

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2010.00817

LITAF、*RAB7*、*LMNA*和*MTMR2* 基因在中国人腓骨肌萎缩症患者的突变分析

张如旭¹, 郭鹏², 任志军², 赵国华², 刘三妹¹, 刘婷¹, 资晓宏¹, 胡正茂³, 夏昆³, 唐北沙²

1. 中南大学湘雅三医院神经内科, 长沙 410013;
2. 中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008;
3. 中南大学医学遗传学国家重点实验室, 长沙 410078

摘要: 为了分析 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因在中国人腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT) 的突变特点, 文章分别应用 PCR 结合 DNA 序列分析方法和 PCR-单链构象多态性(PCR-SSCP)结合 DNA 序列分析方法对 6 个常染色体显性遗传家系先证者和 27 个散发病例进行 *LITAF* 和 *RAB7* 基因突变分析; 应用 PCR-SSCP 结合 DNA 序列分析方法对 14 个常染色体遗传的 CMT 家系先证者和 27 个散发患者进行 *LMNA* 和 *MTMR2* 基因突变分析。结果发现: *LITAF* 基因 c.269G→A、c.274A→G 序列变异和 *LMNA* 基因 c.1243G→A、c.1910C→T 序列变异, 未发现 *RAB7* 和 *MTMR2* 基因的序列变异。其中 *LITAF* 基因 c.269G→A、*LMNA* 基因 c.1243G→A 和 c.1910C→T 为新发现的单核苷酸多态; *LITAF* 基因 c.274A→G 为已知多态。说明 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因突变在中国人 CMT 患者中罕见。

关键词: 腓骨肌萎缩症; 脂多糖诱导肿瘤坏死因子α(*LITAF*); Ras相关GTP结合蛋白 7(*RAB7*); 核纤层蛋白 A/C(*LMNA*); 肌管蛋白相关蛋白 2(*MTMR2*); 基因突变

Mutation analysis of *LITAF*, *RAB7*, *LMNA* and *MTMR2* genes in Chinese Charcot-Marie-Tooth disease

ZHANG Ru-Xu¹, GUO Peng², REN Zhi-Jun², ZHAO Guo-Hua², LIU San-Mei¹, LIU Ting¹, ZI Xiao-Hong¹, HU Zheng-Mao³, XIA Kun³, TANG Bei-Sha²

1. Department of Neurology, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China;
2. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China;
3. National Key Laboratory of Medical Genetics, Central South University, Changsha 410078, China

Abstract: The purpose of this study was to understand the mutation features of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-α factor (*LITAF*), ras-associated protein RAB7 (*RAB7*), lamin A/C (*LMNA*) and myotubularin-related protein 2 (*MTMR2*) genes in Chinese Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) patients. Mutation analysis of *LITAF* gene was carried out using PCR combined with DNA sequencing, and mutation analysis of *RAB7* gene by PCR-single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) combined with DNA sequencing in 33 CMT patients including 6 probands of autosomal dominated CMT families and 27 sporadic patients; mutation analysis of *LMNA* and *MTMR2* genes was observed using PCR-SSCP combined with DNA sequencing in 41 CMT patients, including 14 probands of autosomal recessive CMT families and 27 sporadic patients. Two sequence variations c.269G→A and c.274A→G were detected in *LITAF* gene and two sequence variations c.1243G→A and c.1910C→T were detected in *LMNA* gene. No sequence variation was found in

收稿日期: 2009-10-30; 修回日期: 2010-03-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30600200)和湖南省自然科学基金项目(编号: 2006JJ30009)资助

作者简介: 张如旭(1975-), 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 神经系统遗传性疾病。E-mail: ruxu.zhang@yahoo.com.cn

RAB7 and *MTMR2* gene. Variations of c.269G → A in *LITAF* gene and c.1243G → A, c.1910C → T in *LMNA* gene are newly found SNPs in this study. Variation of c.274A → G in *LITAF* gene is known SNP reported in SNP database. Mutations in *LITAF*, *RAB7*, *LMNA*, and *MTMR2* genes are rare in Chinese CMT patients.

