

一例GATA6基因变异引起儿童特殊类型糖尿病的临床特点及基因变异分析

应令雯¹, 丁宇¹, 李娟¹, 张倩文¹, 常国营^{1,2}, 郁婷婷³, 王剑⁴,
祝忠群⁵, 王秀敏^{1,2}

1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心内分泌代谢科, 上海 200127
2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心临床研究病区, 上海 200127
3. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心遗传分子诊断科, 上海 200127
4. 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院中心实验室, 上海 200030
5. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科, 上海 200127

[摘要] 一例男性患儿, 2岁, 2018年11月30日因“多饮、多食、多尿伴血糖升高两周余”就诊于上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心。患儿表现为匀称性矮小[身高81 cm(−2.2标准差), 体重9.8 kg(−2.1标准差), 体重指数14.94 kg/m²($P_{10} \sim P_{15}$)], 无特殊面容及躯体特征。实验室检查显示, 其糖化血红蛋白为14%, 空腹C肽为0.3 ng/mL, 胰岛自身抗体阴性。口服葡萄糖耐量试验结果提示, 空腹和负荷后血糖显著升高, 但仍有部分胰岛功能留存(负荷后C肽较基线升高1.43倍)。基因测序提示患儿存在GATA6基因c.1366C>T(p.R456C)杂合变异, 确诊为特殊类型糖尿病。该患儿既往有先天性心脏病, 11月龄时先天性心脏病术后出现一过性高渗性高血糖状态。患儿确诊后采取胰岛素替代治疗, 但不规则随访, 最近随访距离确诊糖尿病约3.5年(患儿5岁11个月), 患儿空腹血糖6.0~10.0 mmol/L, 餐后2 h血糖多数17.0~20.0 mmol/L。



[关键词] GATA6转录因子; 错义突变; 特殊类型糖尿病; 先天性心脏病; 高渗性高血糖状态; 病例报告

[中图分类号] R722.11; R725.8 **[文献标志码]** A

Clinical characteristics and genetic analysis of a child with specific type of diabetes mellitus caused by missense mutation of GATA6 gene

收稿日期(Received): 2023-07-27 接受日期(Accepted): 2023-11-09 网络预发表日期(Online): 2023-12-13

基金项目(Funding): 国家自然科学基金(81900722, 82170910)

第一作者(First author): 应令雯, 医师, 主要从事肥胖及糖尿病的相关临床及机制研究; E-mail: cynthia.ying613@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6240-9221

通信作者(Corresponding author): 常国营, 主治医师, 主要从事胰岛素抵抗与糖代谢调节和罕见遗传病研究; E-mail: changguoying@126.com; https://orcid.org/0000-0003-0701-3544. 王秀敏, 主任医师, 主要从事遗传综合征及糖代谢异常研究; E-mail: wangxiumin1019@126.com; https://orcid.org/0000-0002-2186-759X

YING Lingwen¹, DING Yu¹, LI Juan¹, ZHANG Qianwen¹, CHANG Guoying^{1,2}, YU Tingting³, WANG Jian⁴, ZHU Zhongqun⁵, WANG Xiumin^{1,2} (1. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Clinical Research Ward, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 3. Department of Medical Genetics and Molecular Diagnostic Laboratory, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 4. Central Laboratory, International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 5. Department of Cardiothoracic Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

Corresponding authors: CHANG Guoying, E-mail: changguoying@126.com, <https://orcid.org/0000-0003-0701-3544>; WANG Xiumin, E-mail: wangxiumin1019@126.com, <https://orcid.org/0000-0002-2186-759X>

[**Abstract**] A 2-year-old boy was admitted to Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine in Nov 30th, 2018, due to polydipsia, polyphagia, polyuria accompanied with increased glucose levels for more than 2 weeks. He presented with symmetrical short stature [height 81 cm (−2.2 SD), weight 9.8 kg (−2.1 SD), body mass index 14.94 kg/m² (P_{10} – P_{15})], and with no special facial or physical features. Laboratory results showed that the glycated hemoglobin A1c was 14%, the fasting C-peptide was 0.3 ng/mL, and the islet autoantibodies were all negative. Oral glucose tolerance test showed significant increases in both fasting and postprandial glucose, but partial islet functions remained (post-load C-peptide increased 1.43 times compared to baseline). A heterozygous variant c.1366C>T (p.R456C) was detected in GATA6 gene, thereby the boy was diagnosed with a specific type of diabetes mellitus. The boy had congenital heart disease and suffered from transient hyperosmolar hyperglycemia after a patent ductus arteriosus surgery at 11 months of age. Insulin replacement therapy was prescribed, but without regular follow-up thereafter. The latest follow-up was about 3.5 years after the diagnosis of diabetes when the child was 5 years and 11 months old, with the fasting blood glucose of 6.0–10.0 mmol/L, and the 2 h postprandial glucose of 17.0–20.0 mmol/L.

