

DeSanto-Shinawi 综合征研究进展

曹绪, 熊博*

华中科技大学同济医学院法医学系 湖北武汉

【摘要】 儿童心理行为异常, 包括学习障碍, 注意力缺陷, 多动症, 智力发育障碍, 语言功能发育迟缓, 孤独症等, 严重影响儿童的发育及社会适应能力, 是重要的医学及社会问题。而神经系统发育异常, 尤其是脑结构及功能的异常是儿童心理异常的一个重要诱因。DeSanto-Shinawi 综合征是由 *WAC* 单倍体剂量不足引起的一组神经系统发育障碍类疾病。本文综述了已报道的 DeSanto-Shinawi 综合征的临床表型、*WAC* 基因的结构与生物学功能。通过总结已有的关于 DeSanto-Shinawi 综合征分子机制的研究, 指出了未来研究 *WAC* 基因对神经系统发育及儿童心理异常相关作用的两个方向, 并强调了深入探索神经通路激活对细胞自噬调控方式的影响以及关注 *WAC* 基因敲除后视力障碍的重要性。随着这一研究的深入, 必将为人类采取综合性措施预防和最终解决儿童心理疾患和行为异常类疾病产生深刻影响。

【关键词】 儿童心理行为异常; DeSanto-Shinawi 综合征; 神经发育; *WAC* 基因; 自噬; 视力障碍

【收稿日期】 2022 年 11 月 1 日 **【出刊日期】** 2022 年 12 月 30 日 **【DOI】** 10.12208/j.aip.20220013

Recent progress on molecular mechanism of DeSanto-Shinawi syndrome

Xu Cao, Bo Xiong*

Department of Forensic Medicine, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan, Hubei

【Abstract】 The abnormal development of nervous system can lead to the abnormality of brain structure, function and psychological behavior of children, affecting the development of children's mental intelligence. Heredity is a necessary material prerequisite for individual psychological development. DeSanto-Shinawi syndrome is a kind of neurodevelopmental disorder caused by an insufficient of *WAC* haploid. This article reviews the reported clinical phenotypes of DeSanto-Shinawi syndrome, structure and biological functions of *WAC* Gene. By summarizing the existing studies on the molecular mechanism of DeSanto-Shinawi syndrome, two directions for future research on the role of *WAC* gene in nervous system development are pointed out. The article emphasizes the importance of deeply exploring the influence of neural pathway activation on autophagy regulation, and proposes that visual impairment is a noteworthy phenotype in patients with *WAC* gene deletion. With the deepening of this research, it is bound to have a profound impact on the prevention and eventual resolution of psychological diseases and behavioral disorders in children through a comprehensive approach.

【Keywords】 Psychological and behavioral disorders in children; DeSanto-Shinawi syndrome; *WAC* gene; Autophagy; Visual impairment

儿童心理行为异常是儿科临床工作中常见的问题, 其中多种症状起源于幼儿时期, 并伴随患者整个生命周期, 造成患者生活质量严重下降, 并给患儿家庭带来沉重的经济负担。儿童常见的心理行为

异常, 包括学习障碍, 注意力缺陷, 多动症, 智力发育障碍, 语言功能发育迟缓, 孤独症等^[1]。任何一种心理特质与行为都受遗传因素的影响, 遗传因素在中枢神经系统发育缺陷导致的疾病中具有重要

*通讯作者: 熊博

作用^[2]。*WAC* 基因已被证实是一个与神经系统发育障碍相关联的高风险基因, *WAC* 基因导致的发育障碍被称为 DeSanto-Shinawi 综合征。目前已报道 DeSanto-Shinawi 综合征患者主要存在发育迟缓、智力障碍、行为异常、视力异常等临床表型。*WAC* 基因位于人类十号染色体短臂上, 常作为骨架蛋白参与生物学活动, 在进化过程中高度保守。目前关于 *WAC* 基因的研究主要集中在非神经系统上, 已知的主要生物学功能为促进组蛋白泛素化和调控自噬。表观遗传网络的构建将多个智力障碍相关的风险基因汇聚到了共同的分子和细胞途径上, 指出了神经元的分化和迁移障碍、突触形成、细胞信号转导和转录调控等途径具有成为一系列神经系统发育障碍类疾病治疗靶点的潜力。针对 *WAC* 对神经系统发育障碍影响机制的研究, 未来应将 *WAC* 对转录的调控作用与对神经系统发育相关通路的激活联系起来, 并深入探索神经通路激活后对细胞自噬的调控方式, 此外可深入关注 *WAC* 基因敲除引起的视力异常, 探明 DeSanto-Shinawi 综合征相关分子机制, 推进发育障碍患儿的遗传诊断。