Keywords: Charcot-Marie-Tooth disease; lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α factor; ras-associated protein rab7; lamin a/c; myotubularin-related protein 2; gene mutation

腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)是一组最常见的具有高度临床和遗传异质性的周围神经单基因遗传病,发病率约为 1/2500。临床主要表现为进行性对称性远端肌无力和肌萎缩、腱反射减弱或消失、远端感觉减退^[1]。依据病理和电生理特点主要可分为CMT1 型(脱髓鞘型)和CMT2 型(轴索型)。遗传方式可为常染色体显性遗传(Autosomal dominant, AD)、常染色体隐性遗传(Autosomal recessive, AR)和X连锁遗传(X-linked)。分子遗传学研究至少已发现 39 个致病基因位点,其中 27 个致病基因已被克隆(<http://molgen-www.ua.ac.be/CMTMutations>)。目前约 70%的CMT患者能通过致病基因突变检测明确分子遗传学诊断,其中由 17p11.2 区包含*PMP22* 基因在内的 1.5 Mb的正向串联重复突变所致的CMT1A约占CMT患者总数的 40%~50%,*GJB1* 基因突变所致的CMTX1 约占CMT总数的 7%~12%,*MFN2* 基因突变导致CMT2A是CMT2 最常见的基因型,*GDAP1* 基因突变是CMT常染色体隐性遗传最常见的基因型^[2]。在前期研究中,我们对历年收集的 99 个家系进行了*PMP22*、*Cx32*、*MFN2*、*MPZ*、*EGR2*、*NFL*、*GDAP1*、*HSPB1*、*HSPB8* 共 9 个致病基因的突变分析,确诊了 7 个基因型共 52 个家系的基因诊断^[3-9]。为进一步了解CMT致病基因在中国人CMT患者的突变情况,本研究对未明确基因诊断的 47 例CMT家系先证者和散发患者进行*LITAF*(常染色体显性遗传的CMT1C型的疾病基因)、*RAB7*(常染色体显性遗传的CMT2B型疾病基因)、*LMNA*(常染色体隐性遗传的CMT2B1 型疾病基因)和*MTMR2*(常染色体隐性遗传的CMT4B型疾病基因)突变分析,以期了解上述 4 个基因在中国CMT人群的突变特点和发病频率。

1 材料和方法

1.1 研究对象

6 个常染色体显性遗传、14 个常染色体隐性遗传

传的CMT家系和 27 个散发患者为 1998~2006 年中南大学湘雅医院神经内科和医学遗传学国家重点实验室的中国遗传病保藏中心所收集的病例,来自湖南、湖北、江西、江苏、安徽、广东和山东等省市,其中男性 33 例,女性 14 例,起病年龄 1~49 岁,均符合Harding诊断标准^[10]。所有患者均已通过突变分析,排除*PMP22* 基因的大片段重复突变和*PMP22*、*CX32*、*MFN2*、*MPZ*、*EGR2*、*NFL*、*GDAP1*、*HSPB1*、*HSPB8* 基因点突变。

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 的提取

采 47 名先证者外周静脉抗凝血 5~10 mL,常规酚-氯仿法提取基因组 DNA,所有患者均知情同意。

1.2.2 多聚酶链反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)分析

PCR 引物在 Primer3 网站(<http://biocore.unl.edu/cgi-bin/primer3/primmer3-www.cgi>)设计,由上海博亚公司合成。引物所扩增的序列包括 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因编码区及外显子与内含子交界区前后至少 30 bp。引物序列及所扩增 PCR 产物片段大小见表 1。PCR 反应体系为 20 μ L,其中 dNTPs 200 μ mol/L,引物各 0.25 μ mol/L, $MgCl_2$ 1.5~2.0 mmol/L, gDNA 为 100 ng, *Taq* 酶 0.2 U 及 10 \times 缓冲液。反应条件为: 95 $^{\circ}$ 预变性 3 min, 然后 95 $^{\circ}$ 变性 15 s, 按各自复性温度(表 1)复性 30 s, 72 $^{\circ}$ 延伸 30 s 或 45 s, 30 个循环后于 72 $^{\circ}$ 再延伸 5 min。经 6%聚丙烯酰胺凝胶电泳后常规银染检测扩增成功后,取 7 μ L *RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因的 PCR 产物加等量的 2 \times 变性载样缓冲液混合, 95 $^{\circ}$ 变性 10 min, 上样于含 8%甘油、交联度为 49:1 的 6%非变性聚丙烯酰胺凝胶中, 8 W 恒功率, 4 电泳 24~30 h, 常规银染观察结果。由于 *LITAF* 基因编码

