

心肌致密化不全相关基因的定位和遗传多样性研究进展

丁仲如

【摘要】 心肌致密化不全是一种以心内膜肌小梁海绵状增厚为主要病理表现的罕见的先天性畸形,为近年发现而命名的未分类心肌病,可散发或家族性发生,具有复杂的遗传多样性。该文简述其疾病相关基因和基因突变位点的研究进展。

【关键词】 心肌致密化不全;遗传基因;基因定位;遗传多样性

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.02.004

心肌致密化不全(noncompaction of ventricular myocardium, NVM)是近年发现而命名的未分类心肌病。因心肌胚胎发育期致密化过程提早终止,导致以心内膜海绵状增厚为主要病理表现,心脏收缩功能障碍、栓塞、心律失常和猝死为主要临床表现,是罕见的先天性畸形。可单独存在或与其他先天性心脏病并存。家族性及散发 NVM 均有报道,其中家族遗传病例约占 18%~25%,多为常染色体显性遗传^[1-4],具有复杂的遗传多样性。

1 NVM 致病基因定位及基因多态性

自 1997 年 Bleyl 等^[5]报告可导致 NVM 的 X 染色体连锁的心脏-骨骼肌肌病——Barth 综合征以来,目前发现 NVM 的致病相关基因达 20 多种^[1-4]。NVM 常与导致心肌病、骨骼肌疾病和染色体异常的线粒体相关性疾病有关(mtDNA 和 nDNA 突变),常见有 Barth 综合征(G4.5、TAZ 基因突变)、肥厚型心肌病(MYH7、ACTC 基因突变)、ZASP 肌病(ZASP/LDB3 基因突变)、强直性肌营养不良症(DMPK 基因突变)、营养不良蛋白肌病(DTNA 突变)。少数情况下,NVM 也与 DMD、SCN5A、MYBPC3、FNLA1、PTPN11、LMNA、ZNF9、AMPD1、PMP22、TNNT2、fibrillin2、SHP2、MMACHC、LMX1B、HCCS 和 NR0B1 基因突变有关^[2,3]。形态学表现单一的 NVM 具有如此复杂多样的遗传背景提示该病的过度肌小梁化不仅与胚胎期致密化不全有关,可能还与后天心肌损伤代偿反应有关。

2 NVM 常见的致病基因或疾病相关基因的定位

2.1 TAZ/tafazzin 蛋白编码基因 G4.5

最早发现的 NVM 致病基因是编码 TAZ/tafazzin 蛋白的 G4.5 基因,位于 X 染色体长臂 Xq28,在心肌和骨骼肌中高水平表达,对维持线粒体功能、促进成骨细胞的分化、成熟,保持心肌磷脂浓度等方面具有重要的作用。该基因突变呈 X 连锁显性遗传,可引起单纯 NVM,常伴有一种罕见而严重的 X 染色体连锁的心脏-骨骼肌肌病——Barth 综合征、致死性婴幼儿型扩张型心肌病(DCM)或无症状 DCM。Barth 综合征于婴幼儿发病,典型的病例多见于男婴,表现为充血性心力衰竭、心脏扩大,电镜检查线粒体不正常,中性白细胞计数低和心肌致密化不全,常死于心力衰竭、猝死,或白细胞功能低下导致的败血症。Bleyl 等^[5]应用单链构型多态性分析和直接测序法在一个患有孤立性 NVM 家族中筛查出了 G4.5 基因突变,发现在 tafazzin 基因的 197 位点存在甘氨酸→精氨酸的变异。此外,Chen 等^[6]和 Kenton 等^[7]分别报告在不同 NVM 家系中发现该基因内含子 8 和 10 突变可分别导致 mRNA 上外显子 9 和 10 编码碱基序列部分缺失,可导致相关的结构和功能蛋白合成中断。

2.2 LIM 域结合蛋白 3 编码基因(ZASP/LDB3/Cypher)

LDB3 基因位于 10 号常染色体长臂(10q22.2 q23.3)上,含有长度约 70kb 的 16 个外显子,编码肌小节 Z 带蛋白,在心脏发育过程中发挥着重要的作用。该基因突变可对心肌细胞骨架成分构成和肌小节收缩功能产生影响,导致 DCM。近年研究发现,其基因突变还可能导致胚胎期左室致密化过程失败,继

而引起 NVM,这可以解释为何这两种心肌病可相伴发生^[2,8-9]。Vatta 等^[8]评估了 ZASP 在 DCM 伴或不伴孤立性 NVM 的发病机制中所起的作用。他们从 2 例无关的 DCM 伴 NVM 散发患者中发现了 LDB3 基因外显子 349G→A 突变,该突变导致了 117 位点上的天冬氨酸突变为天冬酰胺。

2.3 核纤层蛋白 A/C(lamin A/C)的编码 LMNA 基因

LMNA 基因位于人体 10 号和 1 号染色体长臂 (1q12. 1 q23) 上,突变可导致家族性或散发性 DCM,常合并心脏传导系统异常,称为核纤层蛋白病谱系^[2,9]。Hermida-Prieto 等^[9]研究了 67 例 DCM 患者及其家系,在 2 个家族中发现了 2 种 LMNA 基因突变,其中 1 例 DCM 患者的儿子携带致病基因并符合孤立性 NVM 的诊断。这表明孤立性 NVM 可能为核纤层蛋白病谱系中的一种表型。

