

出生缺陷相关遗传病产前诊断技术新进展

严 恺, 金 帆

浙江大学医学院附属妇产科医院生殖遗传科 生殖遗传教育部重点实验室,
浙江 杭州 310006

[摘 要] 出生缺陷由遗传因素、环境因素或两者共同作用所致。产前诊断或植入前诊断是预防遗传病发生、减少或杜绝遗传病患儿出生的主要手段。根据出生缺陷相关遗传病的不同遗传问题,除传统的染色体核型分析技术、荧光原位杂交技术用于染色体非整倍体检测外,以高通量为特点的染色体微阵列分析技术以及第二代测序技术可更好地针对基因组病、单基因遗传病进行检测,从而形成完整的出生缺陷相关遗传病检测技术体系。本文对目前出生缺陷相关遗传病的产前诊断技术新进展进行了综述。



[关键词] 遗传性疾病,先天性;先天畸形;原位杂交,荧光;产前诊断;染色体;微阵列分析;综述

[中图分类号] R394; R722.11; R446 **[文献标志码]** A

Advances on prenatal diagnosis of birth defects associated with genetic disorders

YAN Kai, JIN Fan (*Department of Reproductive Genetics, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Key Laboratory of Reproductive Genetics, Ministry of Education, Hangzhou 310006, China*)

Corresponding author: JIN Fan, E-mail: jinfan@zju.edu.cn, <http://orcid.org/0000-0003-1717-2733>

[Abstract] Birth defects have become a major public health concern in the world, which can be resulted from the harmful environmental factors, genetic mutations or their co-effects. Prenatal diagnosis or preimplantation diagnosis has been considered as the only effective way for the prevention of the birth of those defects. Besides karyotype analysis and fluorescence *in situ* hybridization, chromosomal microarray analysis and next generation sequencing or its derivatives are in common use. This article reviews the advances of the newly emerging molecular techniques in prenatal diagnosis of birth

收稿日期:2017-02-15 接受日期:2017-03-30

基金项目:国家自然科学基金(81571500);浙江省自然科学基金(LZ15H040001);浙江省医药卫生科技计划(2016148763)

第一作者:严 恺(1987—),男,硕士,主管检验师,主要从事遗传学诊断工作;E-mail: yankai@zju.edu.cn; <http://orcid.org/0000-0002-4102-7897>

通讯作者:金 帆(1958—),男,硕士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事生殖遗传学研究;E-mail: jinfan@zju.edu.cn; <http://orcid.org/0000-0003-1717-2733>

defects associated with genetic disorders.

[**Key words**] Genetic diseases, inborn; Congenital abnormalities; *In situ* hybridization, fluorescence; Prenatal diagnosis; Chromosomes; Microarray analysis; Review

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2017, 46(3):227-232.]

随着我国经济的快速发展,医疗卫生水平不断提高,诸如营养不良、感染等长期困扰发展中国家婴幼儿健康的疾病的发生率显著下降,而结构、功能或代谢异常等出生缺陷的发生率上升。据统计,目前我国出生缺陷的总发生率已达 5.6%,成为婴幼儿死亡的第二大病因,约占 19.1%^[1]。出生缺陷既可由环境因素所致,也可由遗传因素或环境和遗传因素共同作用所致。欧美国家统计数据显示,出生缺陷中染色体异常占 6%,单基因病占 7.5%^[2];而我国的数据显示,染色体病或单基因病导致的出生缺陷在部分地区可达 30%^[3],加上环境和遗传因素共同作用的多基因疾病,遗传因素在出生缺陷的病因中占据非常高的比例。目前的研究结果显示,占出生缺陷总发生率四分之一以上的先天性心脏病、神经管缺陷、地中海贫血、镰状细胞贫血、21 三体 and 蚕豆病^[4],全部或部分与遗传因素有关。遗传病通常涉及全身多个系统,一般无有效治疗方法,致死率和致残率很高。因此,出生缺陷的遗传学病因确定,妊娠时(产前)或妊娠前(着床前)胎儿或胚胎的遗传学诊断对于出生缺陷的防控具有重要作用。