1 DeSanto-Shinawi 综合征

DeSanto-Shinawi 综合征 (DESSH) 是一种罕见的、由 *WAC* 基因变异导致的神经发育障碍综合征。*WAC* 已被证明是一个与智力障碍和发育障碍高度相关的风险基因^[3]。通过对其转录本在不同组织中的丰度分析发现, *WAC* 基因广泛表达于多种组织, 在大脑中有较为明显的富集, 提示 *WAC* 基因可能与相关脑区的发育以及神经活动密切相关^[4]。外显子组测序首次建立起 *WAC* 基因与神经发育障碍之间的联系^[5]。果蝇中的敲低模型显示, *WAC* 同源基因 *wacky* 的缺失能造成果蝇适应性行为的缺陷^[6], 这与临床数据显示的在 *WAC* 基因突变的患者中, 出现了社交障碍、智力障碍、焦虑情绪以及表现出一定程度的认知能力下降等一系列症状相一致^[7]。

DeSanto-Shinawi 综合征患者表现包括突出前额、一字眉、鼻梁凹陷、眼睛深陷等共同的面部畸形特征。患者常见的肌肉骨骼特征包括短指畸形、胎儿指垫和扁平足。目前报道的临床发现的 DESSH 患者中, 肌张力减退是较为常见的症状^[8]。由于肌张力障碍, 约有 75% 的 *WAC* 突变婴儿被报道喂养困难, 少部分严重病例存在有胃-食管反流症状。在这些患

者中还发现了其它一些出现频率较低的伴随症状, 包括贫血、焦虑、注意力缺陷、睡眠障碍、呼吸系统异常、视觉障碍、癫痫等。存在包括皮质视力障碍、斜视和屈光不正等视力问题的个体, 也应考虑 *WAC* 相关的智力残疾。先天性异常最初被认为是 DESSH 患者的罕见情况, 但一些先证者具有的双肾和纤维脂肪瘤的临床特征^[9], 提示 *WAC* 基因功能缺失变异具有导致先天性异常的风险^[10, 11]。

然而, 目前对于 DESSH 患者的诊断是很困难的, 因为他们往往表现为非特异性发育迟缓、癫痫发作和肌张力减退等, 没有核心的诊断特征, 这就可能导致临床上对 DESSH 患者真实发病率的低估。

2 *WAC* 基因的结构与生物学功能

WAC 基因定位于染色体 10p12.1 区域, 编码 *WAC* 蛋白。*WAC* 蛋白由 648 个氨基酸组成, 有两个保守结构域, 即 N 端 WW 结构域和 C 端螺旋结构域。WW 结构域由 30 个氨基酸组成, 富含丝氨酸、脯氨酸和苏氨酸, 具有多个磷酸化位点, 能与 RNA 聚合酶 II 相互作用从而调控转录^[12]。C 末端卷曲螺旋结构域能够促进 RNF20-RNF40 的 E3 连接酶活性, 因此在介导 DNA 与蛋白相互作用、参与泛素化、调控高尔基体膜的形成、构成细胞骨架蛋白等过程中起着重要作用^[13, 14]。*WAC* 基因目前已知的功能包括促进组蛋白泛素化、参与构成 P97/P47 蛋白复合物、调控自噬等。脊椎动物中编码 WW 结构域与 coiled coil 结构域的基因序列高度保守, 提示 *WAC* 在动物进化中可能发挥着重要的功能。

WAC 基因的生物学功能主要有两个。一方面, *WAC* 基因参与调节细胞的自噬。自噬是细胞内的主要降解系统, 细胞质物质通过自噬传递到溶酶体并在溶酶体中降解。然而, 自噬的目的不是简单地清除物质, 而是作为一个动态循环系统, 用于细胞更新和维持细胞内环境稳定。在跨物种研究中, 许多自噬相关基因的同源基因在果蝇、线虫、植物和哺乳动物中陆续被发现, 提示细胞自噬在生物进化过程中的保守性。*WAC* 通过竞争性地与 GM130 结合, 抑制 GM130 与 GABARAP 的结合从而调节自噬^[15]。*WAC* 在果蝇中的同源基因 *wacky* 的缺失可以导致与 mTOR 通路受损相一致的特征^[16]。*WAC* 作为骨架蛋白还能够促进 TTT-Pontin/Reptin 复合体的形成, 这一复合体则能够介导 mTORC1 的激活进而调控自噬

