

神经系统遗传性疾病分子遗传学和分子诊断 历史回顾与展望

唐北沙

【关键词】 神经系统疾病； 遗传性疾病，先天性； 分子生物学； 综述

【Key words】 Nervous system diseases; Genetic diseases, inborn; Molecular biology; Review

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.03.001

Review and perspective of molecular genetics and molecular diagnosis in neurogenetic disorders

TANG Bei-sha

Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China
(Email: bstang7398@yahoo.com.cn)

神经系统遗传性疾病(neurogenetic disorders)系指由遗传物质(染色体、基因或线粒体)的数量、结构和功能改变所致的以神经系统功能异常为主要临床表现的疾病。依据引起遗传物质改变的起源组织不同,可将神经系统遗传性疾病分为两种类型:Ⅰ型系由神经元外胚层来源的基因表达异常,主要表现为神经系统功能障碍,经典的神经系统遗传性疾病大都归于此类;Ⅱ型则指非神经元外胚层来源的基因表达异常,通过间接因素对神经系统造成影响,例如:神经系统遗传性代谢病、脑血管和颅骨畸形等。神经系统遗传性疾病可于任何年龄发病,但大多数在30岁以前出现临床症状与体征。

近10年来,随着分子遗传学研究技术的迅速发展和人类基因组计划的圆满完成,对神经系统遗传性疾病的认识已有了相当的提高,尤其是在分子遗传学及分子诊断研究方面。以往,对此类疾病的诊断通常只能依靠病史搜集、临床特征、影像学检查及致病基因产物的化合物检测,然而因此类疾病的异质性极大,且进展十分缓慢,影像学表现又无特异性,化合物检测试剂费用昂贵,所获结果经常是模棱两可,因此传统的临床诊断方式对此类疾病的临床诊断造成了严重的局限性。本文就神经系统遗传性疾病近年来在分子遗传学及分子诊断方面

的新进展进行概述。

一、分子遗传学历史与研究进展

1987年,美国科学家Hoffman等^[1]应用多克隆抗体成功地鉴定了Duchenne型肌营养不良症(DMD)致病基因编码产物——肌营养不良蛋白(dystrophin),这是分子遗传学研究技术首次成功地应用于神经系统遗传性疾病领域。1983年,美国科学家Gusella等^[2]采用连锁分析方法确定亨廷顿病(HD)基因位于第4号染色体,10年后他与他的研究小组进一步利用单体连锁不平衡分析方法,成功地将亨廷顿病的致病基因精确地定位于4p16.3上的D4S180与D4S182之间的区域,此基因编码的蛋白命名为亨廷顿(Htt)蛋白^[3]。自2000年以来,随着人类基因组序列图的第一张草图的发表,分子遗传学研究在神经遗传性疾病领域有了飞速发展。根据在线人类孟德尔遗传数据库统计,近10年来被定位或克隆的神经系统遗传性疾病相关致病基因共235个^[4],仅在2001年即克隆鉴定了多个致病基因,包括肢带型肌营养不良症2G型基因、脊髓小脑共济失调10型基因、视神经萎缩基因、巨轴索神经病基因等,约占所有新发现基因的1/4。我国神经遗传性疾病的致病基因定位与克隆研究技术也取得了重大突破:唐北沙研究小组应用全基因外显子组测序结合连锁分析技术首次发现常染色体显性遗传性脊髓小脑共济失调35型(SCA35)的一个新致病基因——TGM^[5],并采用该项技术克隆出发作性运动

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院神经内科,Email:
bstang7398@yahoo.com.cn

诱发性运动障碍(PKD)的致病基因——*PRRT2*^[6]。相信随着新一代测序和重测序技术的快速发展,全面鉴定人类遗传性疾病,特别是神经系统遗传性疾病致病基因的步伐将大大加快。