表 1 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因 PCR 扩增引物序列、片段大小及复性温度

| 基因 | 外显子 | 正向引物序列(5' 3') | 反向引物序列(5' 3') | 外显子大小 (bp) | 扩增片段 大小(bp) | 复性温度 () |
|--------------|-----|---------------------------|----------------------------|---------------|----------------|-------------|
| <i>LITAF</i> | 2 | ggACAAAgCTggATggAAgT | TCggTCACTCTCCTgATTCC | 220 | 425 | 58 |
| | 3 | AgATAgCCAgACgATgAACg | gAATgTCAAACgCATggTgCAg | 157 | 399 | 60 |
| | 4 | TgATCCCATCTCAAAATTCC | AggCAggAAACCGTggAAC | 109 | 493 | 60 |
| <i>RAB7</i> | 2 | gTgCAAgggAggTgTTTTgT | AAAgCAAgAAgTggCAgCA | 53 | 224 | 60 |
| | 3 | CAAgTAATTCgTgTCAgTTTCAgg | gATTTgAAgAACAgggAAggAA | 127 | 294 | 58 |
| | 4A | ggCACCCCTTgCATACAT | TTTTCAGgATCTCggggACT | 219 | 244 | 60 |
| | 4B | ggCCTTCTACAgAggTgCAg | AACCTTCCAAATTCACAAgg | | 245 | 60 |
| | 5 | CTggggAggATggAgTCAgT | ggTCAgTggTCAggCATCA | 129 | 250 | 60 |
| <i>LMNA</i> | 6 | gCAATgAgggCTgAAATgTT | TTggAAgAggAgAggggAAT | 96 | 244 | 60 |
| | 1A | CCgAgCagTCTCTgTCCTTC | CTgCgTCTCCgTTTCCAg | 356 | 256 | 60 |
| | 1B | CAgCTCCACTCCgCTgTC | ACTCTCACgCACTTTgCTC | | 290 | 60 |
| | 1C | CCgAgTCTgAAgAggTggTC | gCAAAgTTATCggCCTCCAg | | 279 | 60 |
| | 2 | TCTAggCACACAgACTCCTTC | TCAgACCAGgCACCACAT | 157 | 304 | 60 |
| | 3 | CCTggACCTgTTTCCACAT | gCCCAAgTCTgTCATCACC | 126 | 300 | 60 |
| | 4 | TggCCTCCCAggAACTAAT | gTAAgggTAgggCTgCCAAg | 171 | 287 | 60 |
| | 5A | CTATgCCTTCTggggATCAg | ggggTATCACCTgCTTCTgg | 126 | 280 | 60 |
| | 5B | CTCCCAgTCACCACAgTCCT | gggACACTTTTCATCCCTCTC | | 296 | 60 |
| | 6A | CCCTCCTTCCCCATACTTAgg | CAgggCCAgCTTgATgTC | 221 | 231 | 60 |
| | 6B | CTgCTggCggAAAAggAg | AAgTgggggTCTAgTCAAgg | | 224 | 61 |
| | 7A | TggACgAgTACCAGgAgCTT | ACTCCAgTTTgCgCTTTTTg | 223 | 293 | 61 |
| | 7B | TTgACTAgACCCCACTTgg | CCACTCTCTCCCTgATgCAg | | 311 | 61 |
| | 8 | gAgCAAgATACCCAAgAgC | TCTggAgAggAgAAAAggACAC | 108 | 259 | 60 |
| | 9 | CAGgTggTgACggTgAgTg | AgCTggCTCCgATgTTgg | 120 | 284 | 60 |
| | 10 | CACTggggTAgACATgCTg | CAGgCCAgCgAgTAAAgTTC | 90/111 | 296 | 61 |
| | 11A | CTgAgTggTCAgTCCCAgAC | CAGATTgTCCCCgAAgCTg | 270 | 280 | 61 |
| | 11B | gCTCTTCTgCCTCCAgTgTC | ggTgggCTgTCTAggACTCA | | 287 | 61 |
| | 12 | TgCCCCTCTTgTCTgAgC | gTgAggAggACgCaggAAg | 27 | 234 | 60 |
| <i>MTMR2</i> | 1 | TgTagCCgCgAAgACTgCT | CAgAAGTggTTCCCCAagTCC | 80 | 277 | 60 |
| | 3 | TgAAgCCCCATTTTTCC | CTCCATCAgTATCTCCTgCTAAA | 106 | 250 | 60 |
| | 5 | TgAgTgAAAAgTAgCCTTTgAAT | AgAACACACTAAgATgCTgAgAAgA | 76/46 | 291 | 60 |
| | 6 | ATTCTgAggTCTCTggAAATTACTg | AgCTACAAACAACACACTCATgTAC | 95 | 287 | 60 |
| | 7A | AAAgCATggAACgggTAAgA | CCATAAgAATTTTCACCTCgAC | 111 | 275 | 60 |
| | 7B | CCCATTgTTTTAgATgCTTCC | ATAggCgTgAgCCACCATgT | | 400 | 60 |
| | 8 | TTTTTgTATCCCACATTCACAgA | gACAAgTTTCTTTATACgACATCAAT | 102 | 285 | 60 |
| | 9 | TggCAAgTgTCTTTgCTTTT | TTCCACCCAgTTTCTTTgg | 84 | 368 | 60 |
| | 10 | gCTTCTgTCCTggTgTCgTT | TgCAAAggCTCATCCAAACT | 150 | 250 | 60 |
| | 11A | CCTCAgATgTCCTTTCATgg | TTTgTgAgACTgggCATTgg | 189 | 265 | 60 |
| | 11B | gAgTggAAAgCgAAgCAAAg | TgAAgAgCCAAgACAAgAACC | | 249 | 60 |
| | 12A | TTTCTTgTggAgTTTTCTTg | CAGTgggTTTCTCAATgTT | 186 | 268 | 60 |
| | 12B | ggAggTTATgAAAgTgAAgATgC | ggATATAgTAACACACCCACCTTA | | 199 | 60 |
| | 12C | AggAgATTgTgTACCCCAACA | CCAAgTATCAAAgCATTTACCC | | 216 | 60 |
| | 13A | TgAAATAATgATCCCTgATAAgCTg | TTTCTCCACAAggACTTCAAA | 207 | 270 | 60 |
| | 13B | TCTgTTTTCCAgCTTATTCTTgC | CgTTTACCCCACTAgATAAATgA | | 341 | 60 |
| | 14 | gTAAACCACAgCACCCgACT | CCAAATCTCCCCACTCTgAC | 93 | 286 | 60 |
| | 15 | TCAAAAggATCTACCCATgACAg | TgACCCAAAAGAAgACTTCAg | 114 | 299 | 60 |
| | 16 | AAAgTgTAAATggCTTATgTggTg | TgCTTTTAAggAgACAAAgTTgC | 177 | 299 | 60 |
| | 17 | ggCTTTggTCAggATTgC | gCCAgTgTAATCAAgAgTgTATAgC | 162 | 263 | 60 |