[17]。

另一方面, WAC 可参与细胞内泛素化过程。组蛋白 H2B 泛素化是调节基因转录的重要组蛋白修饰之一。已知 RNF20/40 调节 H2B 泛素化, WAC 是 RNF20/40 的功能伙伴, 在转录激活时 WAC 被招募到 p21 基因位点, 因此, WAC 在 RNF20/40 依赖的 H2B 泛素化^[18]。高尔基体中的 WAC 可以激活 VCIPI35 的去泛素化功能, 后者能够与 VCP 相互结合, VCP 复合物能影响高尔基体合成通路中的膜融合过程, WAC 基因的缺失可能造成了该复合体的失调, 因此也造成了 VCP 基因转录水平的下调^[19]。

3 WAC 基因对神经系统发育类疾病影响机制的研究进展

人类致病突变中约有一半的病例是点突变造成的, 精准地编辑、修复突变位点可达到一次性终身治愈的疗效。然而对于大多数神经系统发育类疾病, 其发病机制不明, 同时也缺乏有效的治疗手段, 此类疾病的治疗与研究是生命医学的难题。由于基因功能的多样性与复杂性, 许多不同的致病基因常出现类似的症状, 或相同基因突变的患者表现出不同的临床症状, 为临床诊疗带来困难。针对于 WAC 相关的神经系统发育障碍类疾病, 现阶段没有正式的临床诊断标准。但近年来, 神经发育障碍类疾病的遗传和分子模型的产生提出了一种希望, 即神经发育障碍类疾病不再被认为是不可逆的认知缺陷, 至少在某些情况下, 单基因突变导致的神经发育障碍类疾病可以在患者的成年期得到改善。目前最常见方法是通过人类遗传学研究鉴定致病基因, 进而利用动物模型进行分子机制解析。近年来随着 Crispr 技术的发展, 从基因和分子的视角来研究神经系统发育类疾病受到越来越多的关注。

2011 年, Van 等人将许多智力残疾相关的基因汇聚到共同的表现遗传网络上, 指出智力残疾、自闭症和一系列其他认知障碍都有共同的分子和细胞机制, 包括神经元分化和迁移障碍、突触形成、细胞信号转导和转录调控等^[20]。许多基因汇聚到共同的分子和细胞途径上, 这表明针对这些途径的药物可能对更大群体的神经系统发育障碍患者具有有益的作用。临床试验表明, 这些药物靶向起作用的主要途径是突触的形成过程、染色质结构修饰、Ras 和 Rho 信号通路和 PI3K-mTOR 翻译控制等。研究

表明 WAC 可以激活 PIK1, 进而调控细胞有丝分裂过程^[21]。JNK 属于 MAPK 家族的一员, 基因关联研究表明, JNK 通路的异常导致了精神疾病的易感性, 包括自闭症、精神分裂与智力障碍等, 因此 JNK 通路具有成为一系列神经系统疾病治疗靶点的潜力^[22]。

这些观察结果为 WAC 基因导致的神经系统发育障碍类疾病的治疗提供了希望。通过分子诊断, 有助于我们从 WAC 基因中识别新的变异, 加深对与 WAC 基因突变相关的神经系统发育障碍的理解。

4 一个值得关注的表型——视力障碍

2011 年, Christian Wentzel 等观察了 6 例在 10p12p11 有部分重叠缺失区段的患者, 发现其都出现了视力障碍的临床表型^[23]。已知自噬过程的改变参与了某些眼部病理的发展, 自噬通路的异常也被证实与神经系统疾病, 尤其是神经退行性疾病具有密切的相关性^[24]。WAC 基因能在多种层面参与自噬通路的调控过程。因此, 关注自噬过程的调控可以为神经发育障碍及相关眼部疾病的治疗提供一种潜在的选择^[25]。

