

·颌面美容整复专题综述·

FGF3 基因多态性与非综合征型唇腭裂的研究进展

赵志强 多力昆·吾甫尔

【摘要】 目前最常见的人类出生缺陷性疾病是非综合征型唇腭裂。尽管许多研究已经表明 NSCL/P 的致病因素,其中基因是研究最多的致病因素,但仍然难以解释其中发病的具体致病机制。目前研究发现,成纤维细胞生长因子 3 与非综合征型唇腭裂发病率有重要关系。现就成纤维细胞生长因子 3 基因多态性与非综合征型唇腭裂的相关性展开综述。

【关键词】 非综合征型唇腭裂;成纤维细胞生长因子 3;基因多态性

唇腭裂是普遍存在的先天性出生缺陷疾病,其中唇腭裂发生率较高,非综合征型唇腭裂(non-syndromic cleft lip with or without cleft palate, NSCL/P)占唇腭裂 70%,根据临床表现不同可将 NSCL/P 分为两大类,一类是唇裂伴或不伴腭裂;另一类是腭裂(F Carinci, 2007 年)。唇腭裂不仅造成患者面部畸形,还给家庭和社会都带来非常严重的负担^[1],同时 NSCL/P 患者的医疗费及与健康有关的生活费(包括护理人员所需的成本、牙科保健、言语治疗训练和特殊教育等),大约是正常同龄人的 10 倍^[2]。NSCL/P 发病因素和机制尚不清楚,还需未来进一步研究^[3-5]。近年的研究表明,NSCL/P 的发病与许多易感基因的单核苷酸多态位点(single nucleotide polymorphisms, SNPs)有关,例如 MTHFRc(1298 A>C)^[6]、MMP3 和 TIMP2^[7]、BMP2 和 BMP4^[8]。研究发现,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)家族中的 FGF3 基因与非综合征型唇腭裂的发生有重要关系。

1 FGF3 基因致病机制

人类 FGF 家族中,至少包含 22 个成员,它们在青少年和成年人体内起着重要的生理调节作用。其中 FGF3 是 FGF 家族中的一员,属于生长肝素结合因子,位于人类基因组的 11q13.3,分子质量在 29~31 kDa 之间,FGF3 的蛋白质序列由 239 个氨基酸组成,属于常染色体隐性遗传。该基因与耳聋、先天性内耳发育不足、小耳症和颌面部畸形有关,同时在促进细胞分化、创面愈合中起重要作用。研究表明,FGF3 在面部及肢体发育中,通过协调胚胎各个生长因子来调节身体的正常生长发育^[9]。通过研究小鼠的牙齿发育发现,FGF3 基因于蕾状期在上皮萌芽尖端和底层浓缩牙间质中起作用;于帽状期和钟状期,在牙乳头间充质细胞中都有表达;在釉结节中,是潜在的牙齿发育中心;在钟状期,是不同于成牙的本质细胞,可促进牙齿的进一步发育。FGF3 基因与牙齿的大小、数量、位置及牙齿的牙尖有相关性;牙齿的发育依靠面部各

个突起的分化,可以认为 FGF3 基因通过调节面部突起的生长来影响牙齿的形态及结构^[10]。Anderson 等^[11]研究表明,FGF3 是胚胎中的中胚层和神经嵴发育的重要协调因子,中胚层位于表面外胚层和神经管之间,形成沿胚胎头尾走向的细胞带,之后分为 2 条细胞索,列于神经管背外侧,转变为间充质细胞,即发生所谓的上皮间充质转化,这种上皮间充质之间的相互作用是胚胎发育的关键因素。动物实验(R Ritva, 2004 年)已证明,敲除 FGF3 基因的小鼠可造成面部突起不能正常融合,从而造成面部发育异常。由于颜面部的发育需要多种生长因子和调控因子的影响,因此,更需要细胞之间的增殖、分化、迁移及细胞凋亡之间的精确协调,如果其中一个步骤发生异常及变异,都有可能造成面部畸形的发生。这些研究表明,FGF3 基因多态性与 NSCL/P 发病存在密切联系。

