

# 先天性晶状体脱位致病基因研究进展

夏文佼, 巩雪, 肖伟

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(No. 30973276)  
**作者单位:**(110004)中国辽宁省沈阳市,中国医科大学附属盛京医院眼科  
**作者简介:**夏文佼,女,在读硕士研究生,研究方向:白内障。  
**通讯作者:**肖伟,毕业于中国医科大学,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:遗传性白内障基因突变筛查、儿童白内障手术治疗. xiaow@sj-hospital. Org  
**收稿日期:**2015-12-03 **修回日期:**2016-03-15

## Research progress on molecular genetics of congenital ectopic lentis

Wen-Jiao Xia, Xue Gong, Wei Xiao

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No. 30973276)  
Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China  
**Correspondence to:** Wei Xiao. Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. xiaow@sj-hospital. Org  
**Received:**2015-12-03 **Accepted:**2016-03-15

### Abstract

• Congenital ectopic lentis is defined as a kind of connective tissue disease with obvious genetic predisposition that lens dislocates caused by imbalance of the traction of lens as a result of zonular fiber defect or dysplasia. We get further understanding of the molecular etiology and nosogenesis of congenital ectopic lentis under guidance of scientific research in recent years. Main suspicious disease-causing genes will be reviewed in this paper to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

• **KEYWORDS:** congenital ectopic lentis; gene; mutation

**Citation:** Xia WJ, Gong X, Xiao W. Research progress on molecular genetics of congenital ectopic lentis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(4):651-653

### 摘要

先天性晶状体脱位是由于先天发育异常导致晶状体悬韧带部分或全部缺损离断,引起对晶状体的悬挂力量不平衡或丧失,从而导致晶状体离开正常生理位置的一种结缔组织疾病,具有明显的遗传倾向。近年来对于分子病因学的探究使得我们进一步了解了先天性晶状体脱位的发病机制,本文对于与先天性晶状体脱位相关的突变基因进行归纳总结,为指导临床诊断与治疗提供一定参考依据。

**关键词:**先天性晶状体脱位;基因;突变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.4.15

**引用:**夏文佼,巩雪,肖伟.先天性晶状体脱位致病基因研究进展. *国际眼科杂志* 2016;16(4):651-653

### 0 引言

先天性晶状体脱位主要与基因突变有关,以常染色体显性遗传为主,少数表现为常染色体隐性遗传。既可作为孤立的眼部异常单独发生也可作为某些综合征的眼部异常表现之一出现。由于先天性晶状体脱位常继发严重屈光不正、视网膜脱离、青光眼及葡萄膜炎,造成进行性眼部损害,所以其早期诊断与治疗尤为重要。下面我们将对与遗传性先天性晶状体脱位可能相关的基因进行阐述。

### 1 原纤蛋白基因

晶状体悬韧带在赤道部环形连接晶状体边缘及睫状体,是维持晶状体位置正常的重要结构。其中原纤蛋白为构成晶状体悬韧带的主要蛋白之一,由原纤蛋白-1(fibrillin-1, FBN1)基因、原纤蛋白-2(fibrillin-2, FBN2)基因、原纤蛋白-3(fibrillin-3, FBN3)基因编码。

**1.1 FBN1 基因** FBN1 基因(MIM:134797)定位于15q21.1。该基因主要负责编码糖蛋白原纤维蛋白-1(fibrillin-1, Fib-1),是构成细胞外微纤维的主要蛋白之一;1986年由 Sakai 等<sup>[1]</sup>首先分离并将其命名原纤维蛋白-1,晶状体悬韧带主要由其构成。1991年, Dietz 等<sup>[2]</sup>在马凡综合征(Marfan syndrome, MFS)患者的 FBN1 基因中发现了两种突变:R239P 和 C1409S,并提出 FBN1 基因突变是 MFS 的致病原因。先天性晶状体脱位作为 MFS 主要表现之一,与 FBN1 基因突变有着密不可分的关系,研究显示 FBN1 基因突变主要存在于 MFS 患者及先天性单纯性晶状体脱位患者中。先天性单纯性晶状体脱位发病率为 6/100000<sup>[3]</sup>,在临床表现上和基因学上均与 MFS 有重叠性。

