

家族性扩张型心肌病的基因突变

路俊生 何胜虎

【摘要】 扩张型心肌病多散发,且发病隐匿,病因不明,缺乏特异性治疗方法,病死率较高,患者生活质量差,给社会造成巨大负担。近年来基因突变致家族性扩张型心肌病受到了越来越多的关注。该文就家族性扩张型心肌病的遗传特点、突变基因和突变基因的致病机制进行综述。

【关键词】 家族性扩张型心肌病;基因突变;机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.03.006

扩张型心肌病(DCM)为多种原因引起的异质性心肌疾病,其病变以心室扩大及收缩功能障碍为主要特征,临床表现为持续进展的心力衰竭(心衰),左室收缩功能进行性下降,各型心律失常,猝死及与心衰相关的死亡,该病可仅局限于心脏本身,亦可为全身系统性疾病的心脏表现。如果 DCM 患者家族中有两个或以上家族成员患有特发性 DCM (IDCM),则将其定义为家族性 DCM (FDCM)。既往的大量遗传学研究表明,遗传缺陷(基因突变)在 FDCM 发病中具有重要作用。

1 FDCM 发病及基因突变

FDCM 确切的发病机制目前还不十分明确。但是多年的流行病学研究发现,其中约 25%~30% 具有家族聚集现象,说明遗传因素在此方面具有重要的作用。IDCM 诊断的统一意见:一级亲属中至少有 20%~35% 的成员发病,其中涉及 31 个常染色体及 2 个 X 染色体关联染色体的点突变,但这些点突变仅占引起 DCM 基因突变的 30%~35%^[1]。

2 基因突变致 FDCM 的可能机制

基因突变致 FDCM 的可能机制主要分为以下 5 个方面:(1)突变导致心肌细胞骨架结构的改变;(2)基因突变导致心脏肌小节蛋白结构和功能的改变;(3)基因突变影响能量供给和调控;(4)基因突变导致细胞核膜成分改变,进而影响胞浆和细胞核信号传导的异常;(5)基因突变改变离子通道的结构和功能。

3 致 FDCM 的基因突变

3.1 致心肌细胞骨架结构改变的基因突变

Gerull 等^[2]对澳大利亚一个大 FDCM 家系第三代研究发现,由于 C.62890delG 缺失造成的肌联蛋白(titin)框移突变。人心肌锚蛋白重复域 1 (ANKRD1)基因在人和动物模型心衰中过量表达,以往的研究表明其编码的心锚蛋白重复蛋白及其分子伴侣肌联蛋白等与 DCM 有关,Duboscq-Bidot 等^[3]对 231 例 DCM 患者的 ANKRD1 编码区的研究发现 5 个错义突变(3 个为散发,2 个为家族性的),其突变率大约为 0%~2%左右。

3.2 致心脏肌小节蛋白结构和功能改变的基因突变

α -和 β -肌球蛋白重链心肌蛋白(MYH 6 和 MYH 7)为肌小节蛋白组成成份。Millat 等^[4]通过对 105 例(64 例家族性、41 例散发性)DCM 患者的研究发现,MYH7 的突变率约为 3.8%。Hershberger 等^[5]通过对 312 例 IDCM 或 FDCM 患者(其中 181 例 FDCM 患者)血样 DNA 的研究发现,这组患者中存在 MYH6 基因突变约占 3.2%。

Myopalladin 基因为编码心肌肌间盘蛋白的基因,一项对欧洲家族性 DCM 患者后代基于序列的突变筛查结果表明,大约有 3%~4% 的个体存在 myopalladin 基因的突变^[6]。Hershberger 等^[5]在研究中发现,这组患者中存在肌球蛋白结合蛋白 C (MYBPC3)基因突变约占 4.2%。

既往的遗传学调查表明,编码心肌细胞间 Z 带组件的基因突变与 DCM 的发病有关,Z 带通过 titin/Tcap/MLP 系统,实现心肌的收缩和舒张,

Bcl 2 相关联的 *athanogene 3* (BAG3) 是横纹肌中位于 Z 带的具有抗细胞凋亡作用的分子伴侣蛋白, Arimura 等^[7]对 72 例日本 FDCM 患者的研究发现, 2 个 BAG3 基因突变位点 (p. Arg218Trp 和 p. Leu462Pro) 突变率约 2.8%, 其可能在代谢异常的情况下通过干扰 Z 带的组装和诱导细胞凋亡导致 DCM 的发生。