羊水细胞培养—胎儿染色体核型分析可有效检出染色体数目异常和大片段结构异常,曾作为产前染色体病胎儿诊断的金标准。但羊水细胞培养、染色体标本制备,尤其是核型分析的人力耗费大,限制了这项技术的大规模应用。此外,该技术不能用于单基因突变检测,也无法检出染色体微小片段增减导致的微缺失微重复综合征。荧光原位杂交(fluorescent *in situ* hybridization, FISH)技术是根据酸碱基互补配对原理,用荧光基团对探针进行直接标记并与目标序列结合,最后利用荧光显微镜直接观察目标序列染色体上的分布情况^[5]。借助 FISH 技术,研究人员可以发现更小片段的染色体异常。合理选择各类探针或探针组合,可辅助确诊各类染色体结构异常,进行染色体

微缺失综合征的诊断和产前诊断。FISH 曾经是植入前遗传学诊断和筛查判断染色体异常的主要方法^[6],然而其检测范围仅限探针提供的极有限区域,主要包括胚胎染色体非整倍体类型的改变,也可以涉及部分染色体大片段的易位。PCR-Sanger 测序是目前基因病突变基因诊断和产前诊断最为经典可靠的方法^[7-9]。不过该法检测片段长度和类型均有限制,对异质性强、候选基因多、基因序列庞大、突变类型复杂的基因突变检测效率低下,难以满足众多单基因病和多基因病的诊断需求。

鉴于上述诊断方法在临床应用中的局限性,一些新的分子生物学技术开始逐步应用到产前诊断中,其中主要有染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)、第二代测序(next generation sequencing, NGS)及其衍生技术。这些技术不断成熟和发展,正逐渐成为出生缺陷遗传学病因诊断和产前诊断的主流技术。本文将对这些新的分子生物学诊断技术的发展做一个综述。

1 染色体微阵列分析

CMA 又称“分子核型分析”,可以看作是 FISH 技术的一种延伸。其通过全基因组水平进行荧光信号扫描,可实现全染色体组的拷贝数变异检测,检出所有染色体数目和染色体不平衡异常,特别是对检出染色体微小片段的缺失和重复等具有突出优势。根据芯片设计与检测原理的不同,CMA 技术可分为基于微阵列的比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, aCGH)技术和单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)微阵列技术,两者均具有高通量、快速、自动化等特点。

aCGH 是在比较基因组杂交技术的基础上发展起来的芯片技术,其原理是先分别将样本与健康人参照基因组 DNA 打碎,再利用双色荧光杂交的策略,对样本 DNA 片段行绿色荧光(Cy3 荧光

素)标记,对健康人参照 DNA 片段行红色荧光(Cy5 荧光素)标记,经人 Cot-1 DNA 封闭非特异性重复序列后,再将这些标记后的片段作为探针,与涵盖整个人类基因组的高密度 DNA 芯片杂交。通过这两组探针的竞争性杂交,再利用共聚焦显微镜等数码摄像系统对结果进行扫描,并对芯片上每个点(对应于人类基因组的不同位点)二色荧光强度进行比较。红绿色均等区域为拷贝数正常,红色较强区域为拷贝数增加(重复),反之则为拷贝数减少,以此对全染色体组拷贝数的变化进行定量研究^[10-11]。

SNP 微阵列技术是依据人类 SNP 建立的。其采用 oligo 探针合成的方法,在固相支持介质上进行分子杂交,根据荧光强弱或荧光的种类检测受检序列的碱基类别。oligo 探针具有短、分辨率高(最小可以检测几十 kb 的微小重复或缺失)的特点。与 aCGH 技术不同,SNP 微阵列技术只需将待测样本 DNA 与一整套正常基因组对照资料进行对比即可获得结果。SNP 微阵列技术除了能检测拷贝数变异外,还能够检测出大多数的单亲二倍体和三倍体^[12]。如 Angleman 综合征和 Prader-Willi 综合征患者中,有相当一部分比例缘于单亲二倍体。

基于 aCGH 和 SNP 微阵列的检测原理,其在出生缺陷相关疾病遗传学病因检测中的应用价值主要体现在先证者确诊及其后续的产前诊断。前者适用于孕妇反复流产和胎儿原因未明的生长发育迟缓、精神发育迟滞、各类机体内脏畸形等检测,明确上述临床表现是否由拷贝数变异所致,为后续的诊疗和有效的产前诊断提供相关依据。由于 aCGH 和 SNP 微阵列技术实际可以检出所有的非整倍体和包括微小片段缺失和重复在内的染色体不平衡结构异常,且不依赖细胞培养,能自动高通量地进行结果分析,美国妇产科学会已将其作为产前染色体病诊断的金标准^[13]。