自噬能降解不必要的成分以实现细胞稳态, 对维持神经元的生存和正常功能至关重要。但自噬是一个需要处于控制平衡的过程^[26, 27]。mTOR 复合物是调控自噬最重要的调节因子, 当生长因子和营养物质丰富时, 通过抑制丝氨酸/苏氨酸激酶 ULK1 来阻止自噬途径的启动。在人类大脑衰老过程中, 自噬存在显著的转录下调。在糖尿病性视网膜病变(DR)中自噬也是一把双刃剑, 轻度应激条件下, 自噬有利于细胞存活, 而在重度应激条件下, 自噬失调可导致大量细胞死亡, 并可能在 DR 的起始和恶化中发挥作用。有丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 是最为经典的丝/苏氨酸蛋白激酶信号系统, 具有广泛的生物学功能。JNK 信号通路属于 MAPK 通路中的一种, JNK 家族包括三个成员 JNK1、JNK2 和 JNK3^[28]。JNK 信号通路可通过调整 Beclin-1 与磷酸化的 Bcl-2 家族蛋白结合来介导细胞自噬。研究证明, JNK 信号通路在细胞水平上对人眼相关疾病的影响非常大, JNK1 在眼部结构中发挥重要的作用, 主要表现在氧化应激、巨噬细胞凋亡、血管内皮生长因子的增生等几方面^[29]。由此可见, JNK 信号通路为眼部疾病的预防与治疗提供新的靶点及策略。

5 展望

迄今为止, 多项遗传学研究表明 *WAC* 基因突变可导致神经系统发育疾病, 然而, 目前对 *WAC* 分子功能的研究主要是在非神经系统中进行的, 已有的研究发现 *WAC* 基因能参与调节某些蛋白的泛素化水平及自噬通路的活性等, 但其对神经系统发育的影响机制尚不明确。未来是否能找到一种普遍机制, 从而以一种安全有效的方式改善 *WAC* 突变导致的神经系统发育障碍?

为回答这一问题, 后续可构建 *WAC* 基因缺失的动物遗传学模型, 针对 *WAC* 缺失导致模式动物神经系统发育异常的发病机制展开研究。斑马鱼具有、胚胎透明、发育迅速、体外受精等优势, 与人类在基因表达及功能方面常具有较高相似性, 因此斑马鱼被用于构建疾病模型^[30]。一方面, 通过抑制斑马鱼 *WAC* 基因的表达, 观察胚胎发育过程中表型的变化; 用自噬这个基本原理, 针对鱼眼睛做切片, 采用石蜡包埋组织切片、HE 染色以及原位杂交等方法, 观察敲除 *WAC* 后对斑马鱼眼睛在发育过程中是否有基础结构的变化, 并进一步探讨 *WAC* 基因影响的 JNK 通路在斑马鱼胚胎眼睛发育和形成中的作用。另一方面, 可以深入探索 *WAC* 基因敲除后相关神经通路对细胞自噬通路的调控作用方式, 将 *WAC* 对自噬的调控作用与神经系统发育通路的激活结合起来, 以 *WAC* 基因为切入点, 深入认识自噬一生物学过程, 为防治相关疾病提供重要干预靶点, 最终实现通过调控自噬而达到治疗神经系统重大疾病的目的。在此基础上探索其他可能的分子机制与潜在的治疗策略, 以期找到 DeSanto-Shinawi 综合征的潜在干预措施, 为儿童心理行为异常类疾病的临床诊疗提供新的思路。

参考文献

- [1] 叶慎花, 谭项良. 学龄前儿童行为问题的现状及影响因素分析[J]. 现代中小学教育, 2015, 31(04): 93-100.
- [2] 阙之煥. 论遗传、环境和教育在个体心理发展中的作用[J]. 广西师范大学学报(自然科学版), 1979, (01): 47-52.
- [3] Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders[J]. Nature Reviews Genetics, 2016, 17(1): 9-18.
- [4] Nagase T, Nakayama M, Nakajima D, et al. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XX. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro[J]. DNA Research, 2001, 8(2): 85-95.
- [5] Abdelhedi F, El Khattabi L, Essid N, et al. A de novo 10p11.23-p12.1 deletion recapitulates the phenotype observed in *WAC* mutations and strengthens the role of *WAC* in intellectual disability and behavior disorders[J]. American Journal of Medical Genetics Part A, 2016, 170(7): 1912-1917.
- [6] Lugtenberg D, Reijnders MRF, Fenckova M, et al. De novo loss-of-function mutations in *WAC* cause a recognizable intellectual disability syndrome and learning deficits in *Drosophila*[J]. European Journal of Human Genetics, 2016, 24(8): 1145-1153.
- [7] Zhou L, Bao C. Clinical characterization and *WAC* gene mutation profiling of DeSanto-Shinawi encephalopathy[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2022, 37(4): 307-310.
- [8] Quental R, Gonçalves D, Rodrigues E, et al. Congenital heart defects associated with pathogenic variants in *WAC* gene: Expanding the phenotypic and genotypic spectrum of DeSanto-Shinawi syndrome[J]. American Journal of Medical Genetics Part A, 2022, 188(4): 1311-1316.
- [9] Ho S, Luk HM, Lo IFM. Extending the phenotype of DeSanto-Shinawi syndrome: A case report and literature review[J]. American Journal of Medical Genetics Part A, 2022, 188(3): 984-990.
- [10] DeSanto C, D'Aco K, Araujo GC, et al. *WAC* loss-of-function mutations cause a recognisable syndrome characterised by dysmorphic features, developmental delay and hypotonia and recapitulate 10p11.23 microdeletion syndrome[J]. Journal of Medical Genetics, 2015, 52(11): 754-761.
- [11] Alsahlawi Z, Jailani M, Alaradi H, et al. A Case of DeSanto-Shinawi Syndrome in Bahrain with a Novel Mutation[J]. Case reports in pediatrics, 2020, 2020: 8820966.
- [12] Sudol M, Sliwa K, Russo T. Functions of WW domains in

