性小鼠表现为完全缺乏苗勒管的所有衍生物(输卵管、子宫、子宫颈和阴道上部),但卵巢正常^[20]。

ACACA 基因编码乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (ACC1),ACC1 主要在肝脏与脂肪组织中表达,通过催化乙酰辅酶 A 转化为丙二酰辅酶 A 参与脂肪生成。ACACA 单倍体不足与内源性脂肪酸代谢紊乱有关,这可能导致婴儿脑炎和癫痫发作。ACACA 双等位基因突变可能与全面发育迟缓、小头畸形具有一定相关性^[7]。PIGW 基因参与了在糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 生物合成的早期步骤中将酰基链添加到肌醇中的过程,PIGW 基因突变引起的 GPI 锚定缺陷会导致 West 综合征和遗传性糖基磷脂酰肌醇缺陷 (IGD),IGD 主要表现为智力障碍伴有癫痫和畸形面部特征^[21]。miR2909 可以调节 FOXP2,FOXP2 编码一种在胎儿和成人大脑中广泛表达的蛋白质,并调节皮质、基底神经节和小脑回路中几个基因的表达,它解释了 17q12 微缺失综合征出现言语延迟和认知行为障碍的原因。

5 治疗与监测

对 17q12 微缺失综合征目前临床尚无有效的治疗手段,主要是针对个体相应临床症状的对症治疗。肾脏和泌尿道方面:在没有已知结构异常的情况下,定期进行肾脏和膀胱超声检查;对肾脏超声检查发现异常的个体需定期行肾功能监测;对于已知肾功能受损的患者,建议进行更频繁的监测,警惕终末期肾病的发生,其需要透析或者肾移植。精神/神经发育方面:对儿童进行早期神经发育的评估和监测,对学习困难的儿童进行全面的神经心理学评估和辅助干预治疗;对于孤独症谱系障碍、精神分裂及双向情感障碍等精神异常儿童进行咨询和治疗。青少年的 MODY5 方面:对 17q12 微缺失综合征个体进行糖尿病健康教育,个体对糖尿病的临床体征和症状(烦渴、多饮、多尿等)进行自我监测,定期随访糖化血红蛋白,确诊糖尿病后采用降糖药物或胰岛素治疗。生殖器异常方面:对确诊女性进行影像学检查,评估与 MA 相关的子宫和阴道异常。另外,对 17q12 微缺失综合征患者还应定期进行肝功能监测、视力评估和听力筛查。

6 小 结

17q12 微缺失综合征是一种以常染色体显性遗传方式遗传的罕见染色体微缺失综合征。产前彩超检查提示胎儿肾脏回声增强或存在其他泌尿系统畸形的孕妇,建议根据孕周进行绒毛膜穿刺术、羊膜穿刺术或脐血穿刺术,除常规染色体核型检查外,可同时进行拷贝数变异检测,以期了解胎儿是否存在 17q12 微缺失综合征或其他染色体微缺失、微重复综合征。17q12 微缺失综合征的不完全外显率及临床表现差异较大,对产前咨询提出了挑战。因此,在遗传咨询中,应告知准父母关于外显率和可能表型的结果范围。如果准父母计划继续妊娠,则必须在怀孕期间尽量完善相关检查评估胎儿宫内发育情况。17q12 微缺失综合征相关的精神/神经发育障碍是产前咨询的另一个挑战。在没有明显表型异常的情况下,胎儿出生后在儿童期和成年期均应进行神经、精神评估和监测,以便及早发现问题及解决问题。

参考文献

- [1] ZHOU C X, ZHU X Y, ZHU Y J, et al. Prenatal features of 17q12 microdeletion and microduplication syndromes: a retrospective case series[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2021, 60(2): 232-237.
- [2] GILBOA Y, PERLMAN S, PODE-SHAKKED N, et al. Prenatal diagnosis of 17q12 deletion syndrome: from fetal hyperechogenic kidneys to high risk for autism[J]. Prenat Diagn, 2016, 36(11): 1027-1032.
- [3] VERBITSKY M, WESTLAND R, PEREZ A, et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract[J]. Nat Genet, 2019, 51

