

DOI: 10.13376/j.cblls/2022020

文章编号: 1004-0374(2022)02-0171-08

CC2D2A基因突变导致的纤毛病

张文杰¹, 肖代敏², 闫旭东¹, 吴明松³, 张志敏^{1*}

(1 遵义医科大学医学遗传学教研室, 遵义 563006; 2 遵义医科大学附属医院检验科, 遵义 563006;
3 贵州省普通高等学校口腔疾病研究特色重点实验室暨遵义市口腔疾病研究重点实验室, 遵义 563006)

摘要: 卷曲螺旋及含 2A 的 C2 结构域蛋白 (coiled-coil and C2 domain containing 2A, CC2D2A) 是纤毛的重要蛋白, 与多种纤毛蛋白形成 MKS 复合体和 NPHP 复合体, 对维持过渡区 (transition zone) 的功能、参与初级纤毛中的信号转导、促进囊泡与纤毛膜之间的蛋白质转运等起着重要作用。CC2D2A 基因突变导致三种纤毛病, 包括 Joubert 综合征、Meckel 综合征和 Coach 综合征, 相关发病机制仍不明确。该文总结了 CC2D2A 基因的功能和突变位点, 讨论了不同突变导致的纤毛病, 并且展望了潜在的治疗方案, 为临床预防和治疗 CC2D2A 基因突变导致的纤毛病提供参考。

关键词: CC2D2A; Joubert 综合征; Meckel 综合征; 纤毛病; 过渡区
中图分类号: R394 文献标志码: A

Ciliopathies caused by mutations in CC2D2A gene

ZHANG Wen-Jie¹, XIAO Dai-Ming², YAN Xu-Dong¹, WU Ming-Song³, ZHANG Zhi-Min^{1*}

(1 Department of Medical Genetics, Zunyi Medical University, Zunyi 563006, China;
2 Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563006, China;
3 Special Key Laboratory of Oral Disease Research and High Education Institute in Guizhou Province, Zunyi 563006, China)

Abstract: Coiled-coil and C2 domain containing 2A (CC2D2A) is an important cilia protein, forming MKS and NPHP complexes with various ciliary proteins. It plays a key role in maintaining the function of the transition zone, participating in signal transduction in the primary cilium, and promoting protein transport between vesicles and cilia membrane. Mutations in the CC2D2A gene can lead to a series of ciliopathies, including Joubert syndrome, Meckel syndrome and Coach syndrome, but their pathological mechanisms are still unclear. In this paper, the function and mutation sites of the CC2D2A gene are summarized, the ciliopathies caused by different mutations are discussed, and potential treatment plans are examined to provide reference for the clinical prevention and treatment of ciliopathies caused by CC2D2A gene mutations.

Key words: CC2D2A; Joubert syndrome; Meckel syndrome; Ciliopathies; transition zone

纤毛病 (ciliopathies) 是指一类由纤毛结构或功能缺陷引起的遗传性疾病, 绝大多数为隐性遗传 (常染色体隐性遗传或 X 连锁隐性遗传)。卷曲螺旋及含 2A 的 C2 结构域蛋白 (coiled-coil and C2 domain containing 2A, CC2D2A) 是纤毛的组分之一。近年来, 随着高通量测序技术的发展, CC2D2A 基因突变及其后果的研究进展迅速。本文从纤毛病发生基础、CC2D2A 结构和功能、人 CC2D2A 基因突变与纤毛病三个方面进行综述。

1 纤毛病发生基础

纤毛包括运动纤毛和初级纤毛 (primary cilium), 存在于脊椎动物的几乎所有细胞中。运动纤毛存在

收稿日期: 2021-09-28; 修回日期: 2021-12-22

基金项目: 遵义市科技局市校联合基金(遵市科合社字[2018]07号); 贵州省科技厅联合基金(黔科合基础[2017]218)

*通信作者: E-mail: zzm_zhangzhimin@126.com

于一些特殊细胞中,如精子、呼吸道上皮细胞、输卵管上皮细胞等,主要是驱动细胞(如精子细胞)或移动细胞外液(例如清除肺中的黏液和碎片)^[1]。初级纤毛每个细胞仅一根,从细胞表面凸出,是基于微管的细胞器,由母中心粒(mother centriole)衍生的基体(basal body, BB)和特殊膜包裹的微管轴丝组成,可分为纤毛膜(ciliary membrane)、轴丝(axoneme)和基质(substrate)三个部分,由数百种蛋白质构成^[1-3]。初级纤毛主要用于感受气味、光线、液体流动及生长因子等胞外信号^[4],并参与胚胎发育、信号转导等功能。纤毛膜是细胞膜的特化部分,富含信号检测所需的特定受体和通道^[4],可接收和传递信号。轴丝由9对外围双联体微管组成中空微管结构,即9+0型,并且由与质膜相连的纤毛膜所包被(图1)^[5]。基质填充在纤毛膜和轴丝之间。纤毛形成、维持和解聚需要通过鞭毛内运输(intraflagellar transport, IFT)机制提供适当的蛋白质。IFT是沿着微管的双向运动,包括从纤毛基体到纤毛尖端的正向IFT(anterograde IFT)和从纤毛尖端到纤毛基体的反向IFT(retrograde IFT)。Y链(Y-links)在过渡区(transition zone, TZ)连接轴丝与纤毛膜,形成一种选择性屏障,调节蛋白质在纤毛膜和质膜间进出^[6]。TZ区域包含2组蛋白质复合体模块:

Meckel综合征复合体(Meckel syndrome complexes, MKS complexes)和肾单位肾癆复合体(Nephronophthisis complexes, NPHP complexes)^[2,7]。BB通常由三联体微管和亚远端附属结构(subdistal appendages)和远端附属结构(distal appendages)组成^[3]。

纤毛病是一组遗传异质性疾病,多为单基因遗传。与纤毛运动相关基因突变会造成原发性纤毛运动障碍,通常只导致运动性纤毛病。而初级纤毛原发性纤毛结构缺陷或信号转导缺陷可引起感觉纤毛病^[1],可能的病因包括纤毛形成或维持受损、纤毛信号转导通路成分缺失,以及信号传输机制在纤毛定位缺陷或从纤毛中移除缺陷。这使得胞外信号不能传入胞内,在胚胎发育过程中影响细胞极性形成和细胞增殖分化,导致组织稳态失衡,最终引起多器官系统损害^[1,8]。纤毛病在表型上高度重叠,主要临床表现有视网膜变性、囊性肾病、脑发育异常及肝功能障碍等^[9]。常见纤毛病有Joubert综合征(Joubert syndrome, JBTS; MIM#213300)、Meckel综合征(Meckel syndrome, MKS; MIM#249000)、Coach综合征(Coach syndrome, CS; MIM#216360)、Bardet-Biedl综合征(Bardet-Biedl syndrome, BBS; MIM#209900)、Senior-Loken综合征(Senior-Loken syndrome, SLSN; MIM#266900)和肾单位肾癆(Nephronophthisis, NPHP;

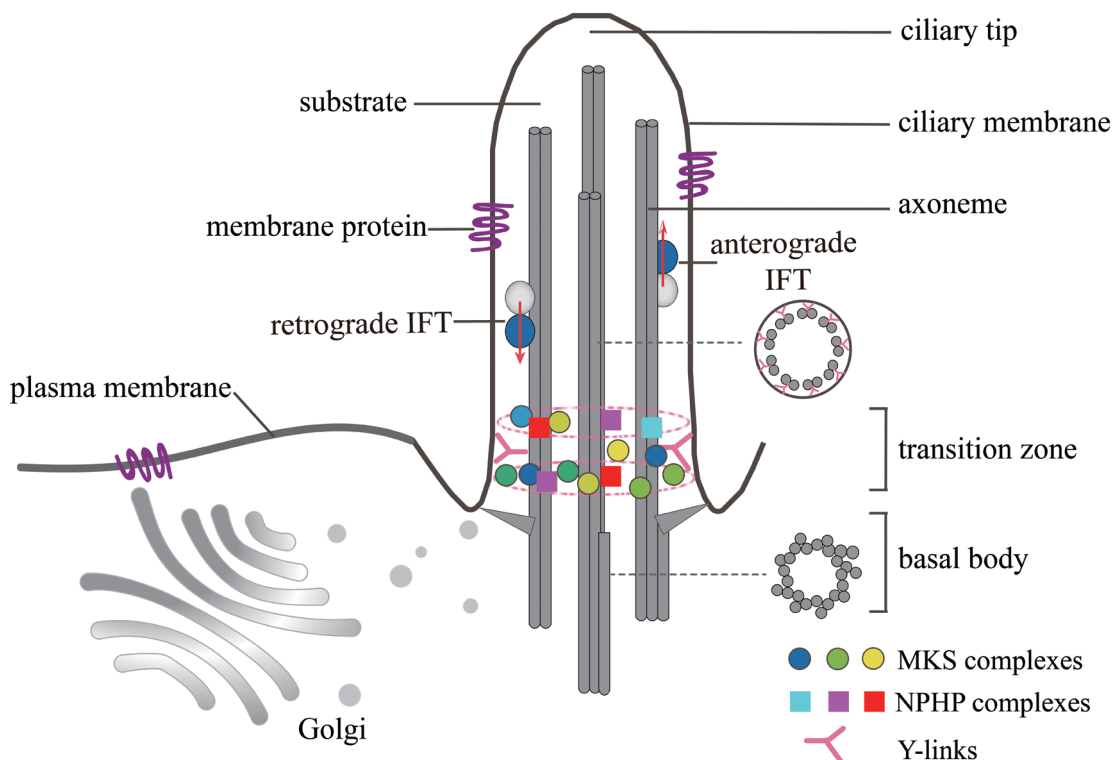


图1 初级纤毛的简化结构图(参考Hartill等^[5]绘制)

MIM#256100)等。

在纤毛病中, JBTS 是一种罕见的单基因遗传病, 主要呈常染色体隐性遗传, 是具有遗传异质性的神经发育性疾病。典型症状是小脑蚓部发育不良、脚间窝加深、小脑上脚厚而细长、核磁共振显示“白齿征”、患者智力发育受累, 表现出伸舌样痴呆; 通常还伴有多指畸形、共济失调、肌张力不全, 也会表现出囊性肾病、动眼神经异常、肝脏病变等^[10-13], 在国外新生儿中发病率约 1/80000~1/100000^[14]。MKS 是一种更罕见的常染色体隐性遗传的致死性疾病, 主要临床表现是枕骨脑膨出、囊性肾病和双侧手足多指(多为轴后多指), 常伴肝纤维化^[5,15], 在欧洲发病率为 2.6/100000^[16]。CS 也是一种常染色体隐性遗传病, 临床症状严重程度介于 JBTS 和 MKS 之间, 表现为小脑蚓部发育不全、发育迟缓、共济失调、结肠瘤和肝纤维化^[17], 有文献认为 CS 是 JBTS 的先天性肝纤维化亚型^[17]。