马凡综合征是一种常染色体显性遗传病,发病率为 1/10000,男性多于女性,以眼部、骨骼及心血管先天发育异常为主要特征<sup>[4]</sup>。眼部异常表现为先天性晶状体脱位进行性加重,晶状体向颞侧及上方移位为主,常造成难以矫正的屈光不正或合并弱视,部分患者伴虹膜角膜角异常、脉络膜及黄斑缺损,因此可继发青光眼或视网膜脱离等严重并发症。骨骼异常表现为头长脸长、四肢骨骼细长。心血管异常表现为心脏卵圆孔未闭、动脉瘤或主动脉狭窄等。1996年, Ghent 疾病分类学把 FBN1 突变作为 MFS 诊断的主要指标, MFS 表现型和基因型均有异质性而且其临床表现差异很大,婴儿型 MFS 在出生后不久就因为心血管系统的疾病去世,非典型 MFS 表现为晶状体脱位及轻微骨骼异常,无典型心血管异常,虽无法完全满足临床诊断标准,但非典型 MFS 家系与典型 MFS 家系可存在相同的基因突变位点;经过进一步学术研究发现随着

时间进展非典型 MFS 也可逐渐出现典型心血管异常改变<sup>[5]</sup>。2010 年用于诊断 MFS 的 Ghent 标准得到更新,称该种情况为原纤维蛋白病(Fibrillinopathy)<sup>[6]</sup>。

目前 FBN1 基因突变是导致 MFS 的重要原因已经得到科学界的广泛认可。FBN1 基因具有较高的突变率,几乎 90% MFS 是由 FBN1 基因突变引起的<sup>[4]</sup>,目前已发现的 FBN1 突变超过 1 000 种,大多数为错义突变且为某一 MFS 家系所特有,只有 10% 突变可见于不同家系中<sup>[1]</sup>。突变的位置分布在整个 FBN1 基因中,而没有极明显的热点位置。

FBN1 基因错义突变经碱基替换后,多肽链的氨基酸种类和序列发生改变,丧失原有功能,产生异常蛋白。无义突变导致信使 RNA(mRNA)的表达终止,产生截短肽严重干扰原纤维蛋白聚合及微纤维聚集,阻止原纤维蛋白-1 前体转化为原纤维蛋白-1,反而产生异常 FBN1 蛋白,突变等位基因的产物干扰野生型等位基因的功能,产生显性负效应<sup>[7]</sup>。上述突变产生的异常蛋白对蛋白水解酶敏感性增加,细胞外基质微纤维结构裂解,弹性纤维的稳定性下降,结缔组织产生异常改变<sup>[8]</sup>。通过免疫定位技术检测 FBN1 基因突变患者的晶状体悬韧带及囊膜,发现其纤维蛋白数量与分布不同程度减少并出现断裂和片段化,尤其是悬韧带连接位点,从而进一步明确了 FBN1 基因突变与晶状体悬韧带先天性发育不良及先天性晶状体脱位等疾病的关系。

**1.2 FBN2 基因** FBN2 基因(MIM:121050)定位于 15q23-q31,编码原纤维蛋白-2。FBN2 与 FBN1 结构域的数目和排列一致但组织分布不同,且表达早于 FBN1。FBN2 主要分布于弹性组织,在早期形态发育中促进弹性纤维的形成。研究表明 FBN2 基因突变是导致先天性挛缩性蜘蛛指(趾)征(congenital contractural arachnodactyly, CCA)的最重要原因,CCA 是一种常染色体显性遗传病,具有 MFS 样体征,即也可表现为先天性晶状体脱位、蜘蛛指(趾)、中度关节挛缩和肌肉痉挛等。

**1.3 FBN3 基因** 除 FBN1 和 FBN2 以外,原纤维蛋白家族还有 1 个类似基因,即 FBN3 基因(MIM:608529)。FBN3 基因位于 19p13,在整体结构上与 FBN1 和 FBN2 有 60% 以上的同源序列。研究结果显示,FBN3 基因突变(c.8121 G>C, p. Cys 2663 Ser)<sup>[9]</sup>是 Weill-Marchesani 综合征(Weill-Marchesani syndrome, WMS)的致病候选基因,同样可造成先天性晶状体脱位。

