

青少年特发性脊柱侧凸致病基因的研究进展

乔 军, 邱 勇

(南京大学医学院附属鼓楼医院骨科 210008 江苏省南京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2010.01.17

中图分类号: R682.3, Q343.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2010)-01-0073-02

青少年特发性脊柱侧凸 (adolescent idiopathic scoliosis, AIS) 是一种原因不明的脊柱侧凸, 在脊柱侧凸中最为常见, 约占全部脊柱侧凸的 75%~80%^[1]。研究表明, 遗传因素在 AIS 的发生发展中起到重要作用^[2]。而基因学研究也是目前 AIS 病因学研究的一个热点。笔者就目前 AIS 致病基因研究的最新进展进行综述。

1 基因定位

随着人类基因组计划的开展以及基因技术的不断完善, 定位克隆策略被广泛地应用到疾病易感基因及相关基因的寻找上。定位克隆首先需要确定相关连锁区域。Salehi 等^[3]对 1 个有 3 代人受累 AIS 家系进行了全基因组扫描, 结果提示在 17p11 位点有连锁。Chan 等^[4]对中国南方 7 个 AIS 受累家系行全基因组扫描, 结果提示 19p13.3 位点有连锁。Alden 等^[5]对 202 个至少有 2 例特发性脊柱侧凸患者家庭中的 1198 名家庭成员进行全基因组扫描, 通过连锁分析, 也证明了 19p13 为 AIS 的易感区域。Gao 等^[6]对 52 个 AIS 受累家系进行全基因组扫描, 结果提示在 8q12 位点有连锁。Ocaka 等^[7]对 25 个 AIS 受累家系进行全基因组扫描, 结果提示在 9q31.2-q34.2 和 17q25.3 位点有连锁。Raggio 等^[8]对 7 个 AIS 受累家系进行全基因组扫描, 提出将 12p 作为一个全新的候选区域。确定相关连锁区域后, 需要在连锁区域中分离出相关基因进行测序, 若发现这个基因存在突变, 则很可能在疾病的发生及进展中起到作用。Salehi 等^[3]对位于 17p11 上的乙酰肝素硫酸转移酶基因进行测序分析, 未发现可疑突变。邱旭升等^[9]对位于 19p13.3 的二肽基肽酶 9 基因进行基因多态性分析, 也未发现二肽基肽酶 9 基因多态性与 AIS 的发生发展有明显关系。Gao 等^[6]对 AIS 患者 8q12 区域的 CHD7 基因进行测序分析, 发现 CHD7 基因一个潜在功能性位点的多态性可能导致 cdx 转录因子结合位点的阻断, 提出 CHD7 基因与 AIS 的易感性有关。Ocaka 等^[7]提出将位于 9q34.2 上的 DDX31 基因和位于 17q25.3 上的 DDX41 基因作为 AIS 的候选基因, 但没有进一步进行测序。Raggio 等^[8]提出将位于 12p 上的 KCNA1、KCNA5、KCNA6、SCNN1A、GDF3、FGF6、NTF3、USP5、SPSB2 以及 MFAP5 等作为 AIS 的候选基因。

