

· 特约综述 ·

致死性发育不良 I 型与成纤维细胞生长因子受体-3致病基因

陈 畅¹ 鲁艳芹^{1,2,*}

1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)生物医学科学学院(省医药生物技术研究中心) (山东 济南 250117)

2. 山东第一医科大学第一附属医院内分泌科 (山东 济南 250014)

【摘要】致死性发育不良(TD)是一种严重的短肢侏儒症,临床上以四肢短小、胸腔狭窄、脑积水等为特征,是由成纤维细胞生长因子受体-3(FGFR3)基因突变所致。根据患者是否有弯曲的股骨,将TD分为TD I 和TD II 两种亚型,TD I 患者股骨弯曲,伴有或不伴有三叶草头骨,TD II 患者有直的股骨,均具有严重的三叶草头骨。本文主要就TD I 临床表现,致病基因FGFR3的结构、功能、致病机制和产前诊断的有关进展作一综述。

【关键词】致死性发育不良 I 型; 成纤维生长因子受体-3; 产前诊断

【中图分类号】R584.2+1; R681.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.07.002

Type I of Thanatophoric Dysplasia and Pathogenic Gene of FGFR-3

CHEN Chang¹, LU Yan-qin^{1,2,*}

1. School of Biomedical Science (Provincial Research Center of Medical Biotechnology), Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Science), Jianan 250117, Shandong Province, China

2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jianan 250014, Shandong Province, China

Abstract: Thanatophoric dysplasia (TD) is a severe short-limb dwarf disease characterized by short limbs, thoracic stenosis and brain malformation, which is caused by fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR3) gene mutation. According to whether the patient had bending femur, TD was divided into two subtypes: TD I and TD II. TD I patients had bending femur, with or without clover skull. TD II patients had straight femur, with severe clover skull. This paper mainly reviews the clinical manifestations of TD I, the structure, function, pathogenesis and prenatal diagnosis of FGFR3.

Keywords: Fetal Dysplasia; Fibroblast Growth Factor Receptor-3; Prenatal Diagnosis

致死性发育不良(thanatophoric dysplasia, TD)是一种罕见的常染色体显性遗传病,发病率为1:20,000~50,000^[1]。80%病例是由编码成纤维细胞生长因子受体的4p16染色体上的FGFR3基因杂合突变引起的^[2]。TD主要表现为严重的四肢短小,皮肤褶皱、胸腔狭窄、大脑畸形等^[2-3]。根据患者是否有弯曲的股骨,将TD分为TD I 和TD II 两种亚型,TD II 患者股骨弯曲,伴有或不伴有三叶草头骨;TD I 患者有直的股骨,均具有严重的三叶草头骨^[4]。TD I 是最常见的亚型,每60000个婴儿中有1个发病^[5-6]。

1 致死性发育不良I型临床表现

TD I 患者的主要临床表现为四肢短小,股骨弯曲,皮肤褶皱,大头畸形,腹部隆起。胎儿面部扁平,鼻桥凹陷,低位耳^[7]。尚有1例患者伴有严重的水肿,但水肿是否与TD I 直接相关,目前尚未证实^[8]。通常母亲在产检发现异常症状后一般会选择终止妊娠,而活产婴儿的存活率很低^[9]。母亲在妊娠时会伴有羊水过多而导致早产^[10],由于患者胸腔过度狭窄,肺部张力过高,肺功能不全,最终患者会死于呼吸衰竭^[7,11]。但也有生存期长达4~9年的,这些患者通常伴有听力、语言、精神障碍,生长迟缓,癫痫等,也有少数患者并发黑荆皮病^[12-15]。影像学显示患者伴有或不伴有三叶草头骨,股骨弯曲呈“电