2 FGF3 基因与非综合征型唇腭裂的关系

国内外学者对 FGF3 基因与 NSCL/P 的发病关系进行了大量研究。Charles 等^[10]发现,FGF3 基因与小鼠和人类的过小牙发生有关,如果减少 FGF3 基因的量,牙齿的牙尖、轴脊结构及形态会变的特别小,甚至缺失,特别是第 1 磨牙和第 2 磨牙^[12];通常牙齿的发育依靠上颌突、下颌突、中鼻突、侧鼻突及各突起相互的分化,如果牙齿发育不足,可能是面部各种突起的发育不足造成,这说明 FGF3 基因与唇腭裂的发生可能有相关性。贾聪聪等^[13]在斑马鱼实验中发现,胚胎发育过程中 FGF3 基因在胚胎发育早期起重要调节作用,其表达可能与颌、面部的发育有关,如果 FGF3 基因发生突变,编码的氨基酸序列将会改变,同时氨基酸组成的蛋白质功能将会发生障碍,有可能会造成面部畸形缺陷的发生。2004 年, R Rice 等在动物实验中发现,敲除 FGF3 基因的小鼠可造成颌颌面部的结构或者形态发生异常,造成唇腭裂及面裂的发生,表明 FGF3 基因与唇腭裂的发生存在潜在的关系,这有待于在以后的研究中得到证实。Charles 等^[10]研究表明,FGF3 基因多态性在促进胚胎细胞形成正常面部及牙齿形态结构方面起重要作用,说明 FGF3 与面部生长发育存在相关性。Zhang 等^[14]研究发现,FGF3 基因与胚胎鳃弓的发育有关,特别是第 1、2 鳃弓与面部的发育存在重要关系,如果 FGF3 基因片段中发生突变或者缺失,将会影响鳃弓衍生物的正常生长和发育,导致面突

DOI:10.3969/j.issn.1673-7040.2017.12.015

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2016D01C098)

作者单位:1.新疆医科大学研究生学院,乌鲁木齐 830054;

2.新疆维吾尔自治区人民医院 口腔颌面外科,乌鲁木齐 830001

通信作者:多力昆·吾甫尔,Email:dolkun410@aliyun.com

不能如期联合而有形成面部畸形的风险。2007 年, BM Riley 等选取 12 个与人类生长发育相关的基因(FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGF2、FGF3、FGF4、FGF7、FGF8、FGF9、FGF10、FGF18、NUDT6)来研究基因与 NSCL/P 的关联性,通过分析蛋白质的结构来预测氨基酸突变造成的功能改变。结果表明, FGF3 基因的 YS4631909 位点与 NSCL/P 的发生存在相关性($P=0.04$), FGF3 基因 YS4631909 和 YS4980700 位点相互作用显著增加发生 NSCL/P 的危险性($P=0.09$)。FGF3 基因与 NSCL/P 存在相关性。同时研究发现, FGF 基因的信号通路对 NSCL/P 的发生贡献率为 3%~5%。2008 年, R Menezes 等在美国人群中收集 484 例 NSCL/P 和 482 例正常人, 研究 FGF3 基因与唇腭裂的关系, 结果表明, FGF3 基因多态性与 NSCL/P 存在相关性($OR=1.83$; 95%CI:1.21~2.77)。Küchler 等^[16]在美国人群中收集 497 例 NSCL/P 患者作为病例组, 823 例正常人作为对照组, 研究唇腭裂发病与多个候选基因之间的相关性, 在唇腭裂和面裂发生与 FGF3 基因关系表明, FGF3 基因与 NSCL/P 发生有相关性($P=0.002$)。孙衍波等^[16]在宁夏人群中收集 186 例 NSCL/P, 200 例正常新生儿为对照组, 采用基于家庭的传递不平衡检验, 研究 FGF3 基因多态性与 NSCL/P 发生的相关性, 结果表明在非综合征型唇裂或伴唇裂组中, FGF3 基因 YS4980700 和 YS4631909 位点与 NSCL/P 的发生存在一定程度的相关性($P<0.05$)。Wang 等^[16]收集 NSCL/P 亚洲人群 221 例(包括台湾地区男性 95 例, 女性 51 例; 韩国男性 22 例, 女性 18 例; 新加坡男性 24 例, 女性 11 例)和 76 例美国马兰州人(男性 44 例, 女性 32 例), 通过分析基因多态性与唇腭裂发生相关性表明, FGF3 与唇腭裂发生无相关性, 与前面研究结果相反。

综上所述, 学者们在 3 个方面对 FGF3 基因多态性与 NSCL/P 发生进行了研究, 分别是: (1) FGF3 基因动物实验与唇腭裂的关系; (2) FGF3 基因检测与唇腭裂的关系; (3) FGF3 基因与临床相关性的研究。研究结果不完全一致, 可能与下面因素有关: (1) 与人群遗传异质性的存在有关。NSCL/P 在不同种族和地域的人群中易感基因可能不同, 即使在同一基因中, 突变的位点也可能不同。FGF3 基因 SNP 多态性不是这个研究人群 NSCL/P 发生的易感因素, 却是另一人群的易感因素; (2) 采用不同的检测标准及研究方法, 也可能造成研究结果不一致。

3 展望

唇腭裂发病机制极其复杂, 是基因与基因、基因与环境因素相互作用的结果。目前发现的研究中, 只是从基因角度研究了 FGF3 与唇腭裂的关系, 还没有将环境因素及多种基因协同作用纳入研究, 因此, 这将是未来研究的方向。

参考文献:

[1] Kapp-Simon KA, Wallace E, Collett BR, et al. Language, learning, and memory in children with and without single-suture craniosynostosis[J]. J Neurosurg Pediatr, 2016,17(5):578-588.

- [2] Wehby GL, Cassell CH. The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs[J]. Oral Dis, 2010,16(1):3-10.
- [3] Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, et al. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences[J]. Nat Rev Genet, 2011,12(3):167-178.
- [4] Marazita ML. The evolution of human genetic studies of cleft lip and cleft palate[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2012,13(13):263.
- [5] Beaty TH, Taub MA, Scott AF, et al. Confirming genes influencing risk to cleft lip with/without cleft palate in a case-parent trio study[J]. Hum Genet, 2013,132(7):771-781.
- [6] Wang H, Zhang T, Wu T, et al. The FGF & FGFR gene family and risk of cleft lip with/without cleft palate[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2013,50(1):96-103.
- [7] Jahanbin A, Hasanzadeh N, Abdolhosseinpour F, et al. Analysis of MTHFR Gene C.677C > T and C.1298A > C Polymorphisms in Iranian patients with non-syndromic cleft lip and palate[J]. Iran J Public Health, 2014,43(6):821-827.
- [8] Letra A, Zhao M, Silva RM, et al. Functional significance of MMP3 and TIMP2 polymorphisms in cleft lip/palate[J]. J Dent Res, 2014, 93(7):651-656.
- [9] Moosa S, Wollnik B. Altered FGF signalling in congenital craniofacial and skeletal disorders[J]. Semin Cell Dev Biol, 2015,53:115-125.
- [10] Charles C, Lazzari V, Tafforeau P, et al. Modulation of Fgf3 dosage in mouse and men mirrors evolution of mammalian dentition[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009,106(52):22364-22368.
- [11] Anderson MJ, Schimmang T, Lewandoski M. An FGF3-BMP signaling axis regulates caudal neural tube closure, neural crest specification and anterior-posterior axis extension[J]. Plos Genet, 2016,12(5):e1006018.
- [12] Wang XP, Suomalainen M, Felszeghy S, et al. An integrated gene regulatory network controls stem cell proliferation in teeth[J]. Plos Biology, 2012,5(6):e159.
- [13] 贾聪聪, 张小晶, 黄陈平, 等. 斑马鱼胚胎发育过程中 FGF3 基因的表达[J]. 中国细胞生物学学报, 2012,34(4):355-360.
- [14] Zhang YB, Hu J, Zhang J, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for craniofacial microsomia[J]. Nat Commun, 2016,7:10605.
- [15] Küchler EC, Sabóia TM, Vieira TC, Lips A, et al. Studies of genes involved in craniofacial development and tumorigenesis: FGF3 contributes to isolated oral clefts and may interact with PAX9[J]. Acta Odontol Scand, 2014,72(8):1070-1078.
- [16] 孙衍波, 郭胜胜, 黄永清等. 成纤维细胞生长因子 3 基因多态性与非综合征型唇腭裂的相关性研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2010,28(6):587-590.

(收稿日期: 2017-07-03)

本文引用格式: 赵志强, 多力昆·吾甫尔. FGF3 基因多态性与非综合征型唇腭裂的研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2017,28(12):753-754. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2017.12.015.