区序列仅 3 个外显子, 未对 PCR 产物进行 SSCP 分析, 直接测序。

1.2.3 DNA 序列分析

LITAF 基因扩增产物和经 SSCP 分析出现异常单链构象带的 *RAB7*、*LMNA*、*MTMR2* 基因扩增产物按常规方法回收纯化。回收产物经 ABI PRISM 3100 自动测序仪正反向测序。测序结果与人类基因组 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因序列比较 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)。如存在序列变异则查询单核苷酸多态 (Single nucleotide polymorphism, SNP) 数据库和突变数据库, 明确是否为已报道的 SNP 或致病突变。

1.2.4 健康对照检测和家系内共分离分析

发现 1 例散发患者 *LITAF* 基因外显子 3 的 c.269G A 序列变异, 该变异使正常序列 *Ssi* 限制性内切酶酶切位点消失。重新设计引物扩增 *LITAF* 基因外显子 3 (正向: 5'-CATCCCTGCGTTCCTCTCT-3', 反向: 5'-AGCACCGGCGTTATAGGAC-3'), 扩增片段大小为 208 bp, PCR 反应体系和反应条件同前。将该序列变异与 100 例健康对照扩增的相应 PCR 产物一起进行 *Ssi* 限制性内切酶酶切分析。酶切反应体系及条件: *Ssi* 限制性内切酶 (晶美公司) 4 U, 10×buffer 1 μL, PCR 产物 3 μL, 加水至总体积 10 μL, 37 反应 12 h。对发现序列变异的 2 个 AR-CMT 家系内成员的相应基因外显子经 PCR 扩增后测序, 进行家系内共分离分析。并对 100 例健康对照进行 *LMNA* 基因 7 号外显子和 10 号外显子进行 PCR 扩增后测序。

2 结果与分析

2.1 *LITAF* 基因突变分析

6 例 AD 遗传的 CMT 家系先证者和 27 例散发患者的 *LITAF* 基因所有外显子均扩增成功, 经直接序列分析发现 *LITAF* 基因外显子 3 的两种序列变异: 1 例散发患者 c.269G A 替换和 1 例散发患者 c.274A G 替换 (图 1)。

c.269G A 替换经查询 SNP 数据库未见报道。*LITAF* 基因外显子 3 的 PCR 产物经 *Ssi* 限制性内切酶酶切后产生 3 条带 (208、136、72 bp), 正常序列经

酶切后产生两条带 (136、72 bp)。在 100 例健康对照中有 7 例出现 208、136、72 bp 3 条带 (图 2), 说明 *LITAF* 基因 c.269G A 变异为人群中常见的、新发现的 SNP。