话听筒样”,短管状骨干骺端变宽长有骨刺,肋骨和骨骼较短,长骨弓形,椎间盘间隙较宽,板状脊椎和H形椎骨,颅底和上颈椎明显狭窄。骨盆短而宽^[8,11]。

2 FGFR3基因结构与功能

FGFR3是成纤维细胞生长因子受体(FGFR)家族的一员,在细胞周期和血管生成过程,特别是在软骨发育中发挥重要作用^[16]。此外,FGFR3的过表达和突变已在多种癌症中被报道^[17-18]。FGFR3是目前已知的唯一导致TD的基因,定位于4P16.3染色体上,由19个外显子组成,分子量为16.5kb^[9]。FGFR3是一种单通道跨膜蛋白,主要由3部分组成,即胞外区、跨膜区和胞内区。其N端胞外结构域包括三个免疫球蛋白样亚结构域(Ig I、Ig II、Ig III),跨膜区由单个α螺旋组成,胞内区包含酪氨酸激酶结构域^[19]。FGFR3是一种受体酪氨酸激酶(RTK),与所有RTK一样,FGFs与FGFR3结合后,FGFR3发生二聚化,酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)磷酸化酪氨酸,然后募集并磷酸化STAT分子,STAT分子发生二聚化后可以将信号从细胞质传导到细胞核中,从而调控下游基因的转录过程^[20-21]。在正常状态下FGFR3调节骨和大脑皮层细胞的增殖、分化和发育。FGFR3在不同结构域的异常突变使酪氨酸激酶独立激活后,可导致多种不同的骨骼发育不良疾病,

【第一作者】陈 畅,女,本科生,主要研究方向:基础医学,遗传学骨病。E-mail: chenchang021123@163.com

【通讯作者】鲁艳芹,女,教授,主要研究方向:基础医学,遗传学骨病。E-mail: yqlu@sdfmu.edu.cn

如软骨发育不全症(achondroplasia, ACH)、软骨发育不良(hypochondroplasia, HCH)等^[22-23]。

3 致死性发育不良 I 型发病机制

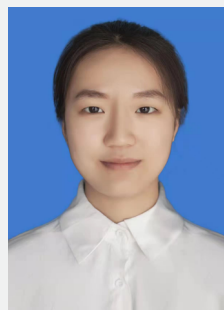
目前已经发现TD1存在19种不同类型的突变, 包括9种错义突变、1种插入突变和9种终止密码子突变(见表1)。而TD2仅有659Glu(K650E)一种突变类型^[24]。在9种错义突变中有6种(p.Arg248Cys、p.Tyr373Cys、p.Ser249Cys、p.Ter807Cys、p.Ser371Cys、p.Gly370Cys)是主要的突变类型。其中Arg248Cys和Tyr373Cys占有TD I 病例的60%~80%^[3]。这些突变发生在FGFR3的Ig2~Ig3连接结构域或胞外近膜结构域, 都涉及野生型氨基酸残基突变为半胱氨酸残基。在这种情况下, 突变的半胱氨酸残基可以在没有配体的情况下激发受体磷酸化, 促进受体的激活, 从而促进下游信号信号相关的激酶传导^[6,20,25], FGFR3的过度活化抑制成骨细胞的形成, 阻碍骨的正常生长^[20]。通过阻断配体与受体的结合, 阻断酪氨酸酶活性或拮抗FGFR3下游信号通路等方法来调节FGFR3诱导的信号通路为改善FGFR3基因相关的骨骼发育不良表型提供了可能性^[16]。Farmakis等^[20]在2014年报道一例发生Lys650Met突变的患者, 该患者的临床表型比较复杂, 既有表现出TD I 的临床症状如大头畸形、额突、腹部隆起等却不伴有弯曲的股骨, 同时患者还患有黑荆皮病, 由此推测该类突变与患者的严重表型有关。

Lindy等^[24]在2015年首次报道了一例患者发生c.742_743insTGT插入突变, 推测该突变和c.742C>T、c.746C>G有相似的作用机制。通过插入一个新的半胱氨酸残基可以和已存在的半胱氨酸残基之间形成二硫键, 从而导致FGFR3蛋白的二聚化增强。

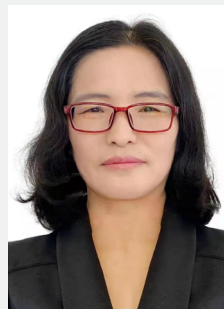
Gomes等^[25]在2018年通过对123个患有不同骨骼发育不良疾病的患者进行测序发现一例存在复合突变的患者, 该患者发生c.1130 T>C和c.1138G>A两种突变类型。这种突变可能对FGFR3的激活有加强效应, 类似于纯合子作用, 这可能是导致患者具有严重表型的原因。9种终止密码子的突变[c.2418G>T(Ter807Leu), c.2419 T>G(Ter807Gly), c.2419 T>C(Ter807Arg), c.2419 T>A(Ter807Arg), c.2420G>T(Ter807Leu), c.2420G>C(Ter807Ser), c.2421A>T(Ter807Cys), c.2421A>C(Ter807Cys), 和c.2421A>G(Ter807Trp)]导致了6种不同蛋白质序列的扩展和1个由链终止密码子突变导致的编码框架的延长^[11]。

