

先天性心脏病相关基因的研究进展

盛小花¹, 李琳²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院心血管内科, 青海 西宁

Email: 1986802669@qq.com

收稿日期: 2021年5月21日; 录用日期: 2021年6月9日; 发布日期: 2021年6月25日

摘要

先天性心脏病(CHD)是一种常见的先天性畸形类疾病,是目前最常见的出生缺陷,也是儿童死亡的重要原因之一。CHD主要是由遗传和环境两大因素所致。目前关于CHD的遗传因素主要是单基因缺陷、多基因缺陷、染色体异常、基因组拷贝数变异等。本文根据现有结果就CHD相关基因突变予以综述,为诊治CHD提供分子生物学新思路。

关键词

先天性心脏病, 基因

Research Progress of Genes Related to Congenital Heart Disease

Xiaohua Sheng¹, Lin Li²

¹Qinghai University Graduate School, Xining Qinghai

²Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Email: 1986802669@qq.com

Received: May 21st, 2021; accepted: Jun. 9th, 2021; published: Jun. 25th, 2021

Abstract

Congenital heart disease (CHD) is a common congenital malformation, which is the most common birth defect and one of the major causes of death in children. Genetic and environmental factors are the main causes of congenital heart disease. Genetic factors mainly include single gene defect, polygene defect, chromosome abnormality, genome copy number variation. In addition to familial aggregation, there are also differences in genetic factors among different regions and ethnic

文章引用: 盛小花, 李琳. 先天性心脏病相关基因的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(6): 2825-2829.

DOI: 10.12677/acm.2021.116410

groups. Based on the existing results, this paper reviews genes related to CHD so as to provide a new molecular biological idea for the diagnosis and treatment of CHD.

Keywords

Congenital Heart Disease, Gene

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CHD 是胚胎时期心脏及大血管发育异常所致的局部解剖结构异常或是出生后应自动关闭的通道未能关闭的一种心脏疾患。欧美国家 CHD 的患病率约为 9%，我国约为 8% [1]。CHD 病因复杂，目前认为该病主要与遗传和环境两大因素有关。其中，遗传因素在 CHD 的发生发展中起着不可忽视的作用。目前已知 CHD 的致病基因有 NKX2.5、TBX5、GATA4、SCN5A、MEF2C、HAND1、HAND2、FLT4 等。

2. NKX2.5 与 CHD

NKX2.5 基因是心脏发育过程中最早表达的转录因子之一，属于 Hombbox 基因家族，定位于 5q3511，cDNA 全长 1632bp。NKX2.5 基因参与心脏发育的全过程，在心脏发育过程中起着重要作用。研究发现，敲除 NKX2.5 基因会影响心脏的发育，产生一系列心脏畸形[2]。

目前发现的 NKX2.5 基因突变超 50 个。NKX2.5 基因导致 CHD 与其编码的 4 个蛋白结构域有关。在小鼠 NKX2.5 基因 DNA 结合域中敲入与人类 CHD 发病高度相关的 p.R142C 突变后观察到小鼠胚胎于 E10.5 出现心脏发育迟缓、胚胎停育以及下游基因的表达下调，最终在小鼠心脏可见到房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)、室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)等畸形[3]。其次，NKX2.5 基因受许多存在于外显子与侧翼序列之间的启动子、增强子、抑制因子及自动调节因子的调控，这种调控主要有两种方式：第一，这些元件在不同时间、空间调控 NKX2.5 基因的自身表达进而参与心脏复杂的发育过程。第二，NKX2.5 基因作为上游基因调控下游许多和心脏发育有关基因的表达，如 BMP、ANF、MLC2V、MEF2C、dHAND 等。NKX2.5 作为上游基因可以与 GDF1 启动子结合激活 GDF1 的表达，通过影响 GDF1 的基因表达来参与 CHD 的发生[4]。

3. TBX5 与 CHD

TBX5 基因属于 T-box 家族成员，定位于 12q24.1，cDNA 全长 2133bp。TBX5 在心脏发育初期参与心肌细胞及房室腔的分化，后期参与传导系统的发育以及维持成熟心肌细胞功能。在最新的人类基因突变数据库中，TBX5 基因突变有 103 种，这些突变中对心脏的作用是导致心手综合征(Holt-Oram syndrome, HOS)或其他心脏缺陷。TBX5 基因导致心脏畸形的机制较为复杂，主要与以下几个方面有关。

TBX5 基因编码区有 44 个突变，突变类型众多，如错义突变、无义突变、缺失和重排等。不同类型突变会影响其与靶 DNA 序列的结合部位，引起不同的结果。若突变改变 T 框 N 端结构如 p.G80R 可引起显著的心脏畸形，但对肢体的作用较小；然改变 T 框 C 端结构如 p.R237Q 和 p.R237W 会引起明显的上肢畸形，而心脏畸形却不明显[5]。其次，与调控序列的基因突变有关。研究发现敲除 TBX5 基因启动子

