

# 全球首例 Au-Kline 谱系疾病 PGT 婴儿成功降生

● 丁思月

近日,一名健康男婴呱呱坠地。他的平安降生一扫小丽(化名)一家多年的阴霾,也牵动着上海复旦大学附属妇产科医院妇科内分泌与生殖医学科 / 生殖医学中心主任医师、中国科学院院士黄荷凤团队每个队员的心。

## 一次产检,是噩梦的开始

7年前,小丽和丈夫走进婚姻殿堂。婚后不久,小丽便怀孕了,当全家还沉浸在迎接新生命的喜悦时,一次产检却成了噩梦的开始——大排畸检出胎儿患有先天性心脏病并伴有宫内生长受限。经过慎重考虑,小丽夫妇艰难地决定放弃这个孩子。当时他们刚刚搬了新家,误以为是装修材料不够环保、通风时间不够长导致孩子出现了问题,并没有进行遗传学的相关检查。

小丽第二次怀孕的过程还算顺利,但到了大排畸的那天,B超医生反复看了很久,眉头紧锁,小丽的心也跟着提到了嗓子眼。不幸的是,这个胎儿也出现了与前胎类似的情况——先天性心脏病伴宫内生长受限。两次遭遇相似的不幸,给这个家庭带来了沉重的打击。为了能顺利生育健康孩子,小丽一家开始了四处求医之路,先后辗转于浙江、上海等地,期待能为肚里的孩子寻求到科学合理的病因学解释。

小丽表示,自己年纪不小了,已经进行了一次大孕周引产,胎儿心脏问题可以在出生后进行手术修复,最终决定给腹中胎儿一次机会。小丽孕41+周时,孩子出生了,但表型却比预期严重



小丽夫妇生育的健康宝宝。受访者供图

得多。除了心脏问题,孩子还表现出特殊面容、脑发育不良、肌张力异常、喂养困难、发育迟缓等症状。随着年龄的增长,孩子与同龄人间的差距也越来越明显,2岁时仍然不能独坐,不会说话,对外界声音几乎没有反应。

痛苦不堪的小丽夫妇只好带着孩子四处求医,想搞清楚为什么自己和丈夫明明身体健康,却接连两胎都出现了相似的问题?在这个过程中,小丽夫妇进行了几乎所有的遗传相关检测:基因芯片、染色体核型、线粒体测序、全外显子测序……一次次的希望和失望,让全家都笼罩在悲伤的情绪中。

他们还能不能拥有一个健康的孩子?

## 发现新致病基因

濒临放弃之际,小丽夫妇怀揣着最后一丝希望来到了上海,求助于黄荷凤团队。

在仔细询问病史、对患儿进行详细的表型调查后,复旦大学附属妇产科医院遗传中心主任徐晨明 / 研究员张静澜团队对小丽夫妇和孩子进行了家系全外显子组测序数据的重分析,发现在先证者的R基因上存在两个杂合变异,分

别遗传自父母。“这是一个新基因,目前尚未有与具体疾病相关联的报道,人们对其知之甚少。我们通过对基因进行预测分析,发现该基因变异有害且遗传方式相符。”徐晨明说道。

在进一步的分析和研究中,黄荷凤团队首次发现该患儿变异的R基因与引起Au-Kline综合症的HNRNPK基因存在相互作用,“小丽夫妇生育两胎患儿的表型几乎完全和Au-Kline综合征重叠,我们认为这些令人兴奋的结果是解决问题的途径和希望。”据此,黄荷凤推断,在小丽孩子身上发生的R基因变异极可能是导致Au-Kline谱系疾病的另一个新的致病基因。

为了进一步验证这个推断,黄荷凤团队开始了新致病基因和Au-Kline疾病发生的探索之路。在中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员、中国科学院院士李劲松及其团队的帮助下,团队利用CRISPR/Cas9对单倍体细胞进行了基因编辑,构建了携带R基因突变的“人造精子”,快速构建了突变小鼠模型。