## 2 TGFBR 基因

转化生长因子-β(transforming growth factor-Beta, TGFβ)是分泌多肽的一种,在细胞外基质的形成及内环境稳定的维持中扮演了重要角色。TGFβ1 和 TGFβ2 在相应配体作用下磷酸化并激活跨膜受体:转化生长因子-β I 型受体(transforming growth factor Beta receptor type I, TGFBR1)和转化生长因子-β II 型受体(transforming growth factor Beta receptor type II, TGFBR2),活化的受体与下游信号分子相互作用传递信号,参与形成结缔组织和血管平滑肌。当 TGFBR1 和 TGFBR2 基因突变后,影响了 TGF-β I 型和 II 型受体的功能,信号转导障碍造成细胞外基质发育异常。研究表明 MFS 的发生与 TGFBR1、TGFBR2 基因突变所致的 TGF-β 信号传导故障有明确关联<sup>[10]</sup>。

TGFBR1 基因(MIM:190181)位于 9q22, TGFBR2 基因(MIM:190182)位于 3p24.1。1993 年,Boileau 等<sup>[11]</sup>首

先报道了一个与 FBN1 基因连锁无关却有 MFS 表现的法国家系,初步认为与染色体 3p24.2-p25 异常有关,这个综合征被称为马凡综合征 2 型(Marfan syndrome-2, MFS2)。2004 年,Mizuguchi 等<sup>[12]</sup>发现了一位无 FBN1 基因突变的 MFS 患者在其染色体 3p24.1 有一个新的染色体重排,基因座的位置与之前 MFS2 基因座的位置一致。通过荧光原位杂交分析显示染色体 3p24.1 的断裂点打断了 TGFBR2 基因。他们通过重新鉴定之前报道的法国 MFS 患者,发现在其 TGFBR2 基因第 6 个外显子末端发生了核苷酸置换,出现了异常剪接,导致第 525 位核苷酸产生了一个提前终止密码子,证实 MFS2 实际上是 TGFBR2 基因。目前已发表与 MFS 相关的 TGFBR1 基因突变有 2 个、TGFBR2 相关基因突变有 7 个,TGFBR1 和 TGFBR2 基因的突变均发生在激酶结构域的保守氨基酸(丝氨酸/苏氨酸)序列中。

## 3 ADAMTS 基因家族

近年来随着对晶状体脱位相关基因的研究及探索,ADAMTS 基因的作用越来越受到人们的关注,该基因编码的含 I 型血小板结合蛋白基序(TSP)的解聚蛋白样金属蛋白酶 ADAMTS(a disintegrin-like and metal-loprotease with thrombospondin type1 motif),是一类 Zn<sup>2+</sup> 依赖的分泌型金属蛋白酶,参与组织结构的连接和细胞外基质的降解等<sup>[13]</sup>。ADAMTS 家族中由于突变导致眼部异常的活跃基因主要有 ADAMTS10、ADAMTSL4、ADAMTS17、ADAMTS18,其中 ADAMTS18 基因突变后导致的眼部相关症状有小角膜、脉络膜视网膜萎缩、高度近视、内眦距过宽等<sup>[14]</sup>。

**3.1 ADAMTS10 基因** ADAMTS10 基因(MIM:608990)位于染色体 19p13.2-3,该基因突变与 Weill-Marchesani 综合征密切相关<sup>[15]</sup>。Weill-Marchesani 综合征又名球形晶状体短指畸形综合征或短指-晶状体脱位综合征<sup>[16]</sup>,是一种由于基质糖蛋白合成异常所致的罕见遗传性结缔组织病,眼部主要表现为球形晶状体、进行性高度近视、晶状体半脱位及继发性闭角型青光眼。高达 67% 患者均伴有晶状体脱位,脱位方向以向下为主,少数向上方脱位,极少数脱入前房甚至完全脱入玻璃体腔。本病可分为常染色体隐性遗传及显性遗传。其中隐性遗传占 45%,为 ADAMTS10 基因突变所致,显性遗传占 39%,为 FBN1 基因突变导致,余为散发病例。上述遗传方式虽然不同,但临床表现一致,即遗传异质性和临床同一性。

**3.2 ADAMTSL4 基因** ADAMTSL4 基因(MIM \* 610113)位于 1q21.2,编码分泌性蛋白广泛分布于眼部,绑定基质糖蛋白微纤维蛋白-1 并促进其沉积于晶状体悬韧带,缺乏此蛋白导致悬韧带发育异常,可引起晶状体脱位等眼部异常表现。2009 年 Ahram 及同事证实 ADAMTSL4 基因突变(p. Y595X; c. 1785T-->G)与常染色体隐性遗传的晶状体脱位<sup>[17]</sup>、瞳孔异位<sup>[18]</sup>及眼前节发育障碍有关。