2 *CC2D2A*结构和功能

CC2D2A 是纤毛的一个组分, 在胚胎和成人的多种组织中表达: 在胚胎中, 脑和肾脏中表达量较高, 眼和肝脏中表达量较低^[18]; 在成人中, 前列腺、胰腺、肾脏、肺和肝脏中表达量较高, 脾、小肠、结肠、骨骼肌、卵巢、胸腺和心脏中表达量较低^[19]。

人 *CC2D2A* 由 1 620 个氨基酸残基组成, 其中 659 个氨基酸残基 (40.68%) 组成 α 螺旋, 215 个氨基酸残基 (13.27%) 构成延伸链, 56 个氨基酸残基 (3.46%) 组成 β 转角, 690 个氨基酸残基 (42.59%) 为无规则卷曲。多肽链包含 Det1 复合泛素连接酶 (Det1 complexing ubiquitin ligase, DDA1)、2 个卷曲螺旋域 (coiled-coil)、*CC2D2A* N 末端 C2 域 (*CC2D2A* N-terminal C2 domain, *CC2D2AN-C2*)、C2 结构域 (C2 domain) 及功能未知域 4200 (domain of unknown function, DUF4200)(相关生物信息学分析正在整理成文)。

纤毛的发生和维持需要 *CC2D2A*。*CC2D2A* 定位于 TZ 和 BB (靠近 TZ 起始处的母中心粒亚远端附属结构)^[1,18,20]。纤毛发生早期在细胞极性引导的中心粒迁移后, 母中心粒通过亚远端附属结构与膜对接, 锚定微管并启动轴丝生物发生。*CC2D2A* 缺失的小鼠胚胎成纤维细胞亚远端附属结构缺失, 有 BB 形成但无轴丝, 说明纤毛发生早期亚远端附属结构的组成需要 *CC2D2A*^[1]。*CC2D2A* 作为 TZ 复合体的重要组分之一, 对维持 TZ 功能起着重要作用。位于 TZ 的 *CC2D2A* 与艾贝尔森辅助融合位点 1 (Abelson

helper integration site 1, AHI1)、构造性家族成员 1 (tectonic family member 1, TCTN1)、TCTN2、MKS 过渡区复合亚单位 1 (MKS transition zone complex subunit 1, MKS1)、跨膜蛋白 216 (transmembrane protein 216, TMEM216)、TMEM67、中心体蛋白 290 (centrosomal protein 290 kDa, CEP290) 和含 B9 结构域蛋白 1 (B9 domain containing 1, B9D1)、B9D2 等形成含有多种纤毛蛋白的 MKS 复合体^[7,21], 这种复合体与 Y 链形成和纤毛通透性有关, 作为“纤毛门” (ciliary gate) 不仅能筛选纤毛蛋白的正常转运, 也能阻止跨膜蛋白在质膜和纤毛间的非正常转运, 维持 TZ 的屏障作用^[7]。有研究报道 MKS 患者成纤维细胞纤毛缺失^[22]。可见, *CC2D2A* 对纤毛的生物发生和维持起重要作用。

另外, *CC2D2A* 作为钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 在初级纤毛中发挥信号转导作用。CaM 是真核细胞中研究最多的钙传感器。人 *CC2D2A* 的 C2 结构域由大约 120 个氨基酸组成, 参与钙依赖性磷脂结合和膜靶向过程, 该结构域存在于很多参与信号转导或膜转运的蛋白质中^[22]。在哺乳动物细胞中, 胞内外 Ca^{2+} 对细胞周期进程都很重要^[23], 当 Ca^{2+} 进入细胞时, 主要与作为胞内受体的 CaM 结合, 形成 Ca^{2+} /CaM 复合体, 通过 Ca^{2+} /CaM 依赖性激酶 I、II 和 IV 发挥促进细胞增殖的作用^[3]。*CC2D2A* 中存在 CaM 结合配体, 支持了 *CC2D2A* 在钙调节信号通路中的作用^[19]。

此外, 定位于 BB (靠近 TZ 起始处的母中心粒亚远端附属结构) 的 *CC2D2A* 蛋白在 Rab GTP 酶同源物 8 (Rab GTPase homolog 8, Rab8) 依赖性囊泡转运和融合中发挥作用。Rab8 是一种小的 GTP 酶, 与 BBS 蛋白复合物 (BBSome) 相互作用促进纤毛形成。在斑马鱼 *CC2D2A* 突变视网膜病变模型中, Rab8 包裹视蛋白载体囊泡并将它们靶向纤毛膜, 随后胞泌复合体 (exocyst complexes) 和含突触小体相关蛋白 25 (synaptosome associated protein 25, SNAP25)、突触融合蛋白 3 (Syntaxin 3) 的可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors, SNAREs) 介导它们的融合。尼尼样蛋白 (ninein-like protein, NINL) 结合了动力蛋白和 Rab8 效应器 F-肌动蛋白单氧酶小分子 3 (F-actin-monooxygenase MICAL3, MICRO3), *CC2D2A* 控制 SNAP25 正确定位于纤毛膜, NINL 与定位在纤毛 TZ 的 *CC2D2A* 通过相互作用从而使囊泡融合所需的所有成分在 TZ 彼此接