2.4 肌浆网蛋白编码基因(MYH7、ACTC、TNNT2、TPM1 基因)

肌浆网蛋白基因包括 MYH7、ACTC、TNNT2 基因,它们分别编码 β 肌球蛋白重链、 α 肌动蛋白(ACTC)以及肌钙蛋白 T (TNNT2),其基因突变常导致心肌细胞内 Ca^{2+} 平衡失调、能量代谢障碍和信号传导异常并形成肥厚型心肌病。Budde 等^[10]对一个有 24 名成员的 NVM 遗传家系行基因分析,为肌节蛋白基因突变致心肌致密化不全提供了证据。该家系基因突变位于 14 号染色体短臂末端到长臂 12 位点(14ptel 14q12),基因测序发现了位于 MYH7 上的外显子 10 新突变位点:842 G→C。结果造成在 281 位点带有正电荷的精氨酸被不带电荷的苏氨酸所取代(即 R281T)。Klaassen 等^[11]分析了 63 例无亲属关系的 NVM 先证者,对其进行 6 种肌浆网肌节蛋白基因 DNA 测序后发现 11 例发生了基因突变。9 例存在基因突变:7 例在 MYH7, ACTC 和 TNNT2 各 1 例。故认为导致肥厚型心肌病和 DCM 的肌浆网蛋白基因变异可能与 NVM 的发生密切相关。Chang 等^[4]在 1 个单纯性 NVM 家系中发现 TPM1 基因突变(c.109A>G; p. Lys 37Glu),这一突变造成高保守区氨基酸电荷异常和 mRNA 剪接紊乱。Probst 等^[12]对 63 例孤立性左心室 NVM 者检测肌浆网蛋白编码基因(MYH7、MYBPC3 和 TPM1 基因),发现 29% 的患者存在基因突变,其中 MYH7 和 MYBPC3 突变检出率分别为 13%和 8%;同时还发现突变阳性和突变阴性的

病例发病年龄、心肌病变程度、心功能分级和心律失常发生率均无显著差异,由此认为其基因突变对临床预后无预测作用。

2.5 α -2 dystrobrevin 编码基因 DTNA

编码细胞骨架蛋白 α -2 dystrobrevin 的基因位于 18 号染色体长臂 (18q12. 1q12. 2)上,其基因突变除可导致肌营养不良外,还可同时合并 NVM 及复杂性、联合先天性心脏畸形^[7]。Finsterer 等^[13]发现 1 个肌营养不良家系中 8 例患者均存在程度不同 NVM 表现,但其幼年均无心功能不全症状,表明其临床过程相对良性。

2.6 DM 蛋白激酶编码基因(DMPK)

DMPK 基因位于 19q13. 3,编码强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK),其基因突变可导致一种以肌强直和肌营养不良为临床特点的显性遗传病——强直性肌营养不良症,常合并 NVM 和心脏传导系统异常。Finsterer 等^[14]长期随访 1 例肌强直和肌营养不良患者,为 DMPK 基因突变,患者于 48 岁时才患 NVM,由此认为强直性肌营养不良并发 NVM 为获得性疾病,发病与年龄正相关。Sá 等^[15]发现 46 例强直性肌营养不良症患者均存在 DMPK 基因异常的 CTG 表达,其中 80.4% 患者例存在无症状传导系统异常,8 例心脏超声检查发现 NVM 表现,患者 CTG 重复序列越多,其心血管异常表现越严重。

2.7 线粒体基因

早先研究已经证实,线粒体基因变异可导致 DCM 和心力衰竭。Tang 等^[16]认为线粒体基因突变还可能导致 NVM,他对 20 例非家族性 NVM 患者进行线粒体基因全测序,稀有线粒体单核苷酸多态性技术发现 2 例患者线粒体基因 ND1 中的高度保守系列 Met31 片段被置换(A3397G 和 T3398C)。Zarrouk Mahjoub 等^[17]也有类似发现。我们在临床工作中遇到 1 个家系 5 代 42 人中,确诊 NVM、猝死或流产者共 18 例,其中猝死 6 人(1 例确诊 NVM)、流产 2 例。存活的 31 人中有 10 例确诊 NVM,其中 2 例合并心脏扩大和心功能不全,1 例合并病态窦房结综合征植入永久心脏起搏器。家系分析发现,遗传规律为女性患者后代几乎均发病,而男性患者后代几乎均无发病,初步推测该家系可能与线粒体基因突变有关。