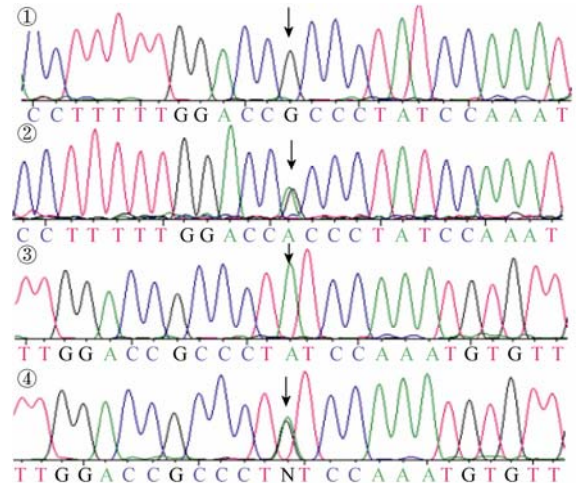


图1 *LITAF* 基因外显子 3 测序图

: 健康对照; : c.269G A 替换 (箭头); : 健康对照; : c.274A G 替换 (箭头)。

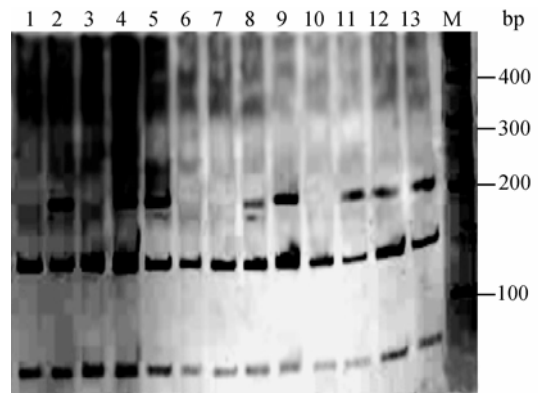


图2 *LITAF* 基因外显子 3 *Ssi* I 酶切图谱

患者 (第 5 泳道) 和 7 例健康对照 (第 2、4、8、9、11、12、13 泳道) PCR 产物酶切后均产生 208、136、72 bp 3 条带; M 为 Marker。

c.274A G 替换, 查询 SNP 数据库为已报道的 SNP, 编号为 rs9282774, 在不同种族的正常人群中发生率约为 1%~3%。

2.2 *LMNA* 基因突变分析

经 PCR 扩增, 得到 14 例 AR 遗传的 CMT 家系先证者和 27 例散发患者的 *LMNA* 基因所有外显子。在 1 个 AR 遗传 CMT 家系的外显子 7 发现异常 SSCP 条带 (图 3A), 经测序证实为 c. 1243G A 变异 (图 4A), 查询 SNP 数据库尚无报道, 家系内共分离分析

表明该序列变异不与疾病表型共分离(图 5), 100 例健康对照的 *LMNA* 基因外显子 7 经测序未发现该序列变异, 说明 c. 1243G → A 变异为人群中罕见的、新发现的 SNP。在 1 个 AR 遗传 CMT 家系的外显子 10 发现异常 SSCP 条带(3B), 经测序证实为杂合 c.1910C → T 变异(图 4B), 查询 SNP 数据库尚未见报道, 家系内共分离分析表明该序列变异不与疾病表型共分离(图略), 100 例健康对照的 *LMNA* 基因外显子 10 经测序分析共发现 12 例存在杂合 c.1910C → T 变异, 说明 c.1910C → T 变异为人群中常见的、新发现的 SNP。

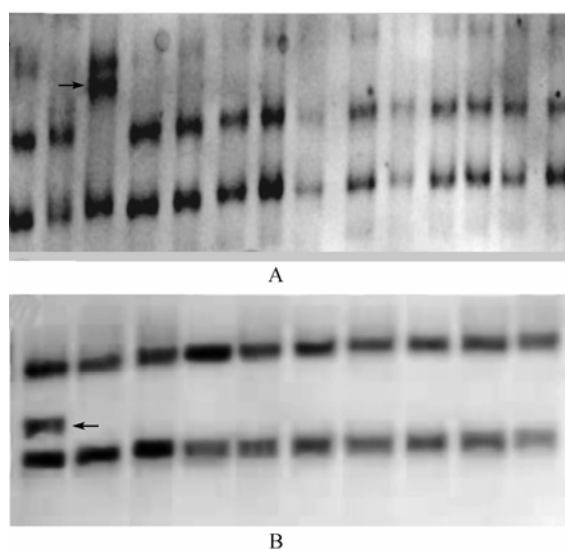


图3 *LMNA* 基因外显子7(A)和外显子10(B)的SSCP电泳图
箭头示异常 SSCP 泳带。

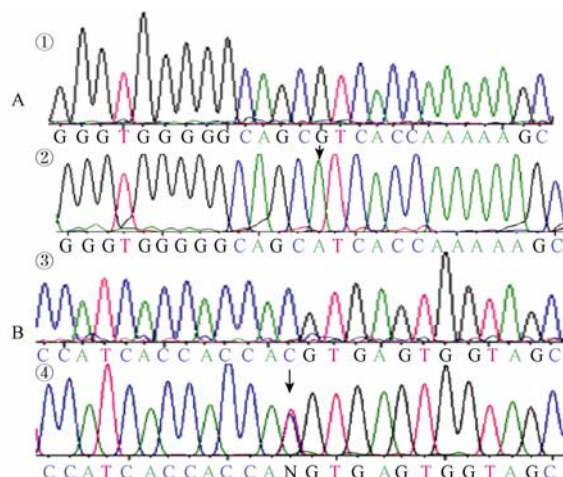


图4 *LMNA* 基因外显子7(A)和外显子10(B)测序图
①: 健康对照; ②: c.1243G→A 替换(箭头); ③: 健康对照; ④: c.1910C→T 替换(箭头)。