根据 AIS 的可能病因学特征挑选相关基因, 并分析

其在 AIS 发生发展中的作用是行之有效的基因定位方法。基质蛋白多糖在脊椎生长板上合成不平衡被认为是 AIS 的发病原因之一^[10]。聚蛋白多糖 (aggrecan) 约占软骨干重的 10%, 是椎间盘基质蛋白多糖的主要组成部分。Mathur 等^[11]的研究表明, aggrecan 的基因多态性和 AIS 患者的严重程度相关。Marosy 等^[12]却认为 aggrecan 基因和 AIS 之间缺乏必然的联系。AIS 患者被认为存在软骨内成骨异常^[13], Matrilin-1 是软骨内基质蛋白的一种, 对细胞外基质及软骨的发生起到重要作用。Montanaro 等^[14]通过对 81 个 AIS 患者的家庭进行分析, 发现 Matrilin-1 (MATN1) 基因与家族性 AIS 的易感性有关。Chen 等^[15]通过对 419 例 AIS 患者和 460 名正常青少年进行对照分析, 发现 MATN1 基因的启动子区域基因多态性与 AIS 的易感性及进展相关。有学者在摘除松果体的鸡中复制出脊柱侧凸模型^[16], 而松果体的主要功能是分泌褪黑素。Qiu 等^[17]对 819 例 AIS 患者和 651 名正常青少年进行对照分析, 发现 MTNR1B 基因的启动子与 AIS 的易感性有关, 而与其进展无关。Qiu 等^[18]对 226 例 AIS 患者和 277 名正常青少年进行对照分析, 发现 MTNR1A 基因与 AIS 的发病及进展均无关。TPH1 基因编码的色氨酸羟化酶在褪黑素的合成中起重要作用。Wang 等^[19]通过病例对照研究发现 TPH1 基因启动子区域基因多态性与 AIS 易感性有关。Inoue 等^[20]的研究表明, 雌激素受体 XX 和 Xx 基因型的 AIS 患者平均 Cobb 角比 xx 基因型患者大, 并且手术风险更大; 另外, AIS 患者中 Xx 基因型比 xx 基因型的 Cobb 角更容易进展。Wu 等^[21]发现 AIS 患者中雌激素受体基因型为 XX 的频率明显高于正常人, 在 AIS 病例组中身高 $\geq 160\text{cm}$ 、Cobb 角 $\geq 40^\circ$ 的女性患者中基因型为 XX 的频率明显高于身高 $< 160\text{cm}$ 、Cobb 角 $< 40^\circ$ 的患者。而 Tang 等^[22]对 540 例 AIS 患者和 260 名正常青少年进行对照分析却发现雌激素受体基因多态性与 AIS 的发病及进展无关。

2 候选基因遗传标记的选择

继限制性片段长度多态性和微卫星多态性两种遗传标记后, 第三代分子标记单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 已经在当今的医学研究中广泛应用。SNP 是指基因组中某一特定核苷酸位置上发生转换、颠换、插入或缺失等变化, 而且任何一种等位基因在群体中的频率不小于 1%^[23]。SNP 在人类基因组中的出现频率很高, 平均每 500~1000 个碱基对中就有一个 SNP, 估

计其总数在 300 万个以上^[24]。随着人类基因组计划的发展,不同基因的 SNP 图谱逐渐完成,而启动于 2002 年的国际单倍体型图谱计划更是为致病基因的寻找提供了一条捷径。我国参与了国际单倍体型图谱计划 10% 的任务,对汉族人群的致病基因研究有着重要意义。目前 SNP 广泛应用于 AIS 基因研究中。Gao 等^[9]发现位于 CHD7 基因的 SNP rs4738824 的多态性可能导致 cdx 转录因子结合位点的阻断,与 AIS 的易感性有关。Qiu 等^[17]对 819 例 AIS 患者和 651 名正常青少年进行对照分析,发现位于 MTNR1B 基因启动子的 SNP rs1149048 与 AIS 的发病有关。Chen 等^[15]发现位于 MATN1 基因启动子的 SNP rs4753426 与 AIS 的易感性及进展相关。Wang 等^[19]通过研究发现位于 TPH1 基因启动子的 SNP rs10488682 与 AIS 的易感性相关。

AIS 是一种复杂的多基因遗传病,采用定位克隆以及候选基因的方法已经筛查出来多个易感基因。人类基因组计划的完成以及高通量检测方法的出现,为进一步研究提供了平台,可以更加准确地定位基因,并完成快速准确的筛查。对 AIS 患者行全基因组扫描,同时对扫描出的基因行大样本的病例对照实验是一种有效的研究手段,但花费巨大,对技术要求较高,需要多个研究机构的合作。同时,将基因研究成果转化于临床,包括 AIS 的诊断试剂盒以及基因治疗的药物,甚至基因改造,都是我们今后努力的方向。