4 致死性发育不良 I 型早期诊断与预防

虽然致死性发育不良的发病率比较低, 但是患者基本在围产期变会死亡, 因此早期的产前诊断是有必要的。TD I 的产前诊断包括超声检查和FGFR3的分子遗传学分析。Wang等^[26]发现TD I 患者的双顶骨直径与股骨长度比值(BPD/FL)均高于正常值, 推测BPD/FL的比值可作为筛查妊娠早期发育不良的有效超声检查标志物。John Wiley等人发现通过超声检查TD I 患者的颈透明度明显增厚^[29]。但2D超声检查并不能很好的观



陈 畅, 山东第一医科大学本科生, 研究方向为遗传学骨病。获得校级奖学金、泰山班奖学金, 荣获“优秀团员”“优秀团干部”“优秀学生”等荣誉。第七届“互联网+”比赛项目负责人, 获得校赛三等奖, 第十三届“挑战杯”省奖负责人, 拥有软著4项, 在申专利2项。



朱艳芹, 硕士生导师, 现任山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究员。主要研究方向为遗传学骨病, 擅长骨生化与分子生物学、罕见病学。兼任中国研究型医院罕见病分会理事, 中华预防医学会生物信息学分会委员, 山东省罕见病防治协会常务理事, 山东省医学会罕见病分会委员。《中国骨质疏松杂志》常务编委, 《Journal of Musculoskeletal Disorders and Treatment》与《Intractable & Rare Diseases Research》等杂志编委。主持或为主参与国家级、省级课题47项, 发表学术论文111篇, 授权发明专利11项(为首8项)、公开发明专利5项, 出版论著两部, 其中联合主编书籍《骨内科学》1部, 参加及应邀国内外会议报告60余次。曾获国家级省级奖励9项, 包括山东省科技进步奖一等奖1项(第4位)、二等奖3项(第2、3、3位)、中华医学科技奖三等奖1项(第4位)、山东省医学科技创新成果二等奖1项(首位)、三等奖2项(首位、第2位); 山东省软科学优秀成果二等奖(第2位); 市级及校级科研奖励6项。

察到患者的表型, 3D超声能够增强与TD相关的皮肤褶皱和颅面和肢体畸形的可视化, 因此3D超声检查辅助2D检查是有必要的^[11,30]。然而早期诊断虽然可以检查出患者的异常症状, 但很难与其他骨骼发育不良性疾病进行区分, 有报告曾指出仅有65%的胎儿通过产前超声诊断可以得到准确诊断, 因此准确及时的产前诊断致死性发育不良是一个艰巨的挑战, 需要更多的辅助检查来确诊疾病^[31-32]。有实验初步证实当游离胎儿DNA浓度 $\geq 3\%$ 时, 母体游离胎儿DNA检测在筛查胎儿新发软骨发育不良症和致死性侏儒症的基因突变或父源遗传性中具有较高的质控水平和准确性^[33]。Tan等^[5]首次提出TD I 患者伴有顶盖板发育不良和脑导水管狭窄, 胎儿的MRI具有描绘TD神经影像学特征的潜力, 这是超声检查无法做到的, 并可谓预后、产前死亡率预测和早期父母咨询提供额外的信息。在遗传咨询和未来靶向治疗的精准医学时代, 通过分子研究来识别FGFR3的突变对于TD的诊断是必不可少的, 因此可以通过羊水穿刺进行基因诊断^[23,32]。然而羊水穿刺等诊断具有挑战性, 通常需要有创检测。随着高分子通量测序的发展, 基因测序在分析母体血液中游离的DNA具有较大的潜力, 可以用于单基因疾病的产前诊断, 提供了一种准确、灵活的无创产前诊断, 该方法在怀孕11周后便可使用^[34]。

尽管该病的复发率小于2%, 但是早期的产前诊断和遗传咨询是有必要的^[8]。对于存活的患者, 由于患者胸腔狭窄、呼吸困难, 也因此给予患者正确的家庭护理和营养供给是必需的^[7]。