2.3 *RAB7*、*MTMR2* 基因突变分析

对 6 例 AD 遗传的 CMT 家系先证者和 27 例散发患者进行 *RAB7* 基因突变分析, 所有外显子经 SSCP 分析均未出现异常条带; 对 14 例呈 AR 遗传 CMT 家系的先证者和 27 例散发患者进行 *MTMR2* 基因突变分析, 所有外显子经 SSCP 分析均未出现异常条带。

3 讨论

常染色体显性遗传的 CMT 目前共定位 16 型,

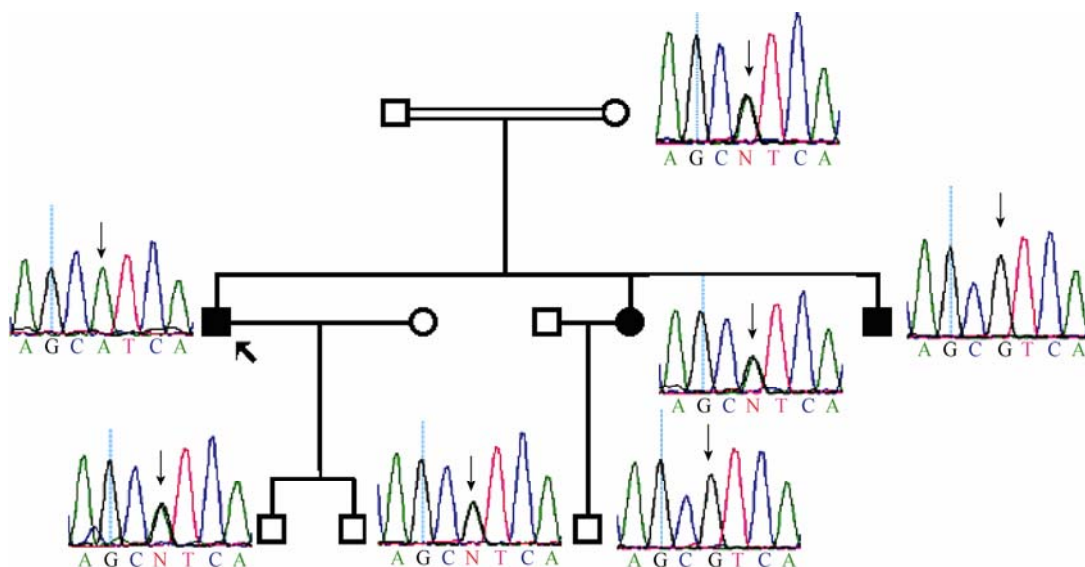


图5 AR-CMT 家系 *LMNA* 基因 c.1243G→A 的家系内共分离分析
◀ 先证者; ◻ 男性患者; ◻ 女性患者; ◻ 男性健康人; ◻ 女性健康人。

其中 13 个致病基因已克隆。2002 年 Street 等^[11,12]将 2 个 CMT1C 家系的致病基因定位于 16p13.1-p12.3, 并在 3 个 CMT1C 家系检测到 *LITAF* 基因的 Gly112Ser、Thr115Asn、Trp116Gly 突变, 从而证实 *LITAF* 基因为 CMT1C 的致病基因。1995 年 Kwon 等^[13]将一个美国 CMT2 大家系定位于 3q13-q22, 并命名为 CMT2B。2003 年 Verhoeven 等^[14]在 3 个 CMT2B 家系发现 *RAB7* 基因 2 个错义突变 Leu129Phe 和 Val162Met, 从而证实 *RAB7* 基因为 CMT2B 的致病基因。常染色体隐性遗传的 CMT 目前共定位 15 型, 其中 12 个致病基因已克隆。1999 年 Bouhouche 等^[15]将一个 AR 遗传的 CMT2 型大家系致病基因定位于 1q21.2-q21.3, 并命名为 CMT2B1。2002 年 De Sandre-giovannoli 等^[16]在 *LMNA* 基因发现了纯合突变 Arg298Cys, 与 3 个 CMT2B1 家系患者表型共分离, 从而明确 *LMNA* 是 CMT2B1 的疾病基因。1996 年 Bolino 等^[17]将常染色体隐性 CMT4B1 定位于 11q23, 2000 年^[18]发现了 5 种不同的 *MTMR2* 基因突变, 从而明确 *MTMR2* 基因是 CMT4B1 的致病基因。对已经排除突变频率相对高的致病基因 (*PMP22*、*Cx32*、*MFN2*、*GDAP1* 等) 突变的 CMT 家系进行 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因突变分析, 有助于了解其在中国 CMT 人群中的突变特点和 CMT 各基因型的分布频率, 为建立规范化的 CMT 基因诊断流程提供统计学依据。