- (4): 117-127.
- [4] ERBAY M F, KARAYAGMURLU A. Two siblings with autism spectrum disorder and two different genetic abnormalities: paternal 16p11. 2 microdeletion and maternal 17q12 microduplication[J]. Psychiatr Genet, 2021, 31(6): 246-249.
- [5] RASMUSSEN M, VESTERGAARD E M, GRAAKJAER J, et al. 17q12 deletion and duplication syndrome in Denmark-A clinical cohort of 38 patients and review of the literature[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(11): 2934-2942.
- [6] NAGAMANI S C, EREZ A, SHEN J, et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12 [J]. Eur J Hum Genet, 2010, 18(3): 278-284.
- [7] DUBOIS-LAFORGUE D, CORNU E, SAINT-MARTIN C, et al. Diabetes, associated clinical spectrum, long-term prognosis, and genotype/phenotype correlations in 201 adult patients with hepatocyte nuclear factor 1B (HNF1B) molecular defects[J]. Diabetes Care, 2017, 40(11): 1436-1443.
- [8] BERBERICH A J, WANG J, CAO H, et al. Simplifying detection of copy-number variations in maturity-onset diabetes of the young[J]. Can J Diabetes, 2021, 45(1): 71-77.
- [9] ROSENFELD J A, COE B P, EICHLER E E, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations[J]. Genet Med, 2013, 15(6): 478-481.
- [10] CHEN C P, CHANG S D, WANG T H, et al. Detection of recurrent transmission of 17q12 microdeletion by array comparative genomic hybridization in a fetus with prenatally diagnosed hydronephrosis, hydroureter, and multicystic kidney, and variable clinical spectrum in the family [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2013, 52(4): 551-557.
- [11] WAN S, ZHENG Y, DANG Y, et al. Prenatal diagnosis of 17q12 microdeletion and microduplication syndrome in fetuses with congenital renal abnormalities[J]. Mol Cytogenet, 2019, 12: 19.
- [12] LOKMANE L, HELIOT C, GARCIA-VILLALBA P, et al. vHNF1 functions in distinct regulatory circuits to control ureteric bud branching and early nephrogenesis[J]. Development, 2010, 137(2): 347-357.
- [13] HIESBERGER T, SHAO X, GOURLEY E, et al. Role of the hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) C-terminal domain in Pkhd1 (ARPKD) gene transcription and renal cystogenesis[J]. J Biol Chem, 2005, 280(11): 10578-10586.
- [14] VERHAVE J C, BECH A P, WETZELS J F, et al. Hepatocyte nuclear factor 1β-associated kidney disease: more than renal cysts and diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(2): 345-353.
- [15] CLISSOLD R L, ASHFIELD B, BURRAGE J, et al. Genome-wide methylomic analysis in individuals with HNF1B intragenic mutation and 17q12 microdeletion[J]. Clin Epi-

genet, 2018, 10(1):97.

[16] LAFFARGUE F, BOURTHOUMIEU S, LLANAS B, et al. Towards a new point of view on the phenotype of patients with a 17q12 microdeletion syndrome[J]. Arch Dis Child, 2015, 100(3):259-264.

[17] LUI N C, TAM W Y, GAO C, et al. Lhx1/5 control dendritogenesis and spine morphogenesis of Purkinje cells via regulation of Espin[J]. Nat Commun, 2017, 8:15079.

[18] SHAWLOT W, BEHRINGER R R. Requirement for Lim1 in head-organizer function[J]. Nature, 1995, 374(6521):425-430.

[19] ZHANG W, ZHOU X, LIU L, et al. Identification and functional analysis of a novel LHX1 mutation associated with congenital absence of the uterus and vagina[J]. Oncotarget, 2017, 8(5):8785-8790.

[20] SHAWLOT W, WAKAMIYA M, KWAN K M, et al. Lim1 is required in both primitive streak-derived tissues and visceral endoderm for head formation in the mouse[J]. Development, 1999, 126(22):4925-5932.

[21] CHIYONOBU T, INOUE N, MORIMOTO M, et al. Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency caused by mutations in PIGW is associated with West syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome[J]. J Med Genet, 2014, 51(3):203-207.