[**Key words**] GATA6 transcription factor; Missense mutation; Specific types of diabetes; Congenital heart disease; Hyperosmolar hyperglycemic state; Case report

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2023, 52(6): 732-737.]

[**缩略语**] 计算机断层扫描(computed tomography, CT);美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)

糖尿病在发病机制和遗传特征上有很大异质性,同时受环境和生活方式的影响,且不同类型的糖尿病中遗传和环境因素的参与度不同。单基因

糖尿病是由单一基因缺陷引起的一类分子病因明确的糖尿病,通常呈常染色体显性或隐形方式遗传,部分为母系遗传,存在发病率低、确诊率低和

临床异质性高的特点,属于特殊类型糖尿病^[1]。根据基因变异位点的功能,其引起糖尿病的潜在机制主要可分为胰腺发育不全或功能不全、胰腺细胞受损以及影响 β 细胞合成或分泌胰岛素三大类^[2],且多合并其他系统疾病,其精准诊治不同于常见的1型糖尿病和2型糖尿病。因此,正确的糖尿病分型诊断对于精准治疗至关重要。

随着高通量测序基因检测技术的发展和普及,越来越多的单基因糖尿病致病基因被发现。其中,以新生儿糖尿病及青少年起病的糖尿病最为常见。然而,仍有许多单基因糖尿病被误诊为1型糖尿病或2型糖尿病。研究表明,45岁以前起病的糖尿病患者中,1%的1型糖尿病和4%~5%的2型糖尿病最终被证实为单基因糖尿病^[3-4]。因此,提高临床医生对单基因糖尿病的认识,患者早期进行基因测序评估是提高本病个体化精准诊治水平的关键。本文报告了1例 *GATA6* 基因错义突变引起的特殊类型糖尿病,并结合相关文献进行总结分析,以期提高临床医师对 *GATA6* 基因及其引起的特殊类型糖尿病的认识。不同于既往该基因变异常引起的6月龄内发病的新生儿糖尿病,该患儿于1岁后起病,且在确诊前曾发生高渗性高血糖状态,提示先天性心脏病合并高血糖,需密切监测血糖,及时诊治。

1 临床资料

1.1 病历摘要

患儿男性,汉族,2岁,因“多饮、多食、多尿伴血糖升高两周余”于2018年11月30日收住上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心内分泌代谢科。患儿入院时神志清,精神反应可。头围45 cm,坐高38 cm,指间距77 cm,身高81 cm (-2.2 标准差),体重9.8 kg (-2.1 标准差),体重指数 $14.94 \text{ kg/m}^2 (P_{10} \sim P_{15})$ 。四肢匀称,无特殊面容及躯体特征。患儿系第2胎第2产,足月顺产,出生体重1850 g,身长不详。患儿出生后身高、体重较同龄儿增长缓慢,智力及运动正常。患儿11月龄时因“动脉导管未闭、房间隔缺损Ⅱ型和肺动脉高压”行动脉导管未闭关闭术,术后0~2 d血糖波动在 $4.6 \sim 8.4 \text{ mmol/L}$,后未规律监测。因患儿术后反复发热,予抗生素、丙种球蛋白、甲泼尼龙等对症支持治疗。术后13 d,患儿出现精神萎靡、叹气样呼吸。实验室检查显示,随机血糖