**3.3 ADAMTS17 基因** ADAMTS17 基因(MIM \* 607511)位于 15q26.3,突变可引起 WMS 样表现<sup>[19]</sup>,2009 年 Morales 等<sup>[15]</sup>研究并报道了一个晶状体脱位伴矮身家系的 ADAMTS17 同源突变,突变位点位于 15q24(c. 1721+1G>A),该家系不满足 WMS 的所有诊断标准,作者将其命名为“类马切萨尼综合征”,仅 2012 年出现过一篇对于该种情况及突变基因的相关报道<sup>[20]</sup>。

#### 4 CBS 基因

胱硫醚合成酶基因 (cystathionine  $\beta$ -synthase gene, CBS gene) (MIM \* 613381) 位于 21q22, 研究显示该基因突变导致含硫氨基酸 (包括蛋氨酸和胱氨酸) 降解代谢障碍, 引起同型胱氨酸尿症, 也称假性马凡综合征, 该病为常染色体隐性遗传病, 发病率约 1/900000<sup>[21]</sup>。1959 年由 Harris 等<sup>[22]</sup>首次报道, 临床表现包括智力障碍、先天性晶状体脱位、骨骼畸形及血栓性疾病等。该病患者因参与晶状体悬韧带构成的蛋白表达异常, 超微结构改变从而导致晶状体脱位。

#### 5 LTBP2 基因

潜在转化生长因子  $\beta$  结合蛋白 2 (latent transforming growth factor beta binding protein 2, LTBP2) 基因 (MIM \* 602091) 位于 14q24. 3, 结构类似 FBN1 基因, 调节细胞生长分化, 促进细胞外基质蛋白 (如胶原蛋白、弹性蛋白及肌腱蛋白) 形成。与其他蛋白不同的是, LTBP2 不与潜在转化生长因子结合, 其 C 末端与 FBN1 的 N 末端紧密结合, 通过免疫荧光技术检测, 该基因突变后与 FBN1 基因突变所致的细胞外基质微纤维成分发生相似改变, 也有文献报道该基因纯合突变 (c. 3529G>A) 可导致 Marchesani 综合征<sup>[23]</sup>。

#### 6 COL18A1 基因和 VSX2 基因及 PAX6 基因

COL18A1 (collagen, type XVIII, alpha 1) 基因 (MIM \* 120328) 位于 21q22. 3, 其编码的蛋白产物参与构成视网膜神经纤维层内界膜及晶状体囊基底膜, 该基因突变 (c. 3825\_3838del; p. Ser1276Alafs \* 9) 可导致 Knobloch 综合征, 是唯一一种伴晶状体脱位的先天性玻璃体视网膜病变<sup>[24]</sup>, 以高度近视、玻璃体视网膜病变、晶状体脱位及枕骨缺损为主要症状。VSX2 (视觉系统同源框蛋白 2) 基因 (MIM \* 142993) 定位于 14q24. 3, 其同源突变后 (c. 773delA; p. Lys258SerfsX44) 也可产生类似 Knobloch 综合征的表现<sup>[25]</sup>。除此之外, 位于 11p13 的 PAX6 (Homo sapiens paired box 6) 基因 (MIM \* 607108) 无义突变 (c. 307C>T) 导致体内产生截短蛋白, 产生先天性无虹膜畸形伴白内障、晶状体脱位、无晶状体等异常<sup>[26]</sup>, 但较为少见。

#### 7 总结

伴随着基因组学的发展, PCR 技术, 连锁分析, 基因敲除等技术的熟练应用, 近年来对于先天性晶状体脱位的发病机制探究得更为深入, 对其进行科学基因筛查不仅对患者意义重大, 更可丰富人类疾病的致病基因库, 为该疾病的分子诊断、产前预测及基因治疗提供科学理论依据及临床指导。

#### 参考文献

- Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350 - kDa glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *Cell Biol* 1986; 103(6):2499-2509
- Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352(6333):337-339
- 睢瑞芳, 魏洪斌, 赵家良, 等. 原纤维蛋白 1 基因新突变导致单纯性晶状体异位. *中华眼科杂志* 2004; 40(12):157-160
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Med Genet* 2010; 47(7):476-485
- Zadeh N, Bernstein JA, Niemi AK, et al. Ectopia lentis as the presenting and primary feature in Marfan syndrome. *Am Med Genet A* 2011; 155(11):2661-2668

- Chandra A, Patel D, Aragon - Martin JA, et al. The revised ghent nosology; reclassifying isolated ectopia lentis. *Clin Genet* 2015; 87(3): 284-287
- 张莹, 刘敬, 庞红蕾, 等. 马凡综合征一家系的临床研究及致病基因连锁分析. *眼科新进展* 2012; 4(32):314-317
- Faiver L, Collod - Beroud G, Loeys BL, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am Hum Genet* 2007; 81(3):454-466
- Uyeda T, Takahashi T, Eto S, et al. Three novel mutations of the fibrillin-1 gene and ten single nucleotide polymorphisms of the fibrillin-3 gene in Marfan syndrome patients. *Hum Genet* 2004; 49(8):404-407
- Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T, et al. Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20(3):194-200
- Boileau C, Jondeau G, Babron MC, et al. Autosomal dominant Marfan-like connective tissue disorder with aortic dilation and skeletal anomalies not linked to the fibrillin genes. *Am J Hum Genet* 1993; 53(1):46-54
- Mizuguchi T, Collod - Beroud G, Akiyama T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; 36(8): 855-860
- Le Goff C, Cormier - Daire V. The ADAMTS (L) family and human genetic disorders. *Hum Mol Genet* 2011; 20(2):163-167
- Aldahmesh MA, Alshammari M, Khan AO, et al. The syndrome of microcornea, myopic chorioretinal atrophy, and telecanthus (MMCAT) is caused by mutations in ADAMTS18. *Hum Mutat* 2013; 34(9):1195-1199
- Morales J, Al - Sharif L, Khalil DS, et al. Homozygous mutations in ADAMTS10 and ADAMTS17 cause lenticular myopia, ectopia lentis, glaucoma, spherophakia, and short stature. *Am J Hum Genet* 2009; 85(5):558-568
- 王雪涛, 伍严安. 29 例汉族马凡综合征患者的 FBN1 基因突变分析. *分子诊断与治疗杂志* 2012; 4(4):240-244
- Neuhann TM, Artelt J, Neuhann TF, et al. A homozygous microdeletion within ADAMTS14 in patients with isolated ectopia lentis: evidence of a founder mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(2): 695-700
- Sharif Y, Tjon - Fo - Sang MJ, Cruysberg JR, et al. Ectopia lentis et pupillae in four generations caused by novel mutations in the ADAMTS14 gene. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(5):583-587
- Khan AO, Aldahmesh MA, Al - Ghadeer H, et al. Familial spherophakia with short stature caused by a novel homozygous ADAMTS17 mutation. *Ophthalmic Genet* 2012; 33(4):235-239
- Gabriel LAR, Wang LW, Bader H. ADAMTS14, a secreted glycoprotein widely distributed in the eye, binds fibrillin-1 microfibrils and accelerates microfibril biogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(1):461-469
- Aragon - Martin JA, Ahnood D, Charteris DG, et al. Role of ADAMTS14 mutations in FBN1 mutation-negative ectopia lentis patients. *Hum Mutat* 2010; 31(8):E1622-1631
- Harris H, Penrose LS, Thomas DHH. Cystathioninuria. *Human Genetics* 1959; 23(4):442-453
- Haji - Seyed - Javadi R, Jelodari - Mamaghani S, Paylakhi SH, et al. LTBP2 mutations cause Weill - Marchesani and Weill - Marchesani - like syndrome and affect disruptions in the extracellular matrix. *Hum Mutat* 2012; 33(8):1182-1187
- Edwards AO. Clinical features of the congenital vitreoretinopathies. *Eye (Lond)* 2008; 22(10):1233-1242
- Khan AO, Aldahmesh MA, Noor J, et al. Lens subluxation and retinal dysfunction in a girl with homozygous VSX2 mutation. *Ophthalmic Genet* 2015; 36(1):8-13
- Jin C, Wang Q, Li J, et al. A recurrent PAX6 mutation is associated with aniridia and congenital progressive cataract in a Chinese family. *Mol Vis* 2012; 18:465-470