在植入前诊断方面,通常需先应用全基因组扩增技术行全基因组 DNA 预扩增,再行 aCGH 或 SNP 微阵列完成染色体组成分析。结合单细胞或微量细胞的全基因组扩增后,aCGH 和 SNP 微阵列技术已成功应用于植入前遗传学诊断和筛查,其检测范围已经从过去单纯的 FISH 非整倍体检测,发展为常见微缺失微重复综合征的诊断。相较于非整倍体的胚胎,微缺失微重复胚胎的检出可避免胚

胎植入后反复流产或其他妊娠失败结局,有助于进一步提高有效妊娠率^[14]。

近年来有关应用 SNP 微阵列技术进行单基因病植入前遗传学诊断的报道日益增多,其中 Handyside 等^[15]采用核型定位(karyomapping)的方法,在应用 SNP 单体型连锁分析确定突变基因携带染色体的同时,进行了全染色体组拷贝数变异检测。Natesan 等^[16]将核型定位方法用于 25 种单基因病的植入前遗传学诊断,结果显示应用单体型分析进行单基因病突变检测的诊断准确率为 97.7%。因此采用 SNP 微阵列的核型定位方法是目前单基因病植入前遗传学诊断的通用方法。

当然,目前 SNP 微阵列的临床应用尚有问题有待解决。首先我国目前仍然没有 SNP 微阵列等芯片检测分析的统一标准、报告解读、指导性文件及相关行业协会标准,尤其是报告解读,目前参考的数据库仍然以欧美人群为主,如何建立中国人群的大样本数据库是目前亟待解决的问题。此外,各检测中心技术水平参差不齐,地区发展不平衡也成为目前制约 SNP 微阵列技术推广应用的瓶颈。

2 第二代测序

NGS 又称高通量测序,由模板制备、序列检测 and 数据分析三部分组成。其核心思想是边合成边测序,即通过捕捉新合成的末端的标记来确定 DNA 的序列,获得海量序列信息,并利用生物信息学工具进行分析。NGS 技术的出现极大地影响了基因组研究和生物医学领域,正在颠覆性地改变既往遗传病基因和染色体的诊断思维和技术路线。

NGS 的测序形式虽然包括全基因组测序和全外显子组测序等多种超大规模的测序技术,但应用于临床疾病遗传学诊断的主要是目标序列捕获测序^[17-18]。其原理为:将感兴趣的基因组区域定制成特异性探针,与受检基因组 DNA 在序列捕获芯片(或溶液)进行杂交,将目标基因组区域的 DNA 片段进行富集,然后利用高通量测序技术进行测序。该技术具有高度的灵活性、特异性和覆盖率,一次可完成上百个候选基因的准确检测,不仅成为许多基因异质性强、基因 DNA 序列长单基因病突变筛查的有效手段,而且可通过利用临床症状候群特征建立的基因套餐,开展临床诊断困难的单基因病确诊,以及多种多基因病的遗传性因素的检测。检出的突变经验证确认后,可通过位

点特异引物 PCR 结合传统的 Sanger 测序法等完成基因诊断,提高了出生缺陷中基因病致病突变的检出率及其产前诊断的效率。此外,NGS 还可应用于无创产前非正倍体筛查和诊断,并已成功应用于植入前遗传学诊断和筛查的临床诊断工作。

1997 年 Lo 等^[19]通过 PCR 法扩增母体外周血血浆中 Y 染色体特异 DNA 序列,证明在妊娠男性胎儿的母血浆中存在胎儿游离 DNA。2008 年 Chiu^[20]和 Fan^[21]两个研究小组首创了基于 NGS 的检测孕妇外周血血浆胎儿游离 DNA 技术,成功地检测出了 21 号染色体三体胎儿。随后又有采用类似方法成功检出染色体 4.2 Mb 微缺失胎儿的报道^[22]。目前,该技术不仅能有效开展 13、18、21 染色体数目异常的产前筛查和诊断,而且成功完成了多例其他染色体数目异常和结构异常的产前筛查和诊断^[23-25]。无创产前非正倍体筛查和诊断技术或称非侵入性产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)技术已经进入临床,部分推广应用该项技术的地区非整倍体儿的出生率显著下降;同时,也有应用 NIPT 产前筛查诊断亨廷顿舞蹈病、地中海贫血、营养不良性肌强直、囊性纤维化、先天性黑朦、肝豆状核变性的报道^[26-28],这些为开展部分单基因病的无创产前筛查带来了希望。