本研究在 47 例 CMT 患者的 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因突变分析中仅发现 *LITAF* 基因的 2 个 SNP 和 *LMNA* 基因的 2 个 SNP, 未发现 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因的致病突变, 表明上述基因突变在中国人 CMT 患者中罕见, 不是常见病因。国际上对 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因突变分析也表明上述基因突变在 CMT 人群中并不常见。Saifi 等^[19]对 192 个 CMT 患者进行 *LITAF* 基因突变分析, 仅在 5 名患者中发现 4 种致病突变; 目前全世界仅报道了 4 个 CMT2B 家系, 发现 *RAB7* 基因的 3 种突变; 国外仅报道了导致 CMT 临床表型的 *LMNA* 基因的 1 个纯合突变; 2006 年 Song 等^[20]对 32 个中国人散发 CMT 患者进行 *LMNA* 基因突变分析, 未发现该基因的突变; 国际上共报道了 *MTMR2* 基因 12 个致病突变。目前国内尚无 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因突变导致 CMT 临床表型的报道。我们将继续收

集新的 CMT 家系, 扩大样本量进行 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因突变分析, 以期在中国人 CMT 患者中发现上述基因新的突变并分析各基因型频率。由于 *LITAF*、*RAB7*、*LMNA* 和 *MTMR2* 基因突变不是 CMT 常见病因, 在规范化 CMT 基因诊断流程中不应列为首选筛查基因。

参考文献(References):

- [1] Warner LE, Garcia CA, Lupski JR. Hereditary peripheral neuropathies: clinical forms, genetics, and molecular mechanisms. *Annu Rev Med*, 1999, 50: 263-275. [DOI]
- [2] Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 654-67. [DOI]
- [3] 张付峰, 唐北沙, 沈岩, 赵国华, 夏昆, 赵一强, 陈彪, 张成, 潘乾, 蔡芳, 刘小民, 罗巍, 张如旭, 郭鹏. 实时荧光定量 PCR 在周围髓鞘蛋白 22 基因重复或缺失检测中的应用. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22(5): 537-540.
- [4] 萧剑锋, 唐北沙, 夏家辉. 复科-马里-图思病 *Cx32*、*MPZ* 和 *PMP22* 基因点突变的特点. *中华神经科杂志*, 1999, 32(3): 142-145.
- [5] 张如旭, 唐北沙, 资晓宏, 罗巍, 夏昆, 潘乾, 龙志高, 胡正茂, 李小波. 腓骨肌萎缩症 *GDAP1* 基因突变分析. *中华医学遗传学杂志*, 2004, 21(3): 207-210.
- [6] Zhang RX, Luo W, Zi XH, Xia K, Cai F, Xiao JF, Zhao GH, Zhang FF, Shen L, Jiang H, Tang BS. Mutation screening of *Cx32* in Han Chinese patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of Peking University (Health Sciences)*, 2005, 37(1): 68-71. [DOI]
- [7] Tang B, Liu X, Zhao G, Luo W, Xia K, Pan Q, Cai F, Hu Z, Zhang C, Chen B, Zhang F, Shen L, Zhang R, Jiang H. Mutation analysis of the small heat-shock protein 27 gene in Chinese patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Neurol*, 2005, 62(8): 1201-1207. [DOI]
- [8] Tang BS, Zhao GH, Luo W, Xia K, Cai F, Pan Q, Zhang RX, Zhang FF, Liu XM, Chen B, Zhang C, Shen L, Jiang H, Long ZG, Dai HP. Small heat-shock protein 22 mutated in autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2L. *Hum Genet*, 2005, 116(3): 222-224.
- [9] 张如旭, 付敏, 资晓宏, 李小波, 张付峰, 夏昆, 潘乾, 胡正茂, 唐北沙. 中国人腓骨肌萎缩症线粒体融合蛋白 2 基因突变分析. *中华医学杂志*, 2009, 89(12): 3324-3327.
- [10] Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain*, 1980, 103: 259-280. [DOI]
- [11] Street VA, Goldy JD, Golden AS, Tempel BL, Bird TD,