- the nucleus[J]. FEBS Letters,2001,490(3):190-195.
- [13] Xu G M, Arnaout M A.WAC, a novel WW domain-containing adapter with a coiled-coil region, is colocalized with splicing factor SC35[J]. Genomics, 2002, 79(1):87-94.
- [14] Wolf E, Kim PS, Berger B. MultiCoil: a program for predicting two- and three-stranded coiled coils[J].Protein Science,1997,6(6):1179-1189.
- [15] Joachim J,Jefferies HB,Razi M,et al.Activation of ULK Kinase and Autophagy by GABARAP Trafficking from the Centrosome Is Regulated by WAC and GM130[J]. Molecular Cell,2015,60(6):899-913.
- [16] Lugtenberg D,Reijnders MR,Fencikova M,et al.De novo loss-of-function mutations in WAC cause a recognizable intellectual disability syndrome and learning deficits in Drosophila[J].European Journal of Human Genetics,2016, 24(8):1145-1153.
- [17] David-Morrison G,Xu Z,Rui YN,et al.WAC Regulates mTOR Activity by Acting as an Adaptor for the TTT and Pontin/Reptin Complexes[J].Developmental Cell,2016, 36(2): 139-151.
- [18] Zhang F, Yu X.WAC, a functional partner of RNF20/40, regulates histone H2B ubiquitination and gene transcription[J]. Molecular Cell,2011,41(4):384-397.
- [19] Meyer H,Bug M,Bremer S.Emerging functions of the VCP/p97 AAA-ATPase in the ubiquitin system[J].Nature Cell Biology,2012,14(2):117-123.
- [20] van Bokhoven H.Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities[J].Annual Review of Genetics, 2011, 45: 81-104.
- [21] Qi F, Chen Q, Chen H, et al. WAC Promotes Polo-like Kinase 1 Activation for Timely Mitotic Entry[J]. Cell Reports, 2018, 24(3): 546-556.
- [22] Coffey ET.Nuclear and cytosolic JNK signalling in neurons[J]. Nature Reviews: Neuroscience, 2014, 15(5): 285-299.
- [23] Wentzel C, Rajcan-Separovic E, Ruivenkamp CA, et al. Genomic and clinical characteristics of six patients with partially overlapping interstitial deletions at 10p12p11[J]. European Journal of Human Genetics,2011,19(9):959-964.
- [24] 潘婕,汪敬业,罗本燕.自噬与神经系统疾病研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2009,36(06):538-541.
- [25] Stavoe AKH, Holzbaur ELF. Autophagy in Neurons[J]. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2019, 35: 477-500.
- [26] Youle RJ, Narendra DP.Mechanisms of mitophagy[J]. Nature Reviews: Molecular Cell Biology,2011,12(1):9-14.
- [27] Guimaraes RS, Delorme-Axford E, Klionsky DJ,et al. Assays for the biochemical and ultrastructural measurement of selective and nonselective types of autophagy in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Methods, 2015,75:141-150.
- [28] Kyriakis JM, Banerjee P, Nikolakaki E, et al. The stress-activated protein kinase subfamily of c-Jun kinases [J]. Nature, 1994, 369(6476):156-160.
- [29] Du H, Sun X, Guma M, et al. JNK inhibition reduces apoptosis and neovascularization in a murine model of age-related macular degeneration[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2013,110(6):2377-2382.
- [30] 向文碧,何志旭,舒莉萍.斑马鱼白血病模型的研究进展 [J].医学综述,2020,26(2):6.

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS