

唯支持细胞综合征的单基因病因研究进展

刘万涛 赵善超

南方医科大学南方医院泌尿外科, 中国·广东 广州 510515

【摘要】目的: 唯支持细胞综合征(SCOS)是非梗阻性无精子症最严重的病理类型之一, SCOS的发病机制目前为止还不清楚, 治疗上也因缺乏有效的治疗靶点而进展缓慢, 本研究通过对已有文献报道的SCOS相关文献进行回顾, 对SCOS相关单基因病因做一综述。方法: 本研究通过检索数据库文献, 建立SCOS单基因相关的高置信度基因列表, 并通过蛋白互作网络分析、KEGG富集分析等对SCOS相关基因进行系统介绍。结果: 本研究通过回溯文献, 共发现16个基因在SCOS单基因研究中被报道, 我们利用这16个基因建立蛋白相互作用网络发现部分基因调控蛋白(9/16; 52.25%)在功能上是存在相互作用, 已经明确与SCOS相关的基因之间多数存在相互作用(3/4; 75%), 50%的SCOS相关基因与细胞周期异常有关。结论: 基于检索结果, 我们共发现已有文献报道的16个基因与SCOS发生发展相关, 其中, WT1、TEX14、FANCM、NR5A1这4个基因与SCOS显著相关。

【关键词】唯支持细胞综合征; 致病基因; 互作网络

前言

世界卫生组织(WHO)规定, 夫妇未采用任何避孕措施同居生活1年以上, 由于男方因素造成女方不孕者, 称为男性不育症。男性不育症是一种受多因素的影响的疾病, 全球大约7%的男性人口罹患男性不育症。精液质量和睾丸的组织表型不同, 导致男性不育的遗传格局是高度复杂的。本文主要对文献进行回顾总结, 将已经报道的SCOS相关基因进行讨论分析, 试图筛选出可信度较高致病基因集, 在一定程度上帮助解读临床上的测序结果以及为学者进一步研究SCOS致病因素提供思路。

从HPO数据库中, 检索词HP: 0011961(非梗阻性无精子症)下列出的所有39个基因, OMIM中检索“非梗阻性无精子症”, 列出了26个基因。其中共有8个基因与SCOS相关。同时检索Pubmed数据库, 共发现12个基因与SCOS相关。基于以上检索结果, 最终的人工评估将所有基因分为三类: 得到至少两项独立研究支持并且有体内/体外实验验证SCOS相关基因: WT1、TEX14、FANCM、NR5A1; 在一项研究报告中得到体外或体内实验数据支持SCOS相关基因: FFANCA、PLK4、NANOS2、WNK3。

WT1是一种DNA结合蛋白, 可作为转录激活物或抑制物。WT1最先发现是学者观察到WT1基因敲除雄性小鼠的生殖表型与人类特发性非梗阻性无精子症非常相似, 2013年高方等人在动物实验中证实了WT1可以直接影响精子发生, 2017年研究者利用200特发性非梗阻性无精子症患者和200名生育能力正常男性的WT1基因变异特点进一步证实了WT1突变直接影响精子发生。

TEX14是睾丸特异性表达基因, 在粗线期、双线期和精母细胞减数分裂期表达最强, Tex14定位于分化精原细胞的细胞间桥。2017年学者利用患者血液外基于显子组测序技术, 鉴定出TEX14的错义突变与SCOS相关。另外动物实验表明Tex14敲除雌性是正常的和可育的, 但成年雄性是不育的。

FANCM在睾丸和卵巢中低至中度表达, 随着生殖细胞的发育, FANCM的强度逐渐增强。Laura Kasak等人首先利用全外显子组测序技术发现了FANCM的缺失与SCOS有关。同时他们又

在2个患有SCOS的爱沙尼亚兄弟中鉴定出了FANCM剪接位点的突变。

NR5A1属于核受体家族, 主要调节许多与生殖、类固醇生成和性别分化相关的基因, NR5A1主要在青春期高表达。NR5A1是下丘脑-垂体-类固醇生成轴相关基因的关键转录调节因子, 主要与46, XY性发育障碍和46, XX原发性卵巢功能不全有关。2010年, Anu Bashamboo等人对315名患有特发性生精功能衰竭的男性进行了NR5A1测序, 确定了7名SCOS患者携带着NR5A1的错义突变。尽管已经发现许多基因与SCOS相关, 但是诱发SCOS的具体信号通路仍不清楚。

为了进一步探索已报到SCOS相关基因之间的关系, 本研究通过蛋白相互作用网络分析发现多数SCOS相关基因之间存在相互作用关系, 这也进一步说明SCOS的发生很可能不是某一个基因突变的结果, 而是某些基因或者某些信号通路共同作用的结果, 另外, 本研究通过富集分析发现这些基因主要参与的信号通路有减数分裂周期相关基因、有丝分裂周期相关、DNA复制相关以及细胞稳态相关的信号通路。

总之基于检索结果, 我们共发现已有文献报道的16个基因与SCOS发生发展相关, 其中, WT1、TEX14、FANCM、NR5A1这4个基因与SCOS显著相关。

参考文献

- [1]Toumaye, H., C. Krausz and R.D. Oates, Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017. 5(7): p. 544-553.
- [2]Kumar, R., Medical management of non-obstructive azoospermia. *Clinics*, 2013. 68(S1): p. 75-79.
- [3]Xiao Na Wang., Z.S.L.Y., The Wilms Tumor Gene, Wt1, Is Critical for Mouse Spermatogenesis via Regulation of Sertoli Cell Polarity and Is Associated with Non-Obstructive Azoospermia in Humans. *PLOS Genetics*, 2013.
- [4]Gao, F., et al., The Wilms tumor gene, Wt1, is required for Sox9 expression and maintenance of tubular architecture in the developing testis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006. 103(32): p. 11987-11992.

- [5] Xu, J., et al., A novel functional variant in Wilms' Tumor 1 (WT1) is associated with idiopathic non-obstructive azoospermia. *Molecular Reproduction and Development*, 2017. 84(3): p. 222-228.
- [6] Wang, P.J., et al., An abundance of X-linked genes expressed in spermatogonia. *Nature genetics*, 2001. 27(4): p. 422-426.
- [7] Fakhro, K.A., et al., Point-of-care whole-exome sequencing of idiopathic male infertility. *Genetics in Medicine*, 2018. 20(11): p. 1365-1373.
- [8] Kasak, L., et al., Bi-allelic Recessive Loss-of-Function Variants in FANCM Cause Non-obstructive Azoospermia. *Am J Hum Genet*, 2018. 103(2): p. 200-212.
- [9] Kojima, Y., et al., Role of transcription factors Ad4bp/SF-1 and DAX-1 in steroidogenesis and spermatogenesis in human testicular development and idiopathic azoospermia. *Int J Urol*, 2006. 13(6): p. 785-93.

作者简介:

刘万涛,男,硕士研究生。

通讯作者: 赵善超,男,博士,主任医师,研究方向: 男科与生殖。