

精神分裂症的几个差异表达基因的研究进展

刘美婷^{1,2} 张花霞^{1,2} 刘芳^{1*}

(昆明医科大学第一附属医院 云南昆明 650032¹ 昆明医科大学 云南昆明 650500²)

随着精神分裂症差异表达基因关联研究的不断开展,愈来愈多的风险位点被识别出来。我们在“Pubmed”上搜索关键词“schizophrenia” and “基因名”,并且主要关注人的病例对照研究。现有的研究中,我们主要是对 TP53、HDAC1、FYN、POLR2A 这 4 个基因与精神分裂症遗传易感性关联研究的进展进行综述。

(1) TP53 基因

TP53 基因位于 17p13.1 号染色体,而这个区域精神分裂症的发生显著相关^[1]。Allen NC^[2]等人关于此的一项 Meta 分析提示包括 TP53 在内的 24 个遗传变异显示名义上显著的影响。同样 Shi J^[3]等人的 Meta 分析提示在亚洲人群中,包括 P53 在内的 4 个基因 (OR 值在 1.084 和 1.309 之间)中发现了显著的结果。但在 Yang^[4]等人的 548 名精神分裂症患者、512 名双相情感障碍伴患者和 598 名健康对照研究中,结果显示 TP53 基因多态性 rs1042522 与精神分裂症易感性不相关。Molina^[5]等人在 20 例精神分裂症患者和 45 例健康对照中的研究发现,TP53 遗传变异影响额叶的白质体积并可能调节该区域的代谢活动。Xingqun Ni^[6]等人在多伦多对 286 个精神分裂症病例和 264 个健康对照中进行 TP53 中八个基因多态性的研究,TP53 的 CAA Ins/Del 和 16bp Ins/Del 这两个位点可能在精神分裂症的发病机制中发挥作用。Yang Y^[7]等人在中国的 701 例精神分裂症患者和 695 例健康对照的研究中发现,TP53 基因 rs2078486 与精神分裂症易感性显著相关。Papiol S^[8]等人在西班牙对 79 例精神分裂症患者和 179 例健康对照的研究表明 TP53 基因的 Pro72Arg 和 16 bp insertion 多态性与精神分裂症易感性无显著关联。另外,For-Wey Lung^[9]等人对 934 名精神分裂症患者和 433 名健康对照,进行通过对 TP53 中密码子 72 处的多态性基因进行了基因分型,但是 TP53 中密码子 72 处多态性基因型频率没有显著差异。

(2) HDAC1

精神分裂症患者的 HDAC1 表达水平显著高于正常受试者^[10]。Frederick A Schroeder^[11]等人对 175 个精神分裂症患者、135 个重度抑郁症患者和 61 个双相情感障碍患者通过定量实时 PCR 测量 HDAC 转录水平。结果提示与对照样本相比,精神分裂症样本中的 HDAC2 降低了 34% ($p < 10^{-4}$),但未观察到 HDAC1 有差异。Mira Jakovcevski^[12]等人对小鼠进行 HDAC1 的研究,结果提示 HDAC1 在前额皮质的神经元和星形胶质细胞的过度表达导致在工作记忆的强损伤,增加重复行为。

(3) FYN

FYN 属于 Src 家族成员,Src 家族激酶 (SFK) 是细胞质非受体酪氨酸激酶,参与多种信号通路。在中枢神经系统 (CNS) 中,SFK 是 NMDAR 功能的关键调节剂。NMDARs 的异常 SFK 调节与中枢神经系统的几种病理状况有关,包括精神分裂症和疼痛超敏反应^[13]。Wu^[14]等人对 384 例精神分裂症患者和 502 例健康对照的研究中,结果提示 FYN 基因 rs6916861 和 rs3730353 位点与中国汉族精神分裂症易感性相关。Kotaro Hattori^[15]等人分析了 110 名精神分裂症患者、75 名患者一级亲属和 130 名健康对照的血小板样本,与对照组相比,精神分裂症患者及其亲属的 FYN 蛋白水平显著降低。在 mRNA 水平上,患者及其亲属中 FYN 的剪接模式发生了改变,精神分裂症患者的 FYN 功能出现新的缺陷,表现为 FYN 蛋白的下调或 FYN 基因的转录改变。Ohnuma 等人的研究表明与正常对照组相比,FYN 基因 mRNA 表达量在精神分裂症患者脑前额叶皮质中表达显著升高,FYN 表达的增加可能影响了精神分裂症的病理生理机制。Lulu Zhu 等人通过 ML 算法使用 qRT-PCR 检测六种 mRNA 的表达,结果提示 FYN ($P < 0.001$) 相对表达水平降低。