研究发现,双等位基因变异的小鼠在形态、存活率上均与野生型 / 杂合型的小鼠有明显差异,表现出严重的胚胎致死性或结构畸形,同时体外的生化实验也证实了变异对基因功能的有害性。

## 借助第三代试管婴儿生育健康二胎

新基因的研究是一个相对漫长的过程,同时也需要一点机遇和运气。遍

访国内外的各大遗传检测中心和公共数据库,研究人员始终没有找到另一个独立的家系。

在这个等待的过程中,小丽夫妇有些坐不住了。随着年龄越来越大,卵巢的储备功能逐渐下降,他们越来越渴望拥有一个健康的孩子,也害怕因为年龄增大而永远失去生育孩子的机会。小丽夫妇迫切希望通过借助第三代试管婴儿技术(PGT)对带R基因复合杂合的胚胎进行剔除。

经黄荷凤和徐晨明的反复遗传咨询和充分知情告知,并经过伦理委员会讨论同意,小丽夫妇的PGT助孕请求获得批准。第一个周期获得4枚可以检测的胚胎,然而3枚均有染色体异常,剩余1枚带有R基因的复合杂合变异;第二个周期获得5枚可以检测的胚胎,其中1号胚胎既无染色体异常,也不携带R基因的两个变异。

移植后,小丽顺利怀孕,产检一路“绿灯”。孕中期,小丽在复旦大学附属妇产科医院遗传中心进行了产前诊断,再次确认胎儿不携带R基因的变异,染色体核型和大排畸也都正常。终于在6月9日,小丽足月剖宫产下了9.2斤的男婴,新生儿各方面都十分健康。

黄荷凤表示,对于生育过新发突变或反复相同畸形患儿的夫妻,再次生育之前有必要进行遗传学咨询,对疾病病因进行筛查及诊断,一旦获得充分的证据,明确致病基因及突变位点,可针对性实施PGT助孕,阻断出生缺陷的发生。

# 免疫联合靶向治疗为罕见亚型肾癌治疗提供新思路

**本报讯** 近日,上海交通大学医学院附属仁济医院副院长薛蔚团队在《欧洲泌尿科杂志》发表论文,介绍了进展期延胡索酸水合酶(FH)缺陷型肾癌患者应用免疫联合靶向治疗新方案。该团队还在同期杂志针对联合治疗策略配发了述评。这一研究为罕见肾癌亚型患者治疗提供了新思路。

FH缺陷型肾癌作为2022年世界卫生组织(WHO)新定义的一种罕见

病理亚型的肾癌,其发病年龄偏早,侵袭性强,极易发生早期转移,患者预后不尽人意,临床诊治策略亟待探索。

“此前对进展期FH缺陷型肾癌患者,现有系统治疗方案有限且存有争议。”薛蔚对记者说,“FH缺陷型肾癌在临床表现和病情进展上有别于其他类型肾癌,这决定了其在筛查、诊断、治疗和随访等方面都需要特殊而全面的考虑,必须由专业团队负责这类患

者的全程管理。”

在薛蔚带领下,仁济医院泌尿外科教授张进牵头开展了一项全国多中心回顾性研究,入组了来自北京大学第一医院、中山大学第一附属医院、浙江大学第一附属医院等全国15家临床医疗机构共77例患者。这是迄今为止全球范围内报道的最大队列,其中包括70例FH基因胚系突变的遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(HLRCC)患者及44个家系。

该团队从国人独特的基因特征及临床表型研究中发现,病理联合基因检测可显著提高诊断准确度,免疫联合靶向治疗方案是未来方向,患者家系成员接受遗传咨询至关重要。在此基础上,仁济医院泌尿科正在开展一项前瞻性标记物探索实验,以期精准治疗提供更有力的证据。 (张双虎 黄辛)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.05.029>