表1 与TD1相关FGFR3的所有突变类型

核苷酸改变	氨基酸改变	FGFR3外显子	参考文献
c.742 C>T	p.Arg248Cys	6	Lyn S. Chitty et al.,2015 ^[34]
c.746 C>G	p.Ser249Cys	6	Lyn S. Chitty et al.,2015 ^[34]
c.742_743insTGT	p.Arg248delinsLeuCys	7	Amanda S. Lindy et al.,2016 ^[26]
c.1118 A>G	p.Tyr373Cys	8	Lyn S. Chitty et al.,2015 ^[34]
c.1111 A>T	p.Ser371Cys	8	Lyn S. Chitty et al.,2015 ^[34]
c.1108 G>T	p.Gly370Cys	8	Rousseau et al.,1996 ^[35]
c.1949 A>T	p.Lys650Met	13	Shannon G et al.,2015 ^[22]
c.1130 T>C+c.1138 G>A	p.Leu377Pro+p.Gly380Arg	17	Gomes MES et al.,2018 ^[27]
c.1620 C>A+c.1454 A>G	p.Asn540Lys+p.Gln485Arg	18	Stephanie Pannier et al.,2009 ^[36]
c.2421 A>T	p.Ter807Cys	19	Rousseau et al.,1996 ^[35]
c.2419 T>C	p.Ter807Arg	19	Gaoli Jiang et al.,2019 ^[11]
c.2419 T>A	p.Ter807Arg	19	Gomes MES et al.,2018 ^[27]
c.2419 T>G	p.Ter807Gly	19	Lyn S. Chitty et al.,2015 ^[34]
c.2420 G>C	p.Ter807Ser	19	Gomes MES et al.,2018 ^[27]
c.2420 G>T	p.Ter807Leu	19	Lyn S. Chitty et al.,2015 ^[34]
c.2421 A>C	p.Ter807Cys	19	Chitty and Altman,2002 ^[36]
c.2421 A>G	p.Ter807Trp	19	Lyn S. Chitty et al.,2015 ^[34]
c.2418 G>T	p.Ter807Leu	19	Gaoli Jiang et al.,2019 ^[11]
c.2421 A>T	p.Ter807Cys	19	Gaoli Jiang et al.,2019 ^[11]

5 展 望

国内外学者对致死性发育不良的发病机制与致病基因功能及遗传方式进行了广泛的理论研究,该病是由4p染色体上的FGFR3基因突变所致的,属于常染色体显性遗传,但对其准确及时的产前诊断和治疗的研究还比较欠缺。致死性发育不良患者及家庭承担着巨大的生活压力和心理负担,因此对该病的产前诊断和治疗方案仍是今后的研究方向。

参考文献

- [1] Edward J O, Adejoke O M, Folashade A A, et al. Thanatophoric dysplasia: A case report[J]. Pan Afr Med J, 2020, 37: 220.
- [2] 师蕊婷, 侯月敏, 郭晋芳. 一例致死性骨发育不良的基因诊断及文献回顾分析[J]. 妇产与遗传(电子版), 2019, 9(4): 19-23.
- [3] Wainwright H. Thanatophoric dysplasia: A review[J]. S Afr Med, 2016, 106(6 Suppl 1): 50-53.
- [4] Chen C P, Chang T Y, Lin T W, et al. Prenatal diagnosis of hydrancephaly and enlarged cerebellum and cisterna magna in a fetus with thanatophoric dysplasia type II and a review of prenatal diagnosis of brain anomalies associated with thanatophoric dysplasia[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(1): 119-122.
- [5] Tan A P, Priego G. Thanatophoric dysplasia type 1 with tectal plate dysplasia and aqueductal stenosis[J]. Childs Nerv Syst, 2019, 35(6): 1059-1061.
- [6] Davanageri R S, Shokeen P D, Bannur H B, et al. Thanatophoric dysplasia type I: A rare case report at fetal autopsy[J]. J Lab Physicians, 2014, 6(2): 121-123.
- [7] Korday C S, Sharma R K, Paradhi S, et al. Lethal short limb dwarfism: Thanatophoric dysplasia-type I[J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(11): PJ01-02.
- [8] Calongos G, Hori M, Ogino M, et al. A case of thanatophoric dysplasia type I with fetal hydrops in the first trimester[J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2016: 1821230.
- [9] Herman T E, Siegel M J. Thanatophoric dysplasia, type I[J]. Perinatol, 2012, 32(6): 476-478.
- [10] Jiang G, Chen X, Dai D, et al. Clinical features and molecular genetic analysis of thanatophoric dysplasia type I in a neonate with a de novo c.2419T>C (p.Ter807Arg) (X807R) mutation in FGFR3[J]. Exp Mol Pathol, 2019, 111: 104297.
- [11] Baker K M, Olson D S, Harding C O, et al. Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type 1[J]. Am J Med Genet, 1997, 70(4): 427-436.
- [12] MacDonald I M, Hunter A G, MacLeod P M, et al. Growth and development in thanatophoric dysplasia[J]. Am J Med Genet, 1989, 33: 508-551.
- [13] Baker K M, Olson D S, Harding C O, et al. Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type 1[J]. Am J Med Genet, 1997, 70: 427-443.
- [14] Chen J, Liu J, Zhou Y, et al. Molecular therapeutic strategies for FGFR3 gene-related skeletal dysplasia[J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(12): 1303-1313.
- [15] Fromme J E, Schildhaus H U. FGFR3 overexpression is a relevant alteration in colorectal cancer[J]. Pathologie, 2018, 39(Suppl 2): 189-192.
- [16] Chew N J, Nguyen E V, Su S P, et al. FGFR3 signaling and function in triple negative breast cancer[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 13.
- [17] Sarabipour S, Hristova K. Mechanism of FGF receptor dimerization and activation[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10262.
- [18] Del Piccolo N, Placone J, Hristova K. Effect of thanatophoric dysplasia type I mutations on FGFR3 dimerization[J]. Biophys, 2015, 108(2): 272-278.
- [19] 威仁亮, 章振林, 康庆林. 软骨发育不全症与成纤维细胞生长因子受体-3致病基因[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2014, 7(1): 91-94.
- [20] Farmakis S G, Shinawi M, Miller-Thomas M. FGFR3-related condition: A skeletal dysplasia with similarities to thanatophoric dysplasia and SADDAN due to Lys650Met[J]. Skeletal Radiol, 2015, 44(3): 441-445.