• 综 述 • DOI:10.3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 04. 031

(收稿日期:2022-06-16 修回日期:2022-10-08)

趋化因子和其受体在鼻咽癌中的研究进展*

承宝贵^{1,2} 综述,郭非凡^{1,2},熊 丹¹,张秀明^{1△} 审校

1. 广东省深圳市罗湖医院集团医学检验实验室/深圳大学第三附属医院检验科,广东深圳 518001;
2. 安徽理工大学医学院,安徽淮南 232000

关键词:鼻咽癌; 趋化因子; 趋化因子受体
中图法分类号:R446.9 文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)04-0560-04

鼻咽肿瘤常出现在咽隐窝,靠近颅底,是起源于鼻咽黏膜的上皮性癌,相较于其他癌症发病率较低,但恶性程度高,远处转移是其治疗难点^[1]。EB病毒感染被认为是导致鼻咽癌发生的主要因素,它主要编码EB病毒核抗原1(EBNA-1)、潜伏膜蛋白(LMP)1、LMP2等多种蛋白^[2-3]。LMP1在大部分EB病毒相关恶性肿瘤中都有表达,对鼻咽癌的发展有深远影响^[4]。以上这些发现对进一步研究鼻咽癌的发病机制有重要意义。肿瘤微环境是肿瘤在生长、增殖、转移过程中所处的内环境,为肿瘤发展提供了不可缺少的物质基础,与肿瘤细胞生长、转移密不可分^[5-6]。鼻咽癌所处微环境除了鼻咽癌肿瘤细胞本身,还有免疫细胞、炎症因子、趋化因子等参与组成^[7]。趋化因子分为CXC、CC、CX3C、XC 4个亚家族,它是一类细胞分泌的小细胞因子或信号蛋白,因为有诱导反应细胞定向迁移能力而得名^[8]。趋化因子及其受体作为微环境中重要的细胞因子,在肿瘤细胞侵袭、转移过程中诱导免疫细胞聚集,通过促进或抑制作用影响鼻咽癌的发展^[6]。研究表明,LMP1在鼻咽癌发展中能够促进血管生成及免疫调节,引起肿瘤微环境中的骨髓源性抑制细胞扩增导致免疫逃逸,也可以通过调节部分趋化因子来增强骨髓源性抑制细胞扩增,造成鼻咽癌的肿瘤免疫抑制^[9]。迄今为止,已经发现了一些与

鼻咽癌发展密切相关的趋化因子及受体,如CXCR7、CXCR4、CXCL12、CXCL8、CXCR2等,它们直接或间接影响癌细胞的增殖和转移。因此,回顾趋化因子及其受体在鼻咽癌中的作用有助于进一步分析其发展机制,也有助于鼻咽癌的靶向治疗和预后。

1 CXCL8/CXCR2

CXCL8是由血管生成的小分子蛋白质,又称白细胞介素(IL)-8,已被证实有诱导血管内皮生长和血管新生的能力,CXCR2是其主要的功能受体。研究表明,CXCL8/CXCR2不仅能促进前列腺癌的血管生成,还能激活鼻咽癌中的信号分子,如ERK、AKT、PKC等,但这些信号在鼻咽癌中的具体作用机制有待进一步验证^[10]。基质金属蛋白酶(MMP)-9作为一种蛋白水解酶,能够诱导降解细胞外基质,在介导肿瘤细胞侵袭或转移过程中发挥重要作用。CXCL8通过激活MMP-9加强细胞外基质的降解,形成新血管,使肿瘤细胞更容易进入血管,从而促进肿瘤的侵袭和转移^[11]。

由于鼻咽癌预后差、复发率高,有研究为确定新的血清生物标志物,检测了174种细胞因子的表达谱,并用酶联免疫吸附试验(ELISA)验证结果,结果显示,鼻咽癌患者血清中组织抑制因子(TIMP)-2、SELL、CCL24、MMP-1、MMP-3、胰岛素样生长因子

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81772921);广东省深圳市科技创新基础研究面上项目(JCYJ20190812171816857);广东省深圳市医学重点学科建设经费项目(SZ XK054)。

△ 通信作者,E-mail:zxm0760@163.com。