3 参考文献

- Harrington PR. The etiology of idiopathic scoliosis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1977, (126): 17-25.
- 邱勇, 朱丽华, 宋知非, 等. 脊柱侧凸病因学的临床分类研究[J]. *中华骨科杂志*, 2000, 20(5): 265-268.
- Salehi LB, Mangino M, Serio SD, et al. Assignment of a locus for autosomal dominant idiopathic scoliosis (IS) to human chromosome 17p11[J]. *Hum Genet*, 2002, 111(4): 401-404.
- Chan V, Fong CY, Luk DK, et al. A genetic locus for adolescent idiopathic scoliosis linked to chromosome 19p13.3 [J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(2): 401-406.
- Alden KJ, Marosy B, Nzegwu N, et al. Idiopathic scoliosis: identification of candidate regions on chromosome 19p13 [J]. *Spine*, 2006, 31(16): 1815-1819.
- Gao X, Gordon D, Zhang D, et al. CHD7 gene polymorphisms are associated with susceptibility to idiopathic scoliosis[J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 80(5): 957-965.
- Ocaña L, Zhao C, Reed JA, et al. Assignment of two loci for autosomal dominant adolescent idiopathic scoliosis to chromosomes 9q31.2-q34.2 and 17q25.3-qtel [J]. *J Med Genet*, 2008, 45(2): 87-92.
- Raggio CL, Giampietro PF, Dobrin S, et al. A novel locus for adolescent idiopathic scoliosis on chromosome 12p[J]. *J Orthop Res*, 2009, 27(10): 1377-1372.
- 邱旭升, 邓亮生, 杨晓恩, 等. 特发性脊柱侧凸患者二肽基肽酶 9 基因多态性研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2008, 18(6): 469-472.
- Zaidman AM, Zaidman MN, Korel AV, et al. Aggrecan gene expression disorder as aetiologic factor of idiopathic scoliosis [J]. *Stud Health Technol Inform*, 2006, 123: 14-17.
- Mathur S, Merola A. Aggrecan gene polymorphism as a genetic marker for adolescent idiopathic scoliosis[C]. *Proceedings of the 39th Annual SRS & Course*. California: 2004.
- Marosy B, Justice CM, Miller NH, et al. Lack of association between the aggrecan gene and familial idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 2006, 31(13): 1420-1425.
- Guo X, Chau WW, Chan YL, et al. Relative anterior spinal overgrowth in adolescent idiopathic scoliosis: results of disproportionate endochondral-membranous bone growth [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2003, 85(7): 1026-1031.
- Montanaro L, Parisini P, Greggi T, et al. Evidence of a linkage between matrilin-1 gene (MATN1) and idiopathic scoliosis [J]. *Scoliosis*, 2006, 18(1): 21-27.
- Chen Z, Tang NL, Cao X, et al. Promoter polymorphism of matrilin-1 gene predisposes to adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population [J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(4): 525-532.
- Machida M, Dubouset J, Imamura Y, et al. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomised chickens [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1995, 77(1): 134-138.
- Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al. Melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene polymorphism is associated with the occurrence of adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 2007, 32(16): 1748-1753.
- Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al. Lack of association between the promoter polymorphism of the MTNR1A gene and adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 2008, 33(29): 2204-2207.
- Wang H, Wu ZH, Zhuang QY, et al. Association study of tryptophan hydroxylase 1 and arylalkylamine N-acetyltransferase polymorphisms with adolescent idiopathic scoliosis in Han Chinese [J]. *Spine*, 2008, 33(20): 2199-2203.
- Inoue M, Minami S, Nakata Y, et al. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and curve severity of idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 2002, 27(21): 2357-2362.
- Wu J, Qiu Y, Zhang L, et al. Association of estrogen receptor-gene polymorphism with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 2006, 31(10): 1131-1136.
- Tang NL, Yeung HY, Lee KM, et al. A relook into the association of the estrogen receptor [alpha] gene (PvuII, XbaI) and adolescent idiopathic scoliosis: a study of 540 Chinese cases [J]. *Spine*, 2006, 31(21): 2463-2468.
- Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of polymorphisms: practice, problems and promise [J]. *Hum Mutat*, 2001, 17(4): 296-304.
- Wang DG, Fan JB, Siao CJ, et al. Large-scale identification, mapping and genotyping of single nucleotide polymorphism in the human genome [J]. *Science*, 1998, 280(5366): 1077-1082.

(收稿日期: 2009-05-26 修回日期: 2009-10-21)

(本文编辑 李伟霞)