54 mmol/L ,糖化血红蛋白 15.4% ,糖化白蛋白 77% ,血钠离子 156.5 mmol/L ,钾离子 2.98 mmol/L ,有效血浆渗透压 372.96 mOsm/L ,丙氨酸转氨酶 456 U/L ,天冬氨酸转氨酶 420 U/L ,尿素氮 27.6 nmol/L ,肌酐 $102 \mu\text{mol/L}$,尿酸 $879 \mu\text{mol/L}$,游离三碘甲状腺原氨酸 2.42 pmol/L ,游离甲状腺素 6.08 pmol/L ,促甲状腺激素 $4.12 \mu\text{IU/mL}$,提示存在高渗性高血糖状态、肝功能异常、甲状腺功能异常和急性肾功能不全(附表1),予对症支持治疗后均逐步好转,胰岛素治疗6 d后停用。出院后早期自测血糖正常(空腹血糖 $4.2 \sim 6.1 \text{ mmol/L}$,餐后2 h血糖 $5.1 \sim 7.6 \text{ mmol/L}$),后未规律监测,术后半年复查糖化血红蛋白为 4% ,后患者未规律随访。父母为非近亲结婚,患儿有一姐姐,体健,家族成员否认糖尿病家族史。本研究通过上海交通大学医学院附属儿童医学中心伦理委员会审查(SCMCIRB-K2016013),且患儿监护人签署知情同意书。

1.2 辅助检查结果

入院后完善相关检查,糖化血红蛋白 14% ,糖化白蛋白 45% ,胰岛自身抗体结果均为阴性,口服葡萄糖耐量试验结果提示患儿空腹和负荷后血糖显著升高(空腹血糖 7.6 mmol/L ,负荷后2 h血糖 19.4 mmol/L),胰岛素水平低($0.9 \sim 2.2 \mu\text{U/mL}$),空腹C肽 0.30 ng/mL ,负荷后2 h C肽 0.73 ng/mL ,较基线C肽升高1.43倍,提示仍有部分胰岛功能留存,确诊为糖尿病(类型未定)。患儿肝肾功能、血脂、甲状腺功能正常,腹部超声及CT检查均未见胰腺形态异常(附表2)。

1.3 基因检测结果及致病性分析

结合患儿为足月小样儿,入院时表现为匀称性矮小,合并先天性心脏病病史,术后出现一过性高渗性高血糖状态,特殊类型糖尿病不能除外。完善全外显子测序结果显示,患儿存在 *GATA6* 基因杂合变异 $c.1366C>T(p.R456C)$,突变位点位于第4外显子、第2个锌指结构域的高度保守区。桑格测序结果显示,其父亲该位点为野生型(图1),母亲未行基因检测。按ACMG变异分类标准,归类为“可能致病性”变异。

1.4 诊断、治疗及转归

结合其临床表现、辅助检查和基因检测结果,该患儿的糖尿病考虑为 *GATA6* 杂合变异所致特殊类型糖尿病,采用短效胰岛素早餐2 IU、中

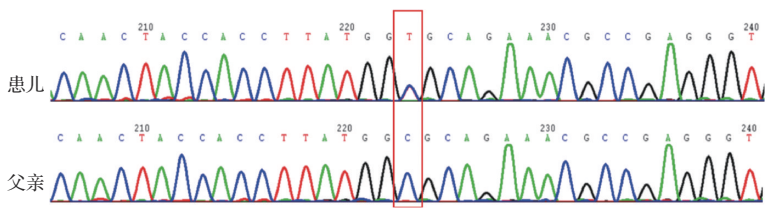


图1 患儿及其父亲GATA6基因测序图
Figure 1 Gene sequencing chart of GATA6 of the child and his father

餐1 IU、晚餐1 IU替代治疗后,血糖波动于6.8~18.1 mmol/L。因长居于外地,患儿出院后未规律随访。末次随访时间为2022年6月,距离患儿确诊糖尿病约3.5年(患儿5岁11月龄),患儿调整为短效胰岛素早餐3 IU、晚餐3 IU治疗后,其空腹血糖6.0~10.0 mmol/L,餐后2 h血糖多数17.0~20.0 mmol/L,偶有血糖超过33.3 mmol/L。

2 讨论

人类GATA6基因位于染色体18q11.2,包含7个外显子,编码595个氨基酸,主要表达于心脏、胰腺等中、内胚层来源的组织中。现有证据显示,GATA6变异患者的变异位点广泛,并可导致胰腺发育不全、先天性心脏病、消化系统发育障碍、神经认知异常,以及糖尿病、甲状腺功能减退、垂体发育不良、性腺功能减退等内分泌系统疾病,临床表现谱较广^[5-9]。然而,其基因型与临床表型无明确相关性^[10]。