α -原肌球蛋白 (TPM1) 存在于平滑肌、骨骼肌和心肌中的蛋白质, 由 α 和 β 两种亚基组成与肌动蛋白形成肌钙蛋白复合体, 进而影响肌肉收缩。Lakdawala 等^[8]对 334 例 DCM 患者的研究发现, 2 个独立家族中的一个存在编码 TPM1 基因中 D230N 错义突变, 其编码产物可影响心肌重构, 进而导致 DCM 及其并发症的发生。TPM1- κ (TPM1- κ) 是一种新发现的只在心脏中表达的原肌球蛋白的异构体, 由 TPM1 基因的选择性剪接产生。

除此以外, TPM1- κ 的表达可通过影响横桥依赖性激活和原肌球蛋白磷酸化降低心脏肌丝张力, 从而诱导 DCM 的发生^[9]。人受磷蛋白 (PLN) 是内源性肌浆网钙 ATPase 抑制剂, 在心肌细胞收缩舒张循环中起调节作用, 有研究表明其与心肌病关联^[10]。有临床报告, 编码心肌肌钙蛋白 C (cTnC) 的基因 (TNNC1) 有 4 个 TNNC1 罕见的变异: Y5H、M103I、D145E、I148V, 这些变异通过改变肌钙蛋白的结构进而影响肌丝与钙离子的结合能力^[11]。

3.3 影响能量供给和调控的基因突变

线粒体具非常丰富的心肌细胞氧化磷酸化, 在很大程度上能满足心脏的能源需求。人类线粒体硫氧还蛋白还原酶 (TXNRD2) 是一个含有硒代半胱氨酸的酶, 其在线粒体氧自由基清除的过程中起至关重要的作用。敲除小鼠心肌细胞中该基因的研究结果显示, TXNRD2 基因突变可导致 DCM 的发生^[12]。结构性 SIRT1 的过度表达会损害线粒体, 并降低了小鼠的心脏功能^[13]。

3.4 致细胞核膜成分改变的基因突变

核纤层蛋白 A / C 基因 (LMNA) 突变可以首先表现或者唯一表现为心脏受累, LMNA 突变往往与窦房结, 房室结等传导障碍的心电生理异常有关, 是阻滞型 FDCM 的最常见致病基因^[14]。一项针对 324 例无相关关系的 IDCM 或 FDCM 患者 LMNA 突变的分析研究发现, 在 FDCM 的患者中

LMNA 突变率接近 7.5%^[15]。有研究表明, LMNA Glu82Lys (E82K) 显著减少连接蛋白 Cx43 的表达, 并改变其分布, 这可能是基本的 LMNA 相关心脏疾病发病的病理机制之一^[16]。

3.5 导致离子通道结构和功能改变的基因突变

心肌细胞动作电位的快速上升相由心脏钠离子通道介导, 其对心肌细胞的兴奋传导起重要作用。 α 亚单位为该型钠离子通道的主要功能单位, 由 SCN5A 基因位编码, 该基因的突变可导致如 Brugada 综合征、长 QT 综合征、病态窦房结综合征等多种心脏传导系统疾病。Ge 等^[17]在一个中国 FDCM 家族中发现了 SCN5A 基因新突变 A1180V, 即 1180 位碱基丙氨酸被缬氨酸替代。通过对随访收集到的临床资料和该突变型通道的电生理特点进行的研究, 发现该基因突变可能影响细胞内钠离子稳态从而导致突变携带者 DCM 的发生。同时, 通过对比家系中非携带者和未发病携带者的静息和运动心电图参数的研究, 提出心电图检查可能成为某些早期 DCM 的诊断方法。在体 SCN5A 的插入型基因变异可导致 DCM, 而在离体状态下其变异仅造成微小的改变^[18]。

3.6 其他途径致 DCM 的基因突变

Mahjoub 等^[19]的研究发现, 血管紧张素转换酶 DD 基因型和 D 等位基因的 I / D 基因多态性增加突尼斯人口发生 DCM 的风险, 但不影响心脏表型的严重程度。Wang 等^[20]通过研究 IDCM 的中国队列发现, 利钠肽受体 NPR2 - T2077 和 β -肾上腺素受体 β 1- Gly49 多态性可能是 IDCM 易感因素。有研究表明, 桥粒蛋白基因的突变与由心肌病引起的心脏扩张、左室收缩乏力和至心律失常作用所导致的心力衰竭有关^[21]。

FDCM 多年来被称为原发性即原因不明性 DCM, 目前其临床特点及病理学改变已得到共识。但鉴于其临床表现的异质性, 即遗传基因的外显性不同, 存在许多无症状的致病基因的携带者, 且 FDCM 显示为年龄相关性的外显率。如何能够从遗传学方面对 FDCM 的发病机制进行归纳, 提出一套比较全面的诊断标准, 从而使潜伏期患者获得早期诊断和治疗, 并在一定程度上减少缺陷基因进一步遗传给后代的机会, 同时, 也为基因治疗最终治愈并预防 FDCM 提供了基础, 将成为今后致 FDCM 基因突变的研究重点。