区-1578/943 区域导致该基因转录活性降低 40% [6]。此外, TBX5 基因突变可影响其与一些复合物的相互作用, 从而构成心脏畸形的分子机制。研究发现 TBX5 和 NKX2.5、MREF2C 之间存在遗传交互作用, 参与 CHD 的发生[7] [8]。最后, TBX5 表达减少对心脏畸形程度也有影响, 通过对靶基因的转录调控, 减少 TBX5 基因表达可以增加心脏缺陷的风险[6]。

4. GATA4 与 CHD

GATA4 基因是心脏前体细胞中最早表达的转录因子之一, 属于 GATA 锌指转录因子家族, 定位于 8p23.1-p22, cDNA 全长 3372 bp。GATA4 转录因子由转录激活域和 DNA 结合域构成, 其 DNA 结合域又由 2 个锌指结构和羧基末端核定位核苷酸序列共同组成。在心脏发育过程、成熟心肌细胞中都能发现 GATA4 表达, 其在心脏中正常水平的表达, 是心脏正常发育成熟, 发挥正常生理功能所必需的。GATA4 基因突变导致 CHD 发生发展的机制较复杂。

第一, GATA4 基因突变可导致基因产物的转录活性下降, 进而影响心脏正常发育, 导致各种类型 CHD 的发生。GATA4 基因中高度保守的有害杂合突变 p.R311W 可降低 GATA4 激活下游靶基因的能力 [9]。第二, 在 GATA4 基因侧翼序列与外显子链接处的调节因子在不同时空调控着 GATA4 基因, 使其在心脏发育过程中起到不同作用。位于编码区的 GATA4 基因 p.S335X 突变使 mRNA 的翻译提前终止, 导致与 DNA 结合密切相关的 GATA4 基因 C 末端截断, 通过影响心肌细胞凋亡及分化相关基因的表达参与 CHD 的发生[10]。第三, GATA4 基因可与其他心脏特异性转录因子相互作用从而参与对心脏发育的调控。研究证明 GATA4 基因是 NKX2.5 基因的下游调控序列, 二者共同参与对心脏发育的调控[11]。

此外, 蛋白共价修饰对 GATA4 基因转录活性和 DNA 亲和力有一定调节, 如磷酸化使其转录活性和 DNA 亲和力升高[12]; GATA4 基因只有表达量不低于正常水平的 30%~50%才能维持心脏的正常发育和胚胎存活, 当其表达量减少 70%时鼠胚胎可表现为完全性房室间隔缺损[11]。

5. SCN5A 与 CHD

SCN5A 基因属于电压门控通道基因家族, 定位于 3p21, cDNA 全长约 80 kb, 由 4 个相似的同源结构域(DI-DIV)组成。目前关于 SCN5A 基因与 CHD 相关的报道较少。Doroteia 等[13]在 VSD 患者 SCN5A 基因中发现罕见的突变 c.3622G>T。Tan 等[14]在 TOF 患者 SCN5A 基因发现无义突变 p.Y1495X。故当 SCN5A 基因因各种原因发生突变或是表达受到干扰时可能会对 CHD 的发生发展有一定影响。

6. MEF2C 与 CHD

MEF2C 基因属于肌细胞增强因子家族, 主要由 MADS 盒和 MEF2 结构域组成。MEF2C 基因是心脏发育的核心转录因子, 其基因突变会降低自身转录活性, 进而影响心脏的发育。此外, MEF2C 基因可与其他转录因子相互作用来调控心脏发育。MEF2C 基因 p.R15C 突变和 p.L38P 突变不仅能显著降低 MEF2C 基因本身的转录活性, 还能显著降低 MEF2C 基因与转录因子 GATA4 之间的协同激活作用[15] [16]。Barnes 等[17]通过灭活小鼠前第二心场中编码 MEF2C 的基因发现 MEF2C 功能丧失, 导致一系列的流出道排列缺陷, 如双出口右心室、大动脉右转。

除上述 CHD 相关基因突变外, 还有一些少见的基因突变, 如在青海藏族 CHD 患者 FOXP1 基因中发现的可能与藏族 CHD 相关的 4 个突变 c.211C>A、c.733A>G、c.852C>T、c.1762G>A [18]。在法洛四联症(tetralogy of fallot, TOF)患者中发现的杂合子突变 p.R118C 不仅显著降低 HAND1 的转录活性, 还降低了其与 GATA4 之间下游靶基因的协同激活[19]。在 TOF 患者 PBX1 基因发现的错义变异 c.551G>C 使其转录活性下降[20]。此外, 研究发现 HAND2、TFAP2B、PTPN11、CNOT1、ZFP36L2、TEK、USP34、UPF2、KDM5A、KMT2C、TIE1、TEAD2、FLT4 等基因突变均与 CHD 有关。

目前关于中国汉族 CHD 相关基因突变报道较多, 但不同民族 CHD 基因突变的报道较少, 关于相关基因突变导致 CHD 发生发展机制的研究更少, 由于特殊的地理环境及遗传因素, 使得这些特殊人群 CHD 的发病机制亦不相同, 故在现有的报道中需要更进一步地深入研究, 为不同人群诊治 CHD 提供分子生物学新思路。

