



主管单位:中国科学院
主办单位:中国科学报社
学术顾问单位:
中国人体健康科技促进会
国内统一刊号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)

中国科学院院士 卞修武
中国工程院院士 丛斌
中国科学院院士 陆林
中国工程院院士 张志愿
中国科学院院士 陈凯先
中国工程院院士 林东昕
中国科学院院士 饶子和
中国工程院院士 钟南山
中国科学院院士 赵继宗
中国工程院院士 徐兵河
中国科学院院士 葛均波
中国工程院院士 廖万清
中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:

主任:
张明伟
夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)

丁佳 王岳 王大宁 计红梅
王康友 朱兰 朱军 孙宇
闫洁 刘鹏 祁小龙 安友仲
吉训明 邢念增 肖洁 谷庆隆
李建兴 张思玮 张海澄 金昌晓
贺涛 赵越 赵端 胡学庆
胡珉琦 栾杰 钟时音 薛武军
魏刚

编辑部:

主编:魏刚
执行主编:张思玮
排版:郭刚、蒋志海
校对:何工芳
印务:谷双双
发行:谷双双
地址:
北京市海淀区中关村南一条乙3号
邮编:100190
编辑部电话:010-62580821
发行电话:010-62580707
邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:

京海工商广登字 20170236 号
印刷:廊坊市佳艺印务有限公司
地址:
河北省廊坊市安次区仇庄乡南辛庄村
定价:2.50 元
本报法律顾问:
郝建平 北京灏礼默律师事务所

黄荷凤团队:

首例阻断 IGF2 致病突变婴儿诞生

●本报记者 张双虎 ●黄辛

4月14日11点47分,随着一声响亮的啼哭,一名具有非凡意义的女婴在复旦大学附属妇产科医院诞生。

“这是全球首例应用胚胎植入前单基因遗传学检测(PGT-M)技术,阻断表观遗传印记基因 IGF2 致病突变成功诞下的健康胎儿。”中国科学院院士、复旦大学附属妇产科医院妇科内分泌与生殖医学科主任医师黄荷凤说,“这将为众多受类似疾病困扰的家庭带来更多生育健康后代的希望。”

揭开 4 次不良妊娠之谜

陆女士夫妇结婚7年,2016年第一次怀孕6个月时因无羊水行引产手术;2017年第二次怀孕因葡萄胎刮宫终止妊娠;怀揣着紧张期待的心情于2019年选择接受促排后成功怀上第三胎,却在孕6个月时意外发现胎儿膈疝而不得不再次引产。

2020年9月,经过一年多的身心调养,陆女士经自然怀孕第四次怀孕。但还没来得及享受这来之不易的喜悦,却又在产检时遭受命运的打击。异常的超声结果提示,胎儿左侧多囊肾发育不良,右肾偏小,单脐动脉,鼻骨发育不良,心脏结构异常,胆囊未探及,羊水欠充沛,胎儿整体偏小,生长比例不协调。

这一次,陆女士当机立断,在孕22周时选择做羊水穿刺,在医生的建议下进行了全外显子测序及家系验证项目检测。基因检测结果发现,胎儿存在 IGF2 基因一种杂合变异,家系验证结果证实陆女士丈夫同样携带该杂合突变,而陆女士的公公婆婆均不携带该变异。

“这提示该变异为新发变异。”黄荷凤团队成员、复旦大学附属妇产科医院妇产科遗传中心主任徐晨明说,“根据《ACMG 遗传变异分类标准与指南》,该变异为可能致病性变异。”

众所周知,绝大部分基因的遗传模式都遵循孟德尔遗传定律,而印记基因则允许基因以单等位基因、亲本特异性方式表达,是不符合孟德尔遗传定律的一类特殊表观遗传现象。印



研究人员在进行基因检测。
受访者供图

记基因的表达取决于等位基因的亲本来源,其中仅表达母系来源、父系等位基因不表达者被称为父系印记,而仅表达父系来源、母系等位基因不表达者则被称为母系印记——这似乎拓宽了人们对“传统遗传病”的认识。

IGF2 是一个印记基因,其编码的胰岛素样生长因子 2(IGF-II)是胎儿正常生长发育过程中发挥调节生长作用的一种关键蛋白。IGF2 等位基因的表达模式属于母系印记父系表达,也就是说来自母亲的 IGF2 基因发生突变,子代并不会因为携带致病基因而发病,而来自父亲的 IGF2 基因发生突变,子代则会因携带的致病基因表达异常而发病。

“IGF2 是银罗素综合征 3 型(SRS3)的致病基因。SRS3 是一种非常罕见的遗传异质性疾病,发病率约为 1/100000~1/3000,其主要的临床特征包括宫内和出生后生长发育迟缓、身体不对称和特征性面部畸形等。”黄荷凤团队成员、复旦大学附属妇产科医院主任医师林仙华说,“除了第四次妊娠具有较为典型的表现外,陆女士第一次妊娠的无羊水不排除膀胱发育不良的可能性,第三次妊娠的胎儿膈疝也与发育相关,均符合该基因的致病表现。”

遗传源头“浮出水面”

获得全外显子测序结果新突破后,黄荷凤团队针对该案例开展了会诊讨论:陆女士公婆不携带致病变异,而陆女士丈夫却携带致病变异。显然,陆女士丈夫携带 IGF2 基因的杂合变异为新发变异。

那么问题来了——为什么陆女

士丈夫和胎儿均携带相同的致病变异,但只有腹中的胎儿发病,而且每次怀孕胎儿都存在各种发育缺陷?

带着这个疑惑,黄荷凤团队进一步选取全外显子测序数据中,胎儿及其父亲共有的 6 个突变位点附近的单核苷酸(SNP)位点,结果证实变异位点所在的染色体来自胎儿的祖母。

“这就顺理成章解释了携带新发变异的胎儿父亲未见表型的原因(母亲来源的不表达),获得的分析结果也符合印记基因 IGF2 的遗传规律。”黄荷凤团队成员、复旦大学附属妇产科医院妇产科遗传中心陈松长说。

阻断印记基因的家族遗传

在明确了致病基因的遗传规律后,团队成员群策群力,制定方案进行生殖干预。

经与患者充分沟通并完善术前检查,遗传科医生构建检测该致病位点的体系,临床医生制定超促排卵的方案进行 PGT-M。最后在 5 个优质胚胎中挑选出 2 个不携带致病基因且染色体正常的胚胎。

2022年8月,移植1枚不携带 IGF2 基因变异的整倍体胚胎后,陆女士成功受孕。复旦大学附属妇产科医院的羊水穿刺产前基因诊断结果也与植入前诊断结果相符,为胎儿的健康提供二次保障。此后,整个孕期超声及产检各项指标均有着良好的结果,全程未出现严重的妊娠并发症,产科结局良好。

“这是临床遗传团队防控出生缺陷的又一次创新性突破,在一定程度上推动了人类辅助生殖技术的发展与进步。”陈松长说。