(下转第 59 页)

- [21] Jung M, Park S H. Genetically confirmed thanatophoric dysplasia with fibroblast growth factor receptor 3 mutation[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102 (2): 290-295.
- [22] Chen S W, Chen C P, Wang L K, et al. Perinatal imaging findings and molecular genetic analysis of thanatophoric dysplasia type 1 in a fetus with a c. 2419T>G (p. Ter807Gly) (X807G) mutation in FGFR3[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56 (1): 87-92.
- [23] Patricia Y. d' Avis, Scott C. Robertson April N. Meyer, Wendy M. Bardwell, et al. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutation responsible for the lethal skeletal dysplasia thanatophoric dysplasia type I [J]. *Cell Growth&Differentiation*, 1998, 9 (1): 71-78.
- [24] Lindy A S, Basehore M J, Munisha M, et al. Identification of a novel insertion mutation in FGFR3 that causes thanatophoric dysplasia type 1[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170 (6): 1573-1579.
- [25] Gomes M E S, Kanazawa T Y, Riba F R, et al. Novel and recurrent mutations in the FGFR3 gene and double heterozygosity cases in a cohort of Brazilian patients with skeletal dysplasia[J]. *Mol Syndromol*, 2018, 9 (2): 92-99.
- [26] Wang L, Takai Y, Baba K, 3et al. Can biparietal diameter-to-femur length ratio be a useful sonographic marker for screening thanatophoric dysplasia since the first trimester? A literature review of case reports and a retrospective study based on 10, 293 routine fetal biometry measurements[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56 (3): 374-378.
- [27] De Biasio P, Ichim I B, Scarso E, et al. Thanatophoric dysplasia type I presenting with increased nuchal translucency in the first trimester[J]. *Prenatal diagnosis* 2005, 25 (5): 426-428.
- [28] 黄惠甜, 黄柳萍, 宁丽洁等. 405例胎儿颈项透明层增厚的超声产前诊断及预后分析[J]. *罕见病杂志*, 2021. 28 (06): 17-19.
- [29] Noe E J, Yoo H W, Kim K N, et al. A case of thanatophoric dysplasia type I with an R248C mutation in the FGFR3 gene[J]. *Korean journal of pediatrics*, 2010, 53 (12): 1022-1025.
- [30] Soo-Kyeong J, Lee N, Bae M H, et al. Chylous Ascites in an Infant with Thanatophoric Dysplasia Type I with FGFR3 Mutation Surviving Five Months[J]. *Fetal and pediatric pathology* 2018, 37 (5): 363-371.
- [31] 冯琳懿. 1-母体游离胎儿DNA检测在筛查胎儿新发突变或父源遗传疾病的应用[J]. *中国生育健康杂志*, 2021, 32 (4): 337-353.
- [32] Chitty L S, Mason S, Barrett A N, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric dysplasia: Next-generation sequencing allows for a safer, more accurate, and comprehensive approach[J]. *Prenatal diagnosis* 2015, 35 (7): 656-662.
- [33] Rousseau F, el Ghouzzi V, Delezoide A L, et al. Missense FGFR3 mutations create cysteine residues in thanatophoric dwarfism type I (TD1) [J]. *Human molecular genetics* 1996, 5 (4): 509-512.
- [34] Pannier S, Martinovic J, Heuertz S, et al. Thanatophoric dysplasia caused by double missense FGFR3 mutations. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2009, 149A (6): 1296-1301.

(收稿日期: 2022-01-11)