传统产前诊断的实施时间均在妊娠发生之后,确定胎儿异常后需人工终止妊娠,对孕妇及其家人带来沉重的打击。植入前遗传学诊断和筛查可将产前遗传学诊断提前到妊娠发生之前的胚胎,选择检测正常的胚胎移植可以避免遗传病妊娠的发生,弥补传统产前诊断的最主要缺点。但以体外受精为基础的植入前遗传学诊断和筛查技术检测的是胚胎活检获得的一个卵裂球或数个滋养外胚层细胞,通常需先行全基因组扩增,再行 aCGH 或 SNP 微阵列检测完成染色体组成分析。由于全基因组扩增过程无法完全避免不均匀扩增,其依据荧光模拟信号进行的微阵列检测值标准差远大于常规组织标本的检测结果,因此存在较高的假阳性和假阴性风险。而 NGS 不仅能有效降低其假阳性率和假阴性率,还可节省检测费用。同时,利用目标序列捕获芯片 NGS 技术快速检测全基因组扩增产物致病基因密切连锁多核苷酸多态性位点的着床前单体型分析策略^[29-30],已经成为目前植入前遗传学单基因病诊断克服等

位基因脱扣、排除外源性 DNA 污染的最主要手段,正在促进植入前遗传学诊断技术在许多生殖医学中心的推广。

非整倍体是自然流产的首要原因,植入前遗传学筛查主要是对胚胎发育中散在发生的非整倍体进行筛查。对于行 NGS 单基因病植入前遗传学诊断检测确认为正常或无症状携带者的胚胎,移植后获得正常妊娠的概率仍不高,胚胎存在非整倍体是非常重要的潜在原因。因此对于已行 NGS 单基因病植入前遗传学诊断检测的胚胎同时分析其染色体拷贝数变异情况,可能在提高妊娠率方面有积极的作用。

NGS 技术能定量分析线粒体 DNA 拷贝数和突变,可作为胚胎植入潜能的独立评估指标。NGS 还可通过增加测序深度来分析染色体微小缺失和重复,使着床前胚胎的遗传学诊断结果更加真实可靠。随着单细胞转录组测序和甲基化测序分析的发展,NGS 技术将可能同时对转录组和表观遗传进行分析。这些研究将继续拓展 NGS 在植入前遗传学诊断中的应用。

当然,目前 NGS 在植入前遗传学诊断中的应用仍存在一些问题,首先 NGS 植入前遗传学诊断必须依赖全基因扩增,后者引起的扩增偏倚,如优势链扩增、等位基因脱扣均可干扰结果分析;其次,NGS 不能对拷贝数没有改变的结构异常作出判断,也就不能区分平衡易位携带者与正常胚胎。另外,由于着丝粒和端粒区域 DNA 结构的特殊性,NGS 不能进行该类区域的准确检测。最后,从数据解读来看,如何区分致病性的突变和良性拷贝数变异不仅需要深厚的遗传学基础,更需要严格的大样本的数据库支撑,而且对每一个胚胎的遗传状况要慎重地作出解释^[31]。

3 结 语

以 SNP 微阵列和 NGS 为代表的遗传学高分辨、高通量检测技术,打破了传统方法在检测单基因病和基因组病方面的瓶颈,使目前的检测手段覆盖了从染色体病、基因组病、单基因病等所有从宏观到微观的遗传缺陷,因而形成了近乎完整的出生缺陷相关遗传病检测技术体系。同时,除了覆盖范围广之外,上述新技术也快速推动出生缺陷遗传学病因诊断工作向诊断范围更广、诊断结果更为精确的方向前进,产前遗传学诊断技术也