近, 为囊泡进入提供了一个停靠点^[6,24]。CC2D2A 促进 Rab8 介导的囊泡对接, 并作为囊泡运输的最后一个步骤, 促进囊泡与纤毛周围膜的融合, 从而促进蛋白质转运^[6,25], 证实了 C2 结构域作为磷脂结合域参与囊泡转运和融合的作用。

3 人CC2D2A基因突变与纤毛病

3.1 人CC2D2A基因结构和动物模型

人 CC2D2A 基因 (Gene ID: 57545) 位于 4p15.32, 基因全长 131 693 bp, mRNA 长 5 257 nt, 共 38 个外显子, 37 个内含子 (图 2)。编码区 (coding sequence, CDS) 长 4863 bp (NM_001080522.2), 位于第 3 至 38 号外显子, 即 mRNA 的 246~5108 nt。

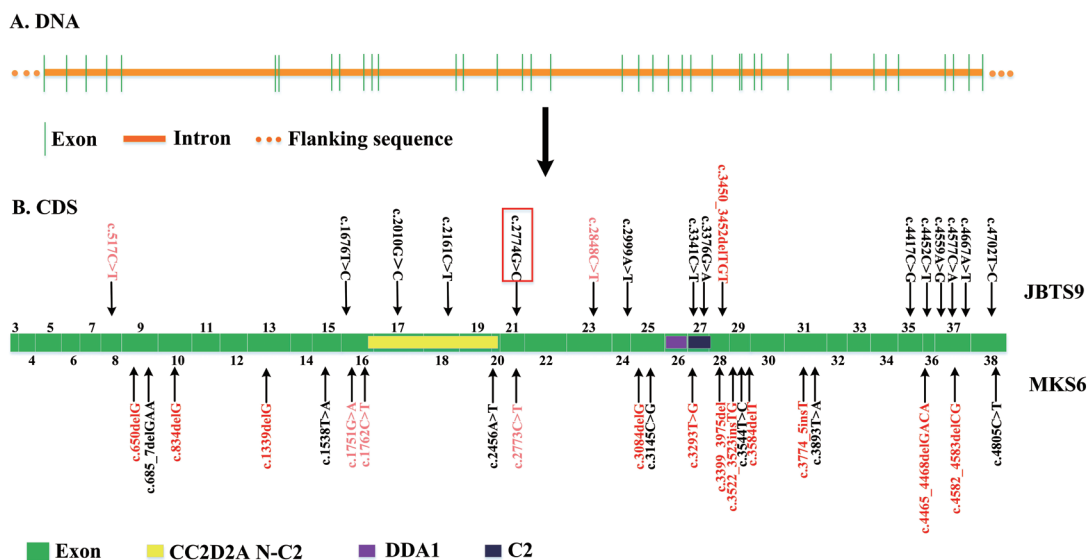
CC2D2A 在多物种中存在, 如黑猩猩 (*Pan troglodytes*)、恒河猴 (*Macaca mulatta*)、马 (*Equus caballus*)、小鼠 (*Mus musculus*)、大鼠 (*Rattus norvegicus*)、斑马鱼 (*Danio rerio*) 和秀丽隐杆线虫等^[19], 具有高度保守性。同源性分析显示, 人 CC2D2A 与黑猩猩同源性为 99.4%, 与恒河猴同源性为 96.9%, 与马同源性为 88.8%, 与小鼠和大鼠的同源性为 84.8%, 与斑马鱼的同源性为 59.6%^[19]。目前常用的 CC2D2A 敲除模式生物有斑马鱼和小鼠^[7,18,20,25-26], 模型中存在广泛的表型。在斑马鱼中, 与人同源的 CC2D2A 无义突变 (W628X, 位于 C2 结构域上游) 导致肾囊肿, 这是人纤毛障碍导致囊性肾病的标志^[18]。CC2D2A

敲除可导致斑马鱼光感受器缺失或损坏, 产生视觉功能异常, 类似于人视网膜病变表型^[25]。在小鼠模型中, 一些 CC2D2A 突变小鼠出现肾囊肿和视网膜变性^[26]。某些 CC2D2A 敲除小鼠在胚胎期表现出不对称左右轴、无前脑、小眼症和体轴弯曲度改变^[7]。而先天性 CC2D2A 基因缺失导致的 MKS6 小鼠出现胚胎致死, 表现为腹侧神经管 (ventral neural tube, VNT) 细胞纤毛缺失和细胞骨架微管修饰改变^[26]。

3.2 CC2D2A突变导致的纤毛病及临床表型

在人体中, CC2D2A 突变会导致三种纤毛病, 可能的原因包括 CC2D2A 突变造成所编码 CC2D2A 结构和功能缺陷, TZ 复合体结构严重破坏不能维持正常转运^[7]; 无法形成或维持纤毛^[1,22]; CC2D2A 缺乏钙结合结构域, 细胞可能无法感知或结合细胞内钙^[22]; Rab8 介导的囊泡对接减弱或失败^[25]。CC2D2A 突变最终导致 JBTS 第 9 亚型 (Joubert syndrome type 9, JBTS9; MIM#612285)、MKS 第 6 亚型 (Meckel syndrome type 6, MKS6; MIM#612284) 以及 CS 第 2 亚型 (Coach syndrome type 2, CS2; MIM#619111)^[17,27]。CC2D2A 基因的致病性突变主要发生在外显子上, 也有发生在内含子的, 多为错义突变、无义突变和移码突变 (表 1 和图 2)。

CC2D2A 突变导致的 MKS6 约占 MKS 的 10%^[42], 患者成纤维细胞缺少纤毛, 这也是 CC2D2A 在纤毛形成中起关键作用的重要证据。在 CC2D2A 基因敲