- Chance PF. Mapping of Charcot-Marie-Tooth disease type 1C to chromosome 16p identifies a novel locus for demyelinating neuropathies. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(1): 244–250.[\[DOI\]](#)
- [12] Street VA, Bennett CL, Goldy JD, Shirk AJ, Kleopa KA, Tempel BL, Lipe HP, Scherer SS, Bird TD, Chance PF. Mutation of a putative protein degradation gene *LITAF*/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology*, 2003, 60(1): 22–26.
- [13] Kwon JM, Elliott JL, Yee WC, vanovich J, Scavarda NJ, Moolsintong PJ, Goodfellow PJ. Assignment of a second Charcot-Marie-Tooth type II locus to chromosome 3q. *Am J Hum Genet*, 1995, 57(4): 853–858.
- [14] Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K, Verpoorten N, Auer-Grumbach M, Kwon JM, FitzPatrick D, Schmedding E, De Vriendt E, Jacobs A, Van Gerwen V, Wagner K, Hartung HP, Timmerman V. Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein *RAB7* cause Charcot-Marie-Tooth type 2B neuropathy. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(3): 722–727.[\[DOI\]](#)
- [15] Bouhouche A, Benomar A, Birouk N, Mularoni A, Meggouch F, Tassin J, Grid D, Vandenberghe A, Yahyaoui M, Chkili T, Brice A, LeGuern E. A locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 1q21.2-q21.3. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(3): 722–727.[\[DOI\]](#)
- [16] De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat JM, Tazir M, Kassouri N, Szepietowski P, Hammadouche T, Vandenberghe A, Stewart CL, Grid D, Lévy N. Homozygous defects in *LMNA*, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(3): 726–736.[\[DOI\]](#)
- [17] Bolino A, Brancolini V, Bono F, Bruni A, Gambardella A, Romeo G, Quattrone A, Devoto M. Localization of a gene responsible for autosomal recessive demyelinating neuropathy with focally folded myelin sheaths to chromosome 11q23 by homozygosity mapping and haplotype sharing. *Hum Mol Genet*, 1996, 5(7): 1051–1054.[\[DOI\]](#)
- [18] Bolino A, Muglia M, Conforti FL, LeGuern E, Salih MA, Georgiou DM, Christodoulou K, Hausmanowa-Petrusewicz I, Mandich P, Schenone A, Gambardella A, Bono F, Quattrone A, Devoto M, Monaco AP. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet*, 2000, 25(1): 17–19.[\[DOI\]](#)
- [19] Saifi GM, Szigeti K, Wiszniewski W, Shy ME, Krajewski K, Hausmanowa-Petrusewicz I, Kochanski A, Reeser S, Mancias P, Butler I, Lupski JR. SIMPLE mutations in Charcot-Marie-Tooth disease and the potential role of its protein product in protein degradation. *Hum Mutat*, 2005, 25(4): 372–383.[\[DOI\]](#)
- [20] Song SJ, Zhang YZ, Chen B, Wang MJ, Wang YY, Zhang YJ, Yan M, Zhong N. No mutation was detected in the *LMNA* gene among sporadic Charcot-Marie-Tooth patients. *Journal of Peking University(Health Sciences)*, 2006, 38(1): 78–79.

•综合信息•

“第九届亚太人类遗传国际学术研讨会”将在香港召开

为了交流医学遗传学领域的新成果、新进展,共同探讨该领域的热点、难点问题,促进该领域的国际科技合作,亚太人类遗传学会、香港医学遗传学会定于2010年11月30—12月3日在香港联合举办“第九届亚太人类遗传国际学术研讨会”。会议官方网站: <http://hksmg.org/conference>

会议主要议题:大会的内容主要是遗传学与基因组研究在人类生物学和医学的影响。大会涉及人类遗传学的各个领域,包括医学遗传学,分子遗传学,临床遗传学,表观遗传学和表观基因组学,生殖遗传学,产前诊断,群体遗传学,复杂疾病,医学基因组学,癌症基因组学,线粒体遗传病,干细胞和组织工程,基因治疗法,公共卫生基因组学以及基因组时代出现的道德及法律问题。

会议论文:欢迎与会学者向会议提交论文或摘要,大会组委会将从中遴选优秀论文作者做学术报告,对于杰出的论文将给予奖励,并由会议组委会推荐部分优秀论文向《遗传学报》(*Journal of Genetics and Genomics*)(SCI收录)投稿,录用后优先发表,并免收版面费。同时会议期间还将设置专门的论文摘要展区。论文截止日期:2010年9月30日。

会议组委会联系人: 陈红、张东平 电话/传真:(010)84896617; E-mail: apchg2010@163.com