因此走向无创和在妊娠发生之前即诊断,遗传性出生缺陷患儿的再出生预防正进入一个全新的发展阶段。新技术的不断发展也给环境和遗传因素共同作用导致的多基因遗传病的预防带来了希望,相信在不久的将来,出生缺陷相关遗传病防控的最后一块拼图也将被完整地拼上。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告(2012)[R/OL]. (2012-09-12)[2017-02-10]. <http://www.moh.gov.cn/wsb/pxwfb/201209/55840.shtml>. Ministry of Health of the People's Republic of China. China report on prevention and treatment of birth defects (2012) [R/OL]. (2012-09-12)[2017-02-10]. <http://www.moh.gov.cn/wsb/pxwfb/201209/55840.shtml>. (in Chinese)
- [2] CHRISTIANSON A, HOWSON C P, MODELL B. **Global report on birth defects**[M]. White Plains. NY: March of Dimes, 2006.
- [3] 成胜权. 出生缺陷及常见出生缺陷早期诊断和干预[J/CD]. **发育医学电子杂志**, 2015, 3(1): 1-7, 13. CHENG Shengquan. Early diagnosis and intervention in birth defects and common birth defect [J/CD]. **Journal Developmental Medicine (Electronic Version)**, 2015, 3(1): 1-7, 13. (in Chinese)
- [4] 王 心, 尚丽新. 出生缺陷的预防[J]. **人民军医**, 2016, 59(1): 90-93. WANG Xin, SHANG Lixin. Prevention of birth defects [J]. **People's Military Surgeon**, 2016, 59(1): 90-93. (in Chinese)
- [5] SPEICHER M R, CARTER N P. The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology[J]. **Nat Rev Genet**, 2005, 6(10): 782-792.
- [6] HARPER J C, DE DIE-SMULDERS C, GOOSSENS V, et al. ESHRE PGD consortium data collection VII: cycles from January to December 2004 with pregnancy follow-up to October 2005 [J]. **Hum Reprod**, 2008, 23(4): 741-755.
- [7] MULLIS K, FALOONA F, SCHARF S, et al. Specific enzymatic amplification of DNA *in vitro*: the polymerase chain reaction. 1986[J]. **Biotechnology**, 1992, 24: 17-27.
- [8] SANGER F. Determination of nucleotide sequences in DNA[J]. **Biosci Rep**, 2004, 24(4-5): 237-253.
- [9] SAIKI R K, GELFAND D H, STOFFEL S, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase[J]. **Science**, 1988, 239(4839): 487-491.
- [10] WESSENDORF S, FRITZ B, WROBEL G, et al. Automated screening for genomic imbalances using matrix-based comparative genomic hybridization [J]. **Lab Invest**, 2002, 82(1): 47-60.
- [11] HEISKANEN M A, BITTNER M L, CHEN Y, et al. Detection of gene amplification by genomic hybridization to cDNA microarrays[J]. **Cancer Res**, 2000, 60(4): 799-802.
- [12] BRADY P D, VERMEESCH J R. Genomic microarrays: a technology overview [J]. **Prenat Diagn**, 2012, 32(4): 336-343.
- [13] ACOG Committee Opinion No. 446: array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis [J]. **Obstet Gynecol**, 2009, 114(5): 1161-1163.
- [14] TAN Y Q, TAN K, ZHANG S P, et al. Single-nucleotide polymorphism microarray-based preimplantation genetic diagnosis is likely to improve the clinical outcome for translocation carriers [J]. **Hum Reprod**, 2013, 28(9): 2581-2592.
- [15] HANDYSIDE A H, HARTON G L, MARIANI B, et al. Karyomapping: a universal method for genome wide analysis of genetic disease based on mapping crossovers between parental haplotypes [J]. **J Med Genet**, 2010, 47(10): 651-658.
- [16] NATESAN S A, BLADON A J, COSKUN S, et al. Genome-wide karyomapping accurately identifies the inheritance of single-gene defects in human preimplantation embryos *in vitro* [J]. **Genet Med**, 2014, 16(11): 838-845.
- [17] YUAN Y, JIANG F, HUA S, et al. Feasibility study of semiconductor sequencing for noninvasive prenatal detection of fetal aneuploidy [J]. **Clin Chem**, 2013, 59(5): 846-849.
- [18] NEVELING K, FEENSTRA I, GILISSEN C, et al. A post-hoc comparison of the utility of sanger sequencing and exome sequencing for the diagnosis of heterogeneous diseases [J]. **Hum Mutat**, 2013, 34(12): 1721-1726.
- [19] LO Y M, CORBETTA N, CHAMBERLAIN P F, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum [J]. **Lancet**, 1997, 350(9076): 485-487.
- [20] CHIU R W, CHAN K C, GAO Y, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2008, 105(51): 20458-20463.
- [21] FAN H C, BLUMENFELD Y J, CHITKARA U, et al. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2008, 105(42): 16266-16271.