(A) CC2D2A的DNA外显子、内含子和非翻译区示意图。(B) CC2D2A的CDS区(NM_001080522.2)。向下箭头表示JBTS9突变, 向上箭头表示MKS6突变; 黑色字体表示错义突变, 红色字体表示移码突变, 粉色字体表示无义突变; 红框标注的突变仅引起单纯型视锥视杆营养不良。

图2 CC2D2A基因和突变

表1 *CC2D2A*在纤毛病中的突变

突变	突变结果	突变类型	突变位置	纤毛病类型	参考文献
c.517C>T	R173*	无义突变	E8	JBTS9	[28]
c.650delG	G217fs	移码突变	E9	MKS6	[29]
c.685_7delGAA	E229del	整码突变	E9	MKS6	[30]
c.834delG	L279fs	移码突变	E10	MKS6	[28]
c.1339delG	A447fs	移码突变	E13	MKS6	[28]
c.1538T>A	W513R	错义突变	E15	MKS6	[28]
c.1676T>C	L559P	错义突变	E16	JBTS9	[30]
c.1751G>A	W584*	无义突变	E16	MKS6	[31]
c.1762C>T	Q588*	无义突变	E16	MKS6	[22]
c.2010G>C	Q670D	错义突变	E17	JBTS9	[32]
c.2161C>T	P721S	错义突变	E18	JBTS9	[28]
c.2456A>T	Q819L	错义突变	E20	MKS6	[15]
c.2773C>T	R925*	无义突变	E21	MKS6	[33]
c.2774G>C	R925P	错义突变	E21	视锥视杆营养不良	[34]
c.2848C>T	R950*	无义突变	E23	JBTS9	[35]
c.2999A>T	E1000V	错义突变	E24	JBTS9	[36]
c.3084delG	K1029fs	移码突变	E25	MKS6	[28]
c.3145C>G	R1049G	错义突变	E25	MKS6	[28]
c.3293T>G	L1098*	无义突变	E27	MKS6	[31]
c.3341C>T	T1114M	错义突变	E27	JBTS9	[28]
c.3376G>A	Z1126V	错义突变	E27	JBTS9	[37]
c.3399_3975del	A1134fs	移码突变	E28-31	MKS6	[28]
c.3450_3452delTGT	V1151del	整码突变	E28	JBTS9	[37]
c.3522_3523insTG	H1175fs	移码突变	E29	MKS6	[28]
c.3544T>C	W1182R	错义突变	E29	MKS6	[30]
c.3584delT	F1195fs	移码突变	E29	MKS6	[28]
c.3774_5insT	E1259fs	移码突变	E31	MKS6	[30]
c.3893T>A	V1298D	错义突变	E31	MKS6	[30]
c.4417C>G	P1473A	错义突变	E35	JBTS9	[38]
c.4465_4468delGACA	D1489Kfs	移码突变	E36	MKS6	[39]
c.4452C>T	R1518W	错义突变	E36	JBTS9	[9]
c.4559A>G	D1520S	错义突变	E37	JBTS9	[37]
c.4577C>A	T1526N	错义突变	E37	JBTS9	[40]
c.4582_4583delCG	R1528Sfs	移码突变	E37	MKS6	[41]
c.4667A>T	D1556V	错义突变	E37	JBTS9	[37]
c.4702T>C	Y1568H	错义突变	E38	JBTS9	[37]
c.4805C>T	T1602M	错义突变	E38	MKS6	[15]
c.2486+1G>C			I20	MKS6	[28]
c.3399-3C>A			I27	MKS6	[28]
c.4179+1delG			I33	MKS6	[28]
c.4496+2T>A			I36	MKS6	[28]

E: exon; I: intron

除小鼠成纤维细胞中,产生了有缺陷的纤毛^[7],甚至出现无法产生纤毛的情况^[20,26]。电镜观察结果显示成纤维细胞亚远端附属结构缺乏或异常,说明CC2D2A对于锚定胞质微管和启动轴突生物发生的母中心粒亚远端附属结构组装是必需的^[43]。转座子即跳跃基因,是一段能够在基因组中通过转录或逆转录的方式移动到其他基因座上的DNA序列。长散布核元件1(long interspersed nuclear element 1, LINE1)是LINE中的一种最为重要的重复序列,是在人类基因组中唯一一类可以自主转座的逆转座子^[44]。有研究发现,患者CC2D2A同时存在父源性的转座子LINE1插入第7外显子和母源性第37位外显子c.4582_4583delCG(p.Arg1528Serfs)移码突变,表现为枕骨脑膨出、轴后多指和多囊性肾脏疾病,确诊为MKS6^[41]。LINE1插入在人类遗传疾病发病机制中似乎不常见,在5000多种已知致病基因的人类单基因疾病中,只有13种的发病机制被认为是LINE1的转座元件插入。患者父亲和母亲均无症状,而CC2D2A有LINE1插入和移码突变引起MKS6,使MKS成为LINE1插入引起的第14种人类单基因遗传病^[41]。

CC2D2A突变导致的JBTS9约占JBTS的9%^[24],该型特有的临床表现为脑室扩大、癫痫发作^[28],通常很难在产前筛查中用B超检测出来。而MKS6由于严重的中枢神经系统症状——脑膨出,以及不同程度的多囊肾导致的巨大腹部囊肿,超过90%的病例能在孕中期[孕(14.3±2.6)周]经产前检查而筛选出^[16]。而CC2D2A突变约占CS的8.7%^[17]。