2.8 其他

Lubrano 等^[18]发现 NVM 可发生于染色体显性

遗传疾病多发性肾囊肿家系,该疾病由 PKD1 和 PKD2 基因突变引起,在敲除 PKD1 和 PKD2 基因的多发性肾囊肿实验动物模型中可发现心肌 NVM 改变,提示这两种疾病存在密切联系。Shan 等^[19]发现日本部分发生心律失常的 NVM 患者中 SCN5A 基因存在变异。Blinder 等^[20]发现 1 例 12 岁患急性淋巴细胞白血病合并 NVM 男童染色体 8p23.1 区域存在基因突变,这一区域的转录因子 GATA 4 基因在心脏发育中具有重要作用,其基因突变可导致心脏间隔缺损、肺动脉狭窄等先天性心脏病。

此外,尚有部分病例致病基因仅定位了染色体区域,具体致病基因有待进一步确认。如:Sasse-Klaassen 等^[21]通过对 1 个 NVM 家族的基因进行连锁分析,发现了一个位于 11 号染色体短臂 11p15 上的致病基因。该突变基因长度近似 6.8 个巨碱基,定位于 11p15 区域的 D11S1794 和 D11S928 片段之间。

综上所述,作为新近发现的未分类心肌病,NVM 可单独发生,或与多种遗传性疾病伴发,其临床表现和遗传背景复杂多样,提示本病的发生和发展机制较为复杂,其确切的机制有待进一步研究阐明。

参 考 文 献

- [1] Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Łoskot G. Genetic heterogeneity of left-ventricular noncompaction cardiomyopathy[J]. Clin Cardiol, 2008, 31(5): 201-204.
- [2] Finsterer J. Cardiogenetics, neurogenetics, and pathogenetics of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction [J]. Pediatr Cardiol, 2009, 30(5): 659-681.
- [3] Captur G, Nihoyannopoulos P. Left ventricular non-compaction: genetic heterogeneity, diagnosis and clinical course[J]. Int J Cardiol, 2010, 140(2): 145-153.
- [4] Chang B, Momoi N, Shan L, et al. Gonadal mosaicism of a TAZ (G4.5) mutation in a Japanese family with Barth syndrome and left ventricular noncompaction[J]. Mol Genet Metab, 2010, 100(2): 198-203.
- [5] Bleyl SB, Mumford BR, Thompson V, et al. Neonatal, lethal noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome[J]. Am J Hum Genet, 1997, 61(4): 868-872.
- [6] Chen R, Tsuji T, Ichida F, et al. Mutation analysis of the G 4.5 gene in patients with isolated left ventricular noncompaction[J]. Mol Genet Metab, 2002, 77(4): 319-332.
- [7] Kenton AB, Sanchez X, Coveler KJ, et al. Isolated left ventricular noncompaction is rarely caused by mutations in G4.5, alpha-dystrobrevin and FK Binding Protein-12[J]. Mol Genet Metab, 2004, 82(2): 162-166.
- [8] Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(11): 2014-2017.
- [9] Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations [J]. Am J Cardiol, 2004, 94(1): 50-54.
- [10] Budde BS, Binner P, Waldmüller S, et al. Noncompaction of the ventricular myocardium is associated with a de novo mutation in the beta-myosin heavy chain gene [J]. PLoS One, 2007, 2(12): e1362.
- [11] Klaassen S, Probst S, Oechslin E, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction [J]. Circulation, 2008, 117(22): 2893-2901.
- [12] Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2011, 4(4): 367-374.
- [13] Finsterer J, Stöllberger C, Gaismayer K, et al. Acquired noncompaction in Duchenne muscular dystrophy [J]. Int J Cardiol, 2006, 106(3): 420-421.
- [14] Finsterer J, Stöllberger C, Wegmann R, et al. Acquired left ventricular hypertrabeculation/noncompaction in myotonic dystrophy type 1[J]. J Cardiol, 2009, 137(3): 310-313.
- [15] Sá MI, Cabral S, Costa PD, et al. Cardiac involvement in type 1 myotonic dystrophy[J]. Rev Port Cardiol, 2007, 26(9): 829-840.
- [16] Tang S, Batra A, Zhang Y, et al. Left ventricular noncompaction is associated with mutations in the mitochondrial genome[J]. Mitochondrion, 2010, 10(4): 350-357.
- [17] Zarrouk Mahjoub S, Mehri S, Ourda F, et al. Transition m. 3308T>C in the ND1 gene is associated with left ventricular hypertrabeculation/noncompaction [J]. Cardiology, 2011, 118(3): 153-158.
- [18] Lubrano R, Versacci P, Guido G, et al. Might there be an association between polycystic kidney disease and noncompaction of the ventricular myocardium? [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(12): 3884-3886.
- [19] Shan L, Makita N, Xing Y, et al. SCN5A variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia [J]. Mol Genet Metab, 2008, 93(4): 468-474.
- [20] Blinder JJ, Martinez HR, Craigen WJ, et al. Noncompaction of the left ventricular myocardium in a boy with a novel chromosome 8p23.1 deletion[J]. Am J Med Genet A, 2011, 155A(9): 2215-2220.
- [21] Sasse-Klaassen S, Probst S, Gerull B, et al. Novel gene locus for autosomal dominant left ventricular noncompaction maps to chromosome 11p15 [J]. Circulation, 2004, 109(22): 2720-2723.

(收稿:2011-10-17 修回:2012-02-02)

(本文编辑:丁媛媛)