GATA6蛋白至少包含三个功能结构域,包括1个转录激活结构域和2个GATA锌指结构域(DNA识别和结合所必需)。目前已发现的GATA6变异中,71%发生在功能结构域。其中,大多数错义突变发生在锌指结构域,尤其是第2个锌指结构域的高度保守区;而导致功能失活的变异多数发生在其转录激活结构域。本文资料中,患儿基因变异位点位于第4外显子、第2个锌指结构域的高度保守区,其编码的Arg456残基位于羧基末端锌指的表面,而该位点的变异会破坏GATA6结合和激活靶基因表达的能力,并影响蛋白质之间的相互作用,从而表现为动脉导管未闭、房间隔缺损Ⅱ型、生长发育迟缓和特殊类型糖尿病。

目前已报道5例无亲缘关系的患者存在该位点变异(附表3),因此,c.1366C>T(p.R456C)变异是迄今GATA6中同时影响心血管系统及内分泌系统中最常见的变异。Allen等^[11]于2011年首次

报道了该位点变异的2例患者,其中一例表现为胰腺发育不全、新生儿糖尿病、室间隔缺损、永存动脉干、癫痫发作和发育迟缓,另一例则表现为胰腺发育不全、新生儿糖尿病、法洛四联症、先天性膈疝和发育迟缓。Yu等^[12]报道了该位点变异的患儿主要表现为法洛四联症、单脐动脉和先天性膈疝。Sanyoura等^[13]报道了该位点变异的1例患儿表现为青春期糖尿病、高血压、高脂血症、甲状腺功能减退和先天性心脏病(4A型动脉干、主动脉弓中断、动脉干瓣膜关闭不全和室间隔缺损)。Raghuram等^[14]报道了该位点变异的1例患儿表现为胰腺发育不全、新生儿糖尿病、胆道闭锁、永存动脉干、甲状腺发育异常、可能的肾上腺功能不全、血小板减少症和新生儿中风。本文资料中的患儿主要表现为先天性心脏病(动脉导管未闭和房间隔缺损)和糖尿病,伴生长发育迟缓,并在先天性心脏病术后出现了一过性高渗性高血糖状态,病程中尚有肝功能异常、甲状腺功能异常和急性肾功能不全。考虑到该患儿后续复查肝肾功能、甲状腺功能未见异常,其术后出现的暂时性肝功能、急性肾功能不全及甲状腺病态综合征或与手术应激有关。由此可见,尽管是同一位点变异,其具体临床表现仍有明显的差异,但先天性心脏病和血糖异常仍是该位点变异的主要表现。

高渗性高血糖状态是糖尿病严重的急性并发症之一,以血糖、血浆有效渗透压显著升高而无明显酮症为特征^[15],多见于2型糖尿病老年患者,在儿童和年轻人群中罕有报道^[16]。然而,儿童高渗性高血糖状态的发病率可能在逐步增加^[17]。研究表明,停用降糖药物、感染等导致的应激反应可能是诱发高渗性高血糖状态的重要原因,而脱水的严重程度以及是否有合并症、高龄是影响患者预后的主要因素^[15, 18-19]。

本研究提示GATA6基因变异与高渗性高血糖状态可能相关。目前认为GATA6变异是导致胰腺发育不全的主要原因之一,同时,GATA6可能参与了胰岛素的合成与分泌过程^[11, 20]。现有证据显示,GATA6变异引起的糖代谢异常临床表现多样。具体而言,GATA6杂合变异主要表现为