CC2D2A突变导致的每种纤毛病中部分亚型会出现肾囊肿^[10]。肾脏囊肿的出现是肾纤毛病的特征,由于不受控制的上皮细胞增殖、生长和极性,纤毛依赖信号的下游失调,出现囊性肾损伤和全身炎症从而导致肾功能衰竭,最终需要透析和移植^[28]。同时,肾囊肿是肾癌的表型之一,且肾癌与纤毛功能障碍导致的关键肿瘤抑制因子VHL(von Hippel-Lindau)的失活有关,肾癌细胞中纤毛缺失促进肾癌细胞增殖。因此,肾癌与肾纤毛病可能具有共同的纤毛相关分子机制。在肾癌的发生和发展中是否存在CC2D2A蛋白或基因异常,有待进一步验证^[45]。

视网膜病变是纤毛病中常见临床表现,视网膜感光细胞外节是光传导级联部位,是高度特化的初级纤毛^[43],因此初级纤毛对光感觉有着重要作用。CC2D2A突变常导致肾囊肿、中枢神经系统病变等

综合征合并眼病,CC2D2A突变约占JBTS眼病的3%,可产生多种眼表型,包括动眼失用症、眼球震颤、视网膜病变(视力下降)、色素沉着异常^[11]。致病突变为位于第21位外显子的925位精氨酸无义突变c.2773C>T(p.Arg925Ter)造成严重的MKS6^[46]。而c.2774G>C突变(图2中用红框标注的突变)使第925位精氨酸残基错义突变为脯氨酸残基(p.Arg925Pro),仅表现为非综合征的单纯型视锥视杆营养不良^[33]。除此之外,CC2D2A突变还存在更温和的表现,一位父母近亲结婚c.2671G>A(p.Glu891Lys)纯合错义突变患者的症状比Joubert综合征更轻,无磨牙症、无畸形、无癫痫发作,肝脏肾脏也无异常,表现为发育迟缓、智力障碍和动眼失用症^[34]。

CC2D2A突变存在遗传异质性,MKS表型与纤毛缺失和尾神经管背化有关,而JBTS表型与异常纤毛结构和轻度神经管腹化有关^[47]。通常,错义突变导致的临床表型更温和,表现为JBTS9。而无义突变和移码突变使蛋白质截短,导致更严重的MKS6。可见,突变位置是否位于CC2D2A关键位点(如与钙离子结合的C2结构域)或突变后有功能CC2D2A表达量的多少,一定程度上决定将导致哪种疾病。这也解释了模式小鼠由于CC2D2A突变的不同位点而产生轻度视网膜病变和重度胚胎致死的不同表型。CC2D2A还存在基因多效性,即突变导致多种疾病表型,且不同患者身上可能出现不同表型。

3.3 可能的治疗手段

CEP290是JBTS和MKS的致病基因之一,有研究报道CEP290与CC2D2A相互作用并且共同定位于BB^[18],同时CEP290也是MKS复合体的组成成分之一。有学者提出基底外显子跳跃(basal exon skipping)来解释CEP290和CC2D2A突变导致的疾病多效性机制^[48-49]:根据预测的每个突变转录物产生的全长和近全长蛋白质数量,将突变分为轻、中和重度三类。轻度突变只对蛋白质产生微量影响,如错义突变。截短突变又根据截短具体情况分为中度和重度突变^[49]。基底外显子跳跃可以一定程度解释不同的突变类型对蛋白质产生的不同影响,因此表现出不同程度的临床表型。而通过靶向外显子跳跃(targeted exon skipping)技术,跳过CEP290突变的c.5668G>T,在CEP290基因突变导致的纯合和复合杂合JBTS5细胞中CEP290蛋白的表达和功能在TZ恢复^[50],这也许是JBTS和MKS的可能治疗手段。