参 考 文 献

- [1] Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol. 2011;57(16):1641-1649.
- [2] Gerull B, Atherton J, Geupel A, et al. Identification of a novel frameshift mutation in the giant muscle filament titin in a large Australian family with dilated cardiomyopathy [J]. J Mol Med (Berl), 2006, 84(6):478-483.
- [3] Duboscq-Bidot L, Charron P, Ruppert V, et al. Mutations in the ANKRD1 gene encoding CARP are responsible for human dilated cardiomyopathy [J]. Eur Heart J, 2009, 30(17):2128-2136.
- [4] Millat G, Bouvagnet P, Chevalier P, et al. Clinical and mutational spectrum in a cohort of 105 unrelated patients with dilated cardiomyopathy [J]. Eur J Med Genet, 2011, 54(6):e570- e575.
- [5] Hershberger RE, Norton N, Morales A, et al. Coding sequence rare variants identified in MYBPC3, MYH6, TPM1, TNNC1 and TNNI3 from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2010, 3(2):155-161.
- [6] Duboscq-Bidot L, Xu P, Charron P, et al. Mutations in the Z-band protein myopalladin gene and idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Res, 2008, 77(1):118-125.
- [7] Arimura T, Ishikawa T, Nunoda S, et al. Dilated cardiomyopathy-associated BAG3 mutations impair Z-disc assembly and enhance sensitivity to apoptosis in cardiomyocytes [J]. Hum Mutat, 2011, 32(12):1481-1491.
- [8] Lakdawala NK, Dellefave L, Redwood CS, et al. Familial dilated cardiomyopathy caused by an alpha-tropomyosin mutation; the distinctive natural history of sarcomeric dilated cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55 (4): 320-329.
- [9] Karam CN, Warren CM, Rajan S, et al. Expression of tropomyosin- κ induces dilated cardiomyopathy and depresses cardiac myofilament tension by mechanisms involving cross-bridge dependent activation and altered tropomyosin phosphorylation [J]. J Muscle Res Cell Motil, 2011, 31(5-6): 315-322.
- [10] DeWitt MM, MacLeod HM, Soliven B, et al. Phospho-lamban R14 deletion results in late-onset, mild, hereditary dilated cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(7): 1396-1398.
- [11] Pinto JR, Siegfried JD, Parvatiyar MS, et al. Functional characterization of TNNC1 rare variants identified in dilated cardiomyopathy [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (39): 34404-34412.
- [12] Sibbing D, Pfeufer A, Perisic T, et al. Mutations in the mitochondrial thioredoxin reductase gene TXNRD2 cause dilated cardiomyopathy [J]. Eur Heart J, 2011, 32 (9): 1121-1133.
- [13] Kawashima T, Inuzuka Y, Okuda J, et al. Constitutive SIRT1 overexpression impairs mitochondria and reduces cardiac function in mice [J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(6):1026-1036.
- [14] Bilincka ZT, Syvius N, Grzybowski J, et al. Dilated cardiomyopathy caused by LMNA mutations. Clinical and morphological studies [J]. Kardiol Pol, 2006, 64 (8): 812-819, discussion 820-821.
- [15] Parks SB, Kushner JD, Nauman D, et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy [J]. Am Heart J, 2008, 156(1):161-169.
- [16] Sun LP, Wang L, Wang H, et al. Connexin 43 remodeling induced by LMNA gene mutation Glu82Lys in familial dilated cardiomyopathy with atrial ventricular block [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(8):1058-1062.
- [17] Ge J, Sun A, Pajanan V, et al. Molecular and clinical characterization of a novel SCN5A mutation associated with atrioventricular block and dilated cardiomyopathy [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008, 1(2):83-92.
- [18] Watanabe H, Yang T, Stroud DM, et al. Striking In vivo phenotype of a disease-associated human SCN5A mutation producing minimal changes in vitro [J]. Circulation, 2011, 124(9):1001-1011.
- [19] Mahjoub S, Mehri S, Bousaada R, et al. Association of ACE I/D polymorphism in Tunisian patients with dilated cardiomyopathy [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2010, 11(3):187-191.
- [20] Wang L, Lu L, Zhang F, et al. Polymorphisms of beta-adrenoceptor and natriuretic peptide receptor genes influence the susceptibility to and the severity of idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese cohort [J]. J Card Fail, 2010, 16(1):36-44.
- [21] Elliott P, O' Mahony C, Syrris P, et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2010, 3(4):314-322.

(收稿:2011-12-26 修回:2012-04-05)

(本文编辑:金谷英)