胰腺完全或部分缺如,大多功能完全丧失,从而导致患儿表现为宫内发育迟缓、新生儿糖尿病和胰腺外分泌功能衰竭;此外,也有部分患者临床表现轻微,仅有胰腺细胞或胰岛 β 细胞数的减少,从而表现为青少年或成年起病的糖尿病^[5, 21]。对于本例患儿,尽管未出现胰腺发育不全,且术前血糖水平正常,但GATA6基因变异可能使其胰岛 β 细胞数减少,并影响其胰岛素的合成及分泌过程。该患儿经历先天性心脏病手术及感染引起应激反应、发热引起不显性失水、糖皮质激素的应用等综合因素,血糖水平短期内急剧升高,从而导致高渗性高血糖状态的发生。对于患儿高渗性高血糖状态时明显升高的糖化血红蛋白及糖化白蛋白考虑系血糖很高时高渗状态下的“检测假象”。然而,并未及时在患儿高渗性高血糖状态纠正后再次评估糖化血红蛋白及糖化白蛋白或是导致患儿未能早期明确诊断的原因之一。因此,对于应激后出现高渗性高血糖状态、酮症酸中毒等糖尿病急性并发症且伴有先天性心脏病的患儿,需评估是否有GATA6基因变异的可能。

本研究尚有一定局限性。尽管患儿母亲及其姐姐自幼体健,无先天性心脏病或糖尿病相关病史,然而无法获得患儿母亲测序结果以明确患儿的致病基因来源仍是本研究的不足之处。与此同时,患儿为足月小样儿,而既往研究指出足月小样儿由于生长追赶容易伴发胰岛素抵抗。本例患儿术前仅评估了其血糖水平,未对患儿进行胰岛功能筛查。

综上,本文报道了1例GATA6杂合变异所致的特殊类型糖尿病患儿,该患儿在病程中曾因应激出现一过性高渗性高血糖状态,提示GATA6基因杂合变异的临床表型异质性并非都在新生儿阶段起病,也可表现为一过性血糖异常。对于同时患有先天性心脏病和胰腺发育异常或血糖异常的幼儿,应完善临床检查程序并在此基础上早期筛查GATA6基因以明确致病原因,从而为遗传咨询及后续治疗提供依据。同时,对该类患儿需持续警惕糖尿病的发生,密切监测血糖,及早干预,避免不良临床结局。

本文附表见电子版。



志谢 研究得到国家自然科学基金(81900722,82170910)支持

Acknowledgements This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81900722, 82170910)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2023. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] 翁建平, 朱大龙, 母义明, 等. 糖尿病的未来: 精准预测, 精准诊断, 精准治疗[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(6): 369-373.
WENG Jianping, ZHU Dalong, MU Yiming, et al. Future of diabetes: precision medicine in prediction, diagnosis and treatment[J]. **Chinese Journal of Diabetes**, 2019, 11(6): 369-373. (in Chinese)
- [2] DAHL A, KUMAR S. Recent advances in neonatal diabetes[J]. **Diabetes Metab Syndr Obes**, 2020, 13: 355-364.
- [3] ZHANG H, COLCLOUGH K, GLOYN A L, et al. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes[J/OL]. **J Clin Invest**, 2021, 131(3): e142244.
- [4] THANABALASINGHAM G, PAL A, SELWOOD M P, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young[J]. **Diabetes Care**, 2012, 35(6): 1206-1212.
- [5] DE FRANCO E, SHAW-SMITH C, FLANAGAN S E, et al. GATA6 mutations cause a broad phenotypic spectrum of diabetes from pancreatic agenesis to adult-onset diabetes without exocrine insufficiency[J]. **Diabetes**, 2013, 62(3): 993-997.
- [6] SUZUKI E, EVANS T, LOWRY J, et al. The human GATA-6 gene: structure, chromosomal location, and regulation of expression by tissue-specific and mitogen-responsive signals[J]. **Genomics**, 1996, 38(3): 283-290.
- [7] YAU D, DE FRANCO E, FLANAGAN S E, et al. Case report: maternal mosaicism resulting in inheritance of a novel GATA6 mutation causing pancreatic agenesis and neonatal diabetes mellitus[J]. **Diagn Pathol**, 2017, 12(1): 1.
- [8] RAGHURAM N, MARWAHA A, GREER M C, et al. Congenital hypothyroidism, cardiac defects, and pancreatic agenesis in an infant with GATA6 mutation[J]. **Am J Med Genet A**, 2020, 182(6): 1496-1499.
- [9] DU Y T, MOORE L, POPLAWSKI N K, et al.

Familial *GATA6* mutation causing variably expressed diabetes mellitus and cardiac and renal abnormalities [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019: 19-0022.