4 总结与展望

综上所述, *CC2D2A* 作为纤毛基因的一种, 在纤毛中发挥重要作用。*CC2D2A* 突变导致的 JBTS9、MKS6 和 CS2, 还有 MKS6 合并嵌合型 17 三体^[51], 虽然发病率低, 但其严重的致残、致畸和致死性给患者及家庭带来极大痛苦。此外, *CC2D2A* 也成为子宫内异位候选基因, 与正常子宫内异位相比, 在轻微或温和型子宫内异位症 (minimal/mild endometriosis, MMES) 中 *CC2D2A* 表达较高^[52]。虽然目前 *CC2D2A* 突变相关的纤毛病治疗手段非常有限, 但是依赖产前诊断和筛查等生殖预防手段可以诊断出 *CC2D2A* 突变导致的纤毛病的严重临床表现, 如脑膨出、多囊肾和多指等。对携带 *CC2D2A* 致病突变或者不良孕产史的夫妇可采取产前筛查和诊断手段, 如 B 超、高通量测序等, 必要时也可采用辅助生殖技术来避免患儿的出生, 如开展胚胎植入前遗传学诊断等。目前靶向外显子跳跃和 CRISPR/CAS9 等基因治疗技术发展迅速, 为将来应用于该类疾病奠定了基础。*CC2D2A* 的分子遗传学研究是纤毛病研究的重要组成部分, 深入了解 *CC2D2A* 的突变类型及其对蛋白质结构和功能的影响, 有助于相关纤毛病的分子机理研究, 并对纤毛病治疗和药物开发具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] Reiter JF, Leroux MR. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 533-47
- [2] Conkar D, Firat-Karalar EN. Microtubule-associated proteins and emerging links to primary cilium structure, assembly, maintenance, and disassembly. *FEBS J*, 2021, 288: 786-98
- [3] Saternos H, Ley S, Aboualawi W. Primary cilia and calcium signaling interactions. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7109
- [4] Smith CEL, Lake AVR, Johnson CA. Primary cilia, ciliogenesis and the actin cytoskeleton: a little less resorption, a little more actin please. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 622822
- [5] Hartill V, Szymanska K, Sharif SM, et al. Meckel-Gruber syndrome: an update on diagnosis, clinical management, and research advances. *Front Pediatr*, 2017, 5: 244
- [6] Ojeda Naharros I, Gesemann M, Mateos JM, et al. Loss-of-function of the ciliopathy protein *Cc2d2a* disorganizes the vesicle fusion machinery at the periciliary membrane and indirectly affects Rab8-trafficking in zebrafish photoreceptors. *PLoS Genet*, 2017, 13: e1007150
- [7] Garcia-Gonzalo FR, Corbit KC, Sirerol-Piquer MS, et al. A transition zone complex regulates mammalian ciliogenesis and ciliary membrane composition. *Nat Genet*, 2011, 43: 776-84
- [8] Andreu-Cervera A, Catala M, Schneider-Maunoury S. Cilia, ciliopathies and hedgehog-related forebrain developmental disorders. *Neurobiol Dis*, 2021, 150: 105236
- [9] Spasic M, Jacobs CR. Primary cilia: cell and molecular mechanosensors directing whole tissue function. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 71: 42-52
- [10] Fleming LR, Doherty DA, Parisi MA, et al. Prospective evaluation of kidney disease in Joubert syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12: 1962-73
- [11] Wang SF, Kowal TJ, Ning K, et al. Review of ocular manifestations of Joubert syndrome. *Genes (Basel)*, 2018, 9: 605
- [12] Tatour Y, Ben-Yosef T. Syndromic inherited retinal diseases: genetic, clinical and diagnostic aspects. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10: 779
- [13] Sumathipala D, Strømme P, Gilissen C, et al. Sudden death in epilepsy and ectopic neurohypophysis in Joubert syndrome 23 diagnosed using SNVs/indels and structural variants pipelines on WGS data: a case report. *BMC Med Genet*, 2020, 21: 96
- [14] 闫旭东, 肖代敏, 张志敏, 等. Joubert综合症的遗传学研究进展. *神经解剖学杂志*, 2020, 36: 473-6
- [15] Radhakrishnan P, Nayak SS, Shukla A, et al. Meckel syndrome: clinical and mutation profile in six fetuses. *Clin Genet*, 2019, 96: 560-5
- [16] Barisic I, Boban L, Loane M, et al. Meckel-Gruber syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23: 746-52
- [17] Doherty D, Parisi MA, Finn LS, et al. Mutations in 3 genes (*MKS3*, *CC2D2A* and *RPGRIP1L*) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis). *J Med Genet*, 2010, 47: 8-21
- [18] Gorden NT, Arts HH, Parisi MA, et al. *CC2D2A* is mutated in Joubert syndrome and interacts with the ciliopathy-associated basal body protein CEP290. *Am J Hum Genet*, 2008, 83: 559-71
- [19] Noor A, Windpassinger C, Patel M, et al. *CC2D2A*, encoding a coiled-coil and C2 domain protein, causes autosomal-recessive mental retardation with retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet*, 2008, 82: 1011-8
- [20] Veleri S, Manjunath SH, Fariss RN, et al. Ciliopathy-associated gene *Cc2d2a* promotes assembly of subdistal appendages on the mother centriole during cilia biogenesis. *Nat Commun*, 2014, 5: 4207
- [21] Barker AR, Renzaglia KS, Fry K, et al. Bioinformatic analysis of ciliary transition zone proteins reveals insights into the evolution of ciliopathy networks. *BMC Genomics*, 2014, 15: 531
- [22] Tallila J, Jakkula E, Peltonen L, et al. Identification of *CC2D2A* as a Meckel syndrome gene adds an important piece to the ciliopathy puzzle. *Am J Hum Genet*, 2008, 82: 1361-7
- [23] Liu HY, Wang LG, Dai LY, et al. CaMK II/Ca²⁺ dependent endoplasmic reticulum stress mediates apoptosis of