参考文献

- [1] Liu, Y., Chen, S., Zühlke, L., *et al.* (2019) Global Birth Prevalence of Congenital Heart Defects 1970-2017: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 260 Studies. *International Journal of Epidemiology*, **48**, 455-463. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>
- [2] Wang, H., Liu, Y., Han, S., *et al.* (2020) *Nkx2-5* Regulates the Proliferation and Migration of *H9c2* Cells. *Medical Science Monitor*, **26**, e925388. <https://doi.org/10.12659/MSM.925388>
- [3] Zakariyah, A.F., Rajgara, R.F., Veinot, J.P., *et al.* (2017) Congenital Heart Defect Causing Mutation in *Nkx2.5* Displays *in Vivo* Functional Deficit. *The Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **105**, 89-98. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.03.003>
- [4] Gao, X., Zheng, P., Yang, L., *et al.* (2019) Association of Functional Variant in *GDF1* Promoter with Risk of Congenital Heart Disease and Its Regulation by *Nkx2.5*. *Clinical Science (London)*, **133**, 1281-1295. <https://doi.org/10.1042/CS20181024>
- [5] Patterson, J., Coats, C. and McGowan, R. (2020) Familial Dilated Cardiomyopathy Associated with Pathogenic *TBX5* Variants: Expanding the Cardiac Phenotype Associated with Holt-Oram Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **182**, 1725-1734. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61635>
- [6] Varela, D., Conceição, N. and Cancela, M.L. (2021) Transcriptional Regulation of Human T-Box 5 Gene (*TBX5*) by Bone- and Cardiac-Related Transcription Factors. *Gene*, **768**, 145322. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145322>
- [7] Kathiriya, I.S., Rao, K.S., Iacono, G., *et al.* (2020) Modeling Human *TBX5* Haploinsufficiency Predicts Regulatory Networks for Congenital Heart Disease. *Developmental Cell*, **56**, 292-309. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.11.020>
- [8] Zhu, T., Qiao, L., Wang, Q., *et al.* (2017) T-Box Family of Transcription Factor-*TBX5*, Insights in Development and Disease. *American Journal of Translational Research*, **9**, 442-453.
- [9] 张慧, 陈名武, 方涛, 等. *Gata4* 基因 H435Y 突变型小鼠模型的建立及验证[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(10): 1245-1249.
- [10] Zhang, X., Wang, J., Wang, B., *et al.* (2017) A Novel Missense Mutation of *GATA4* in a Chinese Family with Congenital Heart Disease. *PLoS ONE*, **11**, e0158904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158904>
- [11] Valimaki, M.J., Tolli, M.A., Kinnunen, S.M., *et al.* (2017) Discovery of Small Molecules Targeting the Synergy of Cardiac Transcription Factors *GATA4* and *NKX2-5*. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 7781-7798. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00816>
- [12] Li, T., Liu, Z., Hu, X., *et al.* (2012) Involvement of ERK-RSK Cascade in Phenylephrine-Induced Phosphorylation of *GATA4*. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1823**, 582-592. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.12.009>
- [13] Silva, D., Martins, F.M., Cavaco, D., *et al.* (2015) Natural History of Brugada Syndrome in a Patient with Congenital Heart Disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, **34**, 493.e1-493.e4. <https://doi.org/10.1016/j.repce.2015.07.009>
- [14] Tan, Z.P., Xie, L., Deng, Y., *et al.* (2014) Whole-Exome Sequencing Identifies Y1495X of *SCN5A* to Be Associated with Familial Conduction Disease and Sudden Death. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 5616. <https://doi.org/10.1038/srep05616>
- [15] Lu, C.X., Wang, W., Wang, Q., *et al.* (2018) A Novel *MEF2C* Loss-of-Function Mutation Associated with Congenital Double Outlet Right Ventricle. *Pediatric Cardiology*, **39**, 794-804. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1822-y>
- [16] Qiao, X.H., Wang, F., Zhang, X.L., *et al.* (2017) *MEF2C* Loss-of-Function Mutation Contributes to Congenital Heart Defects. *International Journal of Medical Sciences*, **14**, 1143-1153. <https://doi.org/10.7150/ijms.21353>
- [17] Barnes, R.M., Harris, I.S., Jaehrig, E.J., *et al.* (2016) *MEF2C* Regulates Outflow Tract Alignment and Transcriptional Control of *TdGF1*. *Development*, **143**, 774-779. <https://doi.org/10.1242/dev.126383>
- [18] 李爽林, 马强, 张辉, 等. *FOXP1* 突变与青海地区藏族先天性心脏病的相关性[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2020, 41(3): 145-150.
- [19] Wang, J., Hu, X.Q., Guo, Y.H., *et al.* (2017) *HAND1* Loss-of-Function Mutation Causes Tetralogy of Fallot. *Pediatric Cardiology*, **38**, 547-557. <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1547-8>

-
- [20] Alankarage, D., Szot, J., Pachter, N., *et al.* (2020) Functional Characterization of a Novel *PBX1 de Novo* Missense Variant Identified in a Patient with Syndromic Congenital Heart Disease. *Human Molecular Genetics*, **29**, 1068-1082.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddz231>