[10] ŠKORIĆ-MILOSAVLJEVIĆ D, TJONG F, BARC J, et al. *GATA6* mutations: characterization of two novel patients and a comprehensive overview of the *GATA6* genotypic and phenotypic spectrum[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(9): 1836-1845.

[11] ALLEN H L, FLANAGAN S E, SHAW-SMITH C, et al. *GATA6* haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans[J]. *Nat Genet*, 2011, 44(1): 20-22.

[12] YU L, BENNETT J T, WYNN J, et al. Whole exome sequencing identifies *de novo* mutations in *GATA6* associated with congenital diaphragmatic hernia[J]. *J Med Genet*, 2014, 51(3): 197-202.

[13] SANYOURA M, JACOBSEN L, CARMODY D, et al. Pancreatic histopathology of human monogenic diabetes due to causal variants in *KCNJ11*, *HNFI1A*, *GATA6*, and *LMNA*[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(1): 35-45.

[14] RAGHURAM N, MARWAHA A, GREER M C, et al. Congenital hypothyroidism, cardiac defects, and pancreatic agenesis in an infant with *GATA6* mutation[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(6): 1496-1499.

[15] PASQUEL F J, UMPIERREZ G E. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(11): 3124-3131.

[16] ROSENBLOOM A L. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(2): 180-184.

[17] ZEITLER P, HAQQ A, ROSENBLOOM A, et al. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(1): 9-14, 14.e1-2.

[18] KITABCHI A E, UMPIERREZ G E, MILES J M, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1335-1343.

[19] WACHTEL T J, SILLIMAN R A, LAMBERTON P. Prognostic factors in the diabetic hyperosmolar state [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1987, 35(8): 737-741.

[20] VILLAMAYOR L, RODRÍGUEZ-SEGUEL E, ARAUJO R, et al. *GATA6* controls insulin biosynthesis and secretion in adult β -cells[J]. *Diabetes*, 2018, 67(3): 448-460.

[21] CHIA C Y, MADRIGAL P, DENIL S, et al. *GATA6* cooperates with *EOMES/SMAD2/3* to deploy the gene regulatory network governing human definitive endoderm and pancreas formation[J]. *Stem Cell Reports*, 2019, 12(1): 57-70.

[本文编辑 沈 敏 刘丽娜]

· 学术动态 ·

冯新华研究员团队揭示SFPQ凝聚体阻断转化生长因子- β 抑制肿瘤发生的机制

2023年12月15日,浙江大学生命科学研究院冯新华研究员团队在《发育细胞》(*Developmental Cell*)发表了题为“Smad4 sequestered in SFPQ condensates prevents TGF- β tumor-suppressive signaling”的研究论文(DOI:10.1016/j.devcel.2023.11.020),报道RNA结合蛋白SFPQ直接结合Smad4,通过相分离抑制Smad4的转录活性从而阻断转化生长因子- β (TGF- β)信号的抑瘤功能。

细胞内大分子可以通过相分离形成无膜结构的凝聚体,在细胞信号传导、物质运输、免疫应答等方面扮演重要角色。相分离不仅可以浓缩聚集细胞内的特定大分子从而加速生物化学反应,还可以在时间和空间上隔断不同的成分从而负调控反应进程。研究团队先前工作发现SFPQ能形成RNA结合依赖的相分离。该研究显示,SFPQ对TGF- β 信号的调控并不依赖于其RNA结合能力,而是通过类朊病毒结构域(PrLD)形成液-液相分离,并通过新型的Smad结合结构域,在细胞核内将Smad4选择性地滞留在凝聚体内,导致Smad复合物的解离,破坏了Smad4的转录活性。临床数据分析显示,SFPQ的高表达与多种人类癌症(如早期原发性肝癌)的发生密切相关。不同的肝癌模型证实了SFPQ能够促进肿瘤形成,其促癌作用依赖于相分离活性。因此,该研究揭示了相分离在细胞信号转导的时空调控作用,提出了肿瘤细胞拮抗TGF- β 生长阻滞作用的新机制,为癌症的早期诊断和靶向治疗提供新的思路。

浙江大学生命科学研究院肖睦副教授、王飞博士研究生为论文第一作者。研究工作获得国家自然科学基金、区域创新发展联合基金、国家重点研究计划、浙江省自然科学基金和中央高校基本科研经费资助。