二、分子诊断研究进展

疾病进展通常是遗传和环境因素共同作用的结果,神经系统遗传性疾病亦不例外。肝豆状核变性(HLD)是一种典型的累及中枢神经系统的遗传性代谢性疾病,唯有当膳食中铜离子水平过高并超过肝脏所能代谢的范围时,蓄积于体内的铜离子才会在肝、脑、肾、角膜等组织中大量沉积,从而诱发一系列临床症状与体征。同理,由于多种环境因素的共同作用,以及基因表达的时序性和组织特异性,同类疾病之间的个体差异亦很大,如果单纯依靠以往的染色体分析技术或对基因产物与代谢物的测定,仅能对其中为数极少的一部分疾病进行诊断。而基因诊断技术是一项探究疾病发病机制及基因治疗方案的有效检测手段,它利用分子生物学和分子遗传学研究技术,于DNA或RNA水平对某一基因的存在和结构、变异和表达状态进行分析,从而对特定的疾病进行诊断。1980年,Botstein^[7]首次发现限制性酶切长度多态性(RLFP)并应用于镰形红细胞贫血症的诊断,从而拉开了基因诊断学研究的序幕。近10余年来,飞速发展的重组DNA技术极大地推动了基因诊断技术在神经系统遗传性疾病中的应用。根据Gene Tests网站(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/Gene_Tests/?db=Gene_Tests)统计,目前,美国已有641个遗传性疾病分子诊断实验室,开展了2635种遗传性疾病的基因学诊断服务,其中有2381种诊断技术已正式在临床推广应用。在香港,基因诊断及咨询服务体系由早年的两大公立中心——医学遗传服务(CGS)和产前诊断服务(PDS)发展成为一项多中心、多学科网络式遗传学服务体系,极大地推动了基因诊断在神经系统遗传性疾病产前诊断及预防中的运用。近年来,我国在神经系统遗传性疾病的基因诊断技术研究方面也取得了显著的成绩,如唐北沙研究小组建立了包括脊髓小脑共济失调、遗传性痉挛性截瘫(HSP)、腓骨肌萎缩症(CMT)、帕金森病(PD)、老年性痴呆(AD)、癫痫(EP)等神经系统退行性疾病和遗传性疾病致病基因的基因诊断和分子分型技术平台;王柠研究小组和吴志英研究小组分别建立了脊髓性肌萎缩症(SMA)和肝豆状核变性的基因诊断和症状前诊断技

术平台;王国相和顾卫红研究小组建立了亨廷顿病1和2型、齿状核红核苍白球路易体萎缩(DRLPA)基因诊断技术平台;梁秀龄和李洵桦研究小组开展了脊髓小脑共济失调的临床异质性研究等。

三、展望

近10年来,尽管我国神经遗传性疾病的研究取得了较为显著的进步,但仍存在一些问题及认识上的误区:(1)基因诊断成本昂贵,检测技术复杂,临床上能够真正进行基因诊断的疾病还为数不多,基因诊断尚不能替代临床诊断。(2)基因诊断技术发展历史较短,各研究机构、医疗中心实验室之间缺乏标准化的操作规程和质量认证体系,需建立一项完善的遗传性疾病诊断控制体系。(3)在蛋白质功能研究方面尚较薄弱,许多神经遗传性疾病的发病机制尚未完全阐明,有待进一步探索。(4)国内目前的研究大多仍停留在单基因遗传性疾病的基因结构、基因突变分析、基因诊断及产前诊断研究,而对多基因遗传性疾病的研究,与发达国家相比,尚存有一定的差距。我国具有神经遗传性疾病病种资源丰富的独特优势,为该类疾病的研究创造了良好条件。在不久的将来,随着基因诊断技术体系的不断完善,蛋白功能及发病机制的日益阐明,各学科间的深入交流及相互合作,神经系统遗传性疾病的研究必将谱写新的篇章。

参 考 文 献

- [1] Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*, 1987, 51:919-928.
- [2] Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 1983, 306:234-238.
- [3] Tagle DA, Blanchard - McQuate KL, Valdes J, et al. Dinucleotide repeat polymorphism in the Huntington's disease region at the D4S182 locus. *Hum Mol Genet*, 1993, 2:489.
- [4] Wang N, Lin Y, Chen WJ. Ten-year advance in the genomics study on neuropathic hereditary diseases. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:71-73. [王柠, 林宇, 陈万金. 神经遗传性疾病的基因学研究十年进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:71-73.]
- [5] Wang JL, Yang X, Xia K, et al. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. *Brain*, 2010, 133(Pt 12):3510-3518.
- [6] Wang JL, Cao L, Li XH, et al. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias. *Brain*, 2011, 134(Pt 12):3493-3501.
- [7] Botstein D, White RL, Skolnick M, et al. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet*, 1980, 32:314-331.

(收稿日期:2012-06-03)