- hepatic stellate cells stimulated by transforming growth factor β 1. *Int J Biol Macromol*, 2021, 172: 321-9
- [24] Bachmann-Gagescu R, Dona M, Hetterschijt L, et al. The ciliopathy protein CC2D2A associates with NINL and functions in Rab8-MICAL3-regulated vesicle trafficking. *PLoS Genet*, 2015, 11: e1005575
- [25] Bachmann-Gagescu R, Phelps IG, Stearns G, et al. The ciliopathy gene *cc2d2a* controls zebrafish photoreceptor outer segment development through a role in Rab8-dependent vesicle trafficking. *Hum Mol Genet*, 2011, 20: 4041-55
- [26] Lewis WR, Bales KL, Revell DZ, et al. Mks6 mutations reveal tissue- and cell type-specific roles for the cilia transition zone. *FASEB J*, 2019, 33: 1440-55
- [27] Shi X, Garcia G 3rd, Van de Weghe JC, et al. Super-resolution microscopy reveals that disruption of ciliary transition-zone architecture causes Joubert syndrome. *Nat Cell Biol*, 2017, 19: 1178-88
- [28] Mougou-Zerelli S, Thomas S, Szenker E, et al. *CC2D2A* mutations in Meckel and Joubert syndromes indicate a genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat*, 2009, 30: 1574-82
- [29] Trujillano D, Bertoli-Avella AM, Kumar Kandaswamy K, et al. Clinical exome sequencing: results from 2819 samples reflecting 1000 families. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25: 176-82
- [30] Otto EA, Ramaswami G, Janssen S, et al. Mutation analysis of 18 nephronophthisis associated ciliopathy disease genes using a DNA pooling and next generation sequencing strategy. *J Med Genet*, 2011, 48: 105-16
- [31] Guo W, Lai Y, Yan Z, et al. Trio-whole-exome sequencing and preimplantation genetic diagnosis for unexplained recurrent fetal malformations. *Hum Mutat*, 2020, 41: 432-48
- [32] 李培, 黄燕茹, 蔡淑英, 等. *CC2D2A*基因突变导致Joubert综合征1例病例报告. *中国循证儿科杂志*, 2020, 15: 72-4
- [33] Méjécase C, Hummel A, Mohand-Saïd S, et al. Whole exome sequencing resolves complex phenotype and identifies *CC2D2A* mutations underlying non-syndromic rod-cone dystrophy. *Clin Genet*, 2019, 95: 329-33
- [34] Lam Z, Albaba S, Study D, et al. Atypical, milder presentation in a child with *CC2D2A* and *KIDINS220* variants. *Clin Dysmorphol*, 2020, 29: 10-6
- [35] Xiao DM, Lv CL, Zhang ZM, et al. Novel *CC2D2A* compound heterozygous mutations cause Joubert syndrome. *Mol Med Rep*, 2017, 15: 305-8
- [36] 苏艳华, 谢建生, 尉姗姗, 等. *CC2D2A*基因变异所致Joubert综合征一家系的临床及分子遗传学分析. *中华儿科杂志*, 2015, 53: 431-5
- [37] Srour M, Hamdan FF, Schwartzentruber JA, et al. Mutations in *TMEM231* cause Joubert syndrome in French Canadians. *J Med Genet*, 2012, 49: 636-41
- [38] Khan MI, Latif M, Saif M, et al. Whole exome sequencing identified a novel missense alteration in *CC2D2A* causing Joubert syndrome 9 in a Pakhtun family. *J Gene Med*, 2021, 23: e3279
- [39] Schueler M, Halbritter J, Phelps IG, et al. Large-scale targeted sequencing comparison highlights extreme genetic heterogeneity in nephronophthisis-related ciliopathies. *J Med Genet*, 2016, 53: 208-14
- [40] Kroes HY, Monroe GR, Van Der Zwaag B, et al. Joubert syndrome: genotyping a Northern European patient cohort. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24: 214-20
- [41] Takenouchi T, Kuchikata T, Yoshihashi H, et al. Diagnostic use of computational retrotransposon detection: successful definition of pathogenetic mechanism in a ciliopathy phenotype. *Am J Med Genet A*, 2017, 173: 1353-7
- [42] Bachmann-Gagescu R, Ishak GE, Dempsey JC, et al. Genotype-phenotype correlation in *CC2D2A*-related Joubert syndrome reveals an association with ventriculomegaly and seizures. *J Med Genet*, 2012, 49: 126-37
- [43] Naharro IO, Cristian FB, Zang JJ, et al. The ciliopathy protein TALPID3/KIAA0586 acts upstream of Rab8 activation in zebrafish photoreceptor outer segment formation and maintenance. *Sci Rep*, 2018, 8: 2211
- [44] Magiorkinis G, Blanco-Melo D, Belshaw R. The decline of human endogenous retroviruses: extinction and survival. *Retrovirology*, 2015, 12: 8
- [45] Mcconnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the kidney: a review. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77: 410-9
- [46] Akizu N, Silhavy JL, Rosti RO, et al. Mutations in *CSPP1* lead to classical Joubert syndrome. *Am J Hum Genet*, 2014, 94: 80-6
- [47] Abdelhamed ZA, Wheway G, Szymanska K, et al. Variable expressivity of ciliopathy neurological phenotypes that encompass Meckel-Gruber syndrome and Joubert syndrome is caused by complex de-regulated ciliogenesis, Shh and Wnt signalling defects. *Hum Mol Genet*, 2013, 22: 1358-72
- [48] Barroso-Gil M, Olinger E, Ramsbottom SA, et al. Update of genetic variants in *CEP120* and *CC2D2A*-with an emphasis on genotype-phenotype correlations, tissue specific transcripts and exploring mutation specific exon skipping therapies. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9: e1603
- [49] Drivas TG, Wojno AP, Tucker BA, et al. Basal exon skipping and genetic pleiotropy: a predictive model of disease pathogenesis. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 291ra97
- [50] Molinari E, Ramsbottom SA, Srivastava S, et al. Targeted exon skipping rescues ciliary protein composition defects in Joubert syndrome patient fibroblasts. *Sci Rep*, 2019, 9: 10828
- [51] Cierma Z, Janega P, Grochal F, et al. The first reported case of Meckel-Gruber syndrome associated with abnormal karyotype mosaic trisomy 17. *Pediatr Dev Pathol*, 2017, 20: 449-54
- [52] Bakhtiarzadeh MR, Hosseinpour B, Shahhoseini M, et al. Weighted gene co-expression network analysis of endometriosis and identification of functional modules associated with its main hallmarks. *Front Genet*, 2018, 9: 453