- [22] PETERS D, CHU T, YATSENKO S A, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of a fetal microdeletion syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(19):1847-1848.
- [23] EHRICH M, DECIU C, ZWIEFELHOFER T, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(3):205. e1-11.
- [24] PALOMAKI G E, KLOZA E M, LAMBERT-MESSERLIAN G M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study[J]. *Genet Med*, 2011, 13(11):913-920.
- [25] CHIU R W, AKOLEKAR R, ZHENG Y W, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study[J]. *BMJ*, 2011, 342:c7401.
- [26] GONZÁLEZ-GONZÁLEZ M C, TRUJILLO M J, RODRÍGUEZ DE ALBA M, et al. Huntington disease-unaffected fetus diagnosed from maternal plasma using QF-PCR[J]. *Prenat Diagn*, 2003, 23(3):232-234.
- [27] GONZÁLEZ-GONZÁLEZ M C, GARCÍA-HOYOS M, TRUJILLO M J, et al. Prenatal detection of a cystic fibrosis mutation in fetal DNA from maternal plasma [J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(10):946-948.
- [28] LV W, WEI X, GUOR, et al. Noninvasive prenatal testing for wilson disease by use of circulating single-molecule amplification and resequencing technology (cSMART)[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(1):172-181.
- [29] RENWICK P, TRUSSLER J, LASHWOOD A, et al. Preimplantation genetic haplotyping: 127 diagnostic cycles demonstrating a robust, efficient alternative to direct mutation testing on single cells[J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 20(4):470-476.
- [30] GUTIÉRREZ-MATEO C, SÁNCHEZ-GARCÍA J F, FISCHER J, et al. Preimplantation genetic diagnosis of single-gene disorders: experience with more than 200 cycles conducted by a reference laboratory in the United States[J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(5):1544-1556.
- [31] 谢平原,胡亮,林戈.二代测序技术在植入前遗传学诊断中的应用[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 3(3):247-251, 32.
- XIE Pingyuan, HU Liang, LIN Ge. Application of next-generation sequencing in preimplantation genetic diagnosis [J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2016, 3(3):247-251, 32. (in Chinese)

[本文编辑 沈敏余方]

· 学术动态 ·

曹雪涛院士团队筛选出放大抗病毒“信号”的蛋白分子

近日上线的《细胞》(*Cell*)杂志刊登了浙江大学免疫学研究所曹雪涛院士团队的论文《甲基转移酶 SETD2 介导的 STAT1 甲基化促进了干扰素抗病毒效果》([http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(17\)30761-4](http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(17)30761-4)),表明已经筛选出一种蛋白分子,能大大增强干扰素的抗病毒效应,从而促进机体对各类病毒的抵抗能力。

干扰素的关键作用在于在病毒入侵时能调动多种细胞参与抗病毒免疫,从而激活机体的抗病毒能力。它是机体建立抵抗病毒感染、维持免疫稳态的重要防线。干扰素信号调控异常,会导致炎症性疾病、慢性感染性疾病发生发展。目前,人们利用 I 型干扰素来治疗慢性乙型肝炎,然而,其总体效率较低,治疗效果亟待提高。通过高通量 RNA 干扰筛选,研究人员发现:甲基转移酶 SETD2 分子能够直接放大干扰素的“信号”,催化干扰素下游信号蛋白分子 STAT1 的甲基化,调动更多的细胞参与抗病毒反应,促进机体的抗病毒免疫功能。甲基转移酶 SETD2 分子表达对于干扰素抵抗 HBV 的发挥至关重要,当在小鼠的肝细胞中特异性敲除 SETD2 基因,干扰素抑制 HBV 体内复制的效应就会降低。

近年来,生物医学的一个研究热点是探究表观遗传学机制在众多生理病理过程中如何发挥重要调节作用。该研究揭示了甲基转移酶 SETD2 分子在促进干扰素抗病毒效应中的重要功能,为临床上研发新的抗病毒药物提供了潜在的研究靶标。该工作进一步完善了干扰素效应信号的调控网络,揭示了 SETD2 分子直接催化信号蛋白 STAT1 甲基化修饰的新机制,为免疫调控机制的研究提供了新的思路。

该研究得到了国家自然科学基金、国家重点基础研究发展计划(973 计划)等的资助。