(4) POLR2A

Yongxia Huo 等人整合来自功能基因组学 (包括 30 个 ChIP-Seq 实验) 和位置权重矩阵 (PWM) 的数据,揭示了受精神分裂症风险 SNP 影响的基因调控机制 (包括 POLR2A 和 CTCF 结合的广泛破坏)。Yifan Li 等人 GWAS 研究表明揭示了 22q13.2 个风险位点与精神分裂症密切相关,通过破坏 YY1、TAF1 POLR2A 的结合而系统地阐明了 rs1801311 的调控机制。Gilad Silberberg^[20]等人对 4 名双相情感障碍患者、2 名精神分裂症患者和 2 名对照的样本 6 个基因 (TFRC、RPLP0、ACTB、POLR2a、B2M 和 GAPDH) 进

行定量,TFRC 和 RPLP0 是最稳定表达的基因,而常用的 18S、POLR2a 和 GAPDH 最不稳定。

总之根据上述研究报道,随着遗传研究技术的发展,越来越多精神分裂症相关的风险因子被识别出来,可为精神分裂症的遗传基础研究所提供基础数据及新的方法,对精神分裂症的二级预防意义重大。

参考文献

- [1] Freedman R, Leonard S, Olincy A, etc. Evidence for the multigenic inheritance of schizophrenia. *American journal of medical genetics* 2001,105(8): 794-800.
 - [2] Allen NC, Bagade S, McQueen MB, etc. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nature genetics* 2008,40(7): 827-834.
 - [3] Shi J, Gershon ES, Liu C. Genetic associations with schizophrenia:meta-analyses of 12 candidate genes. *Schizophrenia research* 2008,104(1-3): 96-107.
 - [4] Yang, J, Wu, X, Huang, J, etc. TP53 Polymorphism Contributes to the Susceptibility to Bipolar Disorder but Not to Schizophrenia in the Chinese Han Population. *Journal of Molecular Neuroscience*. doi:10.1007/s12031-019-01330-y
 - [5] Molina, V., Papiol, S., Sanz, J., Rosa, A., Arias, B., Fatjó-Vilas, M., ... Fañanás, L. (2011). Convergent evidence of the contribution of TP53 genetic variation (Pro72Arg) to metabolic activity and white matter volume in the frontal lobe in schizophrenia patients. *NeuroImage*, 56(1), 45 - 51. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.076
 - [6] Ni X, Trakalo J, Valente J, etc. Human p53 tumor suppressor gene (TP53) and schizophrenia: case-control and family studies. *Neuroscience letters* 2005, 388(3): 173-178.
 - [7] Yang Y, Xiao Z, Chen W, etc. Tumor suppressor gene TP53 is genetically associated with schizophrenia in the Chinese population. *Neuroscience letters* 2004, 369(2): 126-131.
 - [8] Papiol S, Arias B, Barrantes-Vidal N, etc. Analysis of polymorphisms at the tumor suppressor gene p53 (TP53) in contributing to the risk for schizophrenia and its associated neurocognitive deficits. *Neuroscience letters* 2004, 363(1): 78-80.
 - [9] Lung FW, Shu BC, Kao WT, Chen CN, Ku YC, Tzeng DS. *BMC Med Genet*. 2009 Dec 29;10:147. doi: 10.1186/1471-2350-10-147.
 - [10] Sharma RP, Grayson DR, Gavin DP. *Schizophr Res*. 2008 Jan;98(1-3):111-7. doi:10.1016/j.schres.2007.09.020. Epub 2007 Oct 24.
 - [11] Schroeder FA, Gilbert TM, Feng N, Taillon BD, Volkow ND, Innis RB, Hooker JM, Lipska BK. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Mar 15;8(3):662-668. doi: 10.1021/acchemneuro.6b00372. Epub 2016 Dec 13.
 - [12] Jakovcevski M, Bharadwaj R, Straubhaar J, Gao G, Gavin DP, Jakovcevski I, Mitchell AC, Akbarian S. *Biol Psychiatry*. 2013 Nov 1;74(9):696-705. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.020. Epub 2013 May 7.
 - [13] Rajani V, Sengar AS, Salter MW. *Neuropharmacology*. 2021 Aug 1;193:108615. doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108615. Epub 2021 May 26.
 - [14] Wu L, Huang Y, Li J, etc. Association study of the Fyn gene with schizophrenia in the Chinese-Han population. *Psychiatric genetics* 2013,23(1): 39-40.
 - [15] Hattori K, Fukuzako H, Hashiguchi T, Hamada S, Murata Y, Isosaka T, Yuasa S, Yagi T. *Psychiatry Res*. 2009 Jul 30;168(2):119-28. doi: 10.1016/j.psychres.2008.04.014. Epub 2009 Jun 6.
- 基金项目:云南省卫生健康委员会医学学科带头人 (D-2018048)