

· 综 述 ·

先天性睑裂狭小综合征患者中 *FOXL2* 基因相关遗传学研究进展

杨琳 综述 柯敏 陈晓敏 审校

武汉大学中南医院眼科 430071

通信作者:柯敏, Email: keminyk@163.com

【摘要】 先天性睑裂狭小综合征(BPES)是一种罕见的先天性眼睑及颜面部发育异常,典型的眼睑发育异常主要表现为睑裂狭小、逆向内眦赘皮、上睑下垂和内眦间距过宽。BPES 分为两型, I 型表现为眼睑畸形及女性患者不孕,男性患者生育功能正常; II 型 BPES 患者临床表现为眼睑发育不良同时男女患者均可生育。通过对 BPES 患者行遗传学分析发现 *FOXL2* 基因是首位致病基因,并且 *FOXL2* 基因突变与 2 种表型 BPES 发病均有关。随着研究的深入, *FOXL2* 基因型与表型的关系越来越受到关注,而且有研究发现 *FOXL2* 基因的同突变在不同家系,甚至同一家系可能出现不同表型。就 *FOXL2* 基因突变与 BPES 之间的关系进行综述。

【关键词】 先天性睑裂狭小综合征; 遗传学; *FOXL2* 基因

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200509-00323

Advances in genetic research of *FOXL2* in patients with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome

Yang Lin, Ke Min, Chen Xiaomin

Department of Ophthalmology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Ke Min, Email: keminyk@163.com

【Abstract】 Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES) is a rare autosomal dominant disease, which has been divided into two types according to whether it involves premature ovarian failure. BPES is characterized by typical eyelid malformations, including a narrowed horizontal palpebral aperture, ptosis, epicanthus inversus and telecanthus. Mutations in *FOXL2* have been identified in the majority of patients with BPES. With the deepening of research, the relationship between *FOXL2* genotype and phenotype has received more and more attention, and some researchers have found that the same mutation of the *FOXL2* gene may have different phenotypes in different families or even the same family. This review summarizes the relationship between *FOXL2* gene mutation and BPES.

【Key words】 Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome; Genetics; *FOXL2* gene

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200509-00323

FOXL2 基因仅为 2.7 kb, 由 1 个外显子组成, 其编码 1 个由 376 个氨基酸组成的跨膜蛋白。*FOXL2* 基因主要包括 1 个由 100 个氨基酸组成的具有结合 DNA 功能的结构域和 1 个功能尚不明确的聚丙氨酸结构域^[1]。*FOXL2* 基因在小鼠胚胎眼睑发育的关键时期特异性高表达, 随着胚胎眼睑发育其表达量也相应升高, 如果局部 *FOXL2* 基因表达缺失则可引起眼睑发育异常。*FOXL2* 基因也特异性表达于卵巢滤泡细胞, 其调控异常可以导致卵巢早衰。此外, *FOXL2* 基因在垂体促甲状腺细胞和晶状体纤维等也有一定的表达。先天性睑裂狭小综合征(blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome, BPES)是一种罕见的先天性眼睑及颜面部发育异常, 典型的眼睑发育异常主要表现为睑裂狭小、逆向内眦赘皮、上睑下垂和内眦间距过宽, 部分患者还伴有智力低下、身材矮小、小头畸形等^[1-4]。通过对 BPES 患者行遗传学分析发现, *FOXL2* 基因是首位致病

基因, 并且 *FOXL2* 基因突变与 2 种表型 BPES 的发病均有关。

1 *FOXL2* 基因克隆定位

Fryns 等^[5]1993 年在 1 例 6 岁男性 BPES 患者中发现 3 号染色体长臂的缺失, 首次将 BPES 致病基因定位在 3q22~q23 区域。有研究者通过细胞遗传学分析在 BPES 患者中发现有 q22~q23 区域的缺失^[6-7], 以及一些平衡易位, 如 t(3;7)(q23;q32)、t(3;21)(q23;q22.1)、t(3;4)(q23;q15.2)^[8-10]等, 支持 BPES 基因定位于 3q23 区域。家系连锁分析也将 BPES 致病基因定位在 3q22~q23 区域^[11-13]。然而, 也有少数报道将 BPES 致病基因定位于其他区域, 如 7p13~p21、3p25 和 7q34 等^[14-15]。Oley 等^[4]以酵母人工染色体(yeast artificial chromosome, YAC)为克隆载体制作了序列标记位点(sequence-tagged site, STS)物理图谱并通过对 1 例 BPES 患者行基因精确

定位确定了一个 1 Mb 的 YAC。研究者进一步采用更小重叠的细菌人工染色体和 P1 载体衍生的人工染色体克隆构建了此 1 Mb 区域的物理图谱,进一步将断裂点定位在基因组 DNA 的 2 kb 范围内,最终定位了 2 个新基因 *FOXL2* 和 *c3orf5*。研究者又通过对 6 个家系和 1 例散发 BPES 患者进行基因突变分析,发现所有患者均存在 *FOXL2* 基因突变,包括碱基替换和重复,家系中正常人及 100 名正常对照者中均未发现 *FOXL2* 基因突变,所有患者中均未发现 *c3orf5* 基因突变,说明 *FOXL2* 基因可能是 BPES 的候选基因。De Baere 等^[16]在 33 例 BPES 先证者(3 例 I 型,9 例 II 型,7 例不确定类型,14 例散发)中筛查 *FOXL2* 基因编码区突变,结果发现 67% 患者有 *FOXL2* 基因突变,在 200 名正常对照者中未发现 *FOXL2* 基因突变。这些研究进一步证实 *FOXL2* 基因为 BPES 候选基因,并且可以导致 I 型和 II 型 BPES^[17]。

2 BPES 患者中 *FOXL2* 基因突变研究

在 BPES 中约 88% 的患者存在 *FOXL2* 基因突变,其中编码区的突变占 81%^[18]。研究者们通过对 BPES 家系以及散发病例 *FOXL2* 基因研究,至今已经发现来自不同种族 BPES 患者中的 200 多个 *FOXL2* 基因突变(可参考人类 *FOXL2* 基因突变数据库 <http://medgen.ugent.be/foxl2>),其中错义突变占 11%,无义突变占 12%,移码突变占 44%,框移突变占 33%^[16,19-20]。*FOXL2* 基因突变存在 2 个热点,即突变导致多聚丙氨酸的延长占 31%,新的框架外复制占 13%^[19-20]。除此之外,De Baere 等^[16,19]通过对突变后预测蛋白分析,推测 *FOXL2* 基因突变的基因型和表型之间存在一定的联系。基因突变导致预测蛋白在聚丙氨酸之前截短通常表现为 I 型 BFPS;突变导致多聚丙氨酸结构域延长往往表现为 II 型 BFPS;然而突变导致预测蛋白包含完整的 DNA 结构域和聚丙氨酸结构域,2 种表型均可能出现。Oley 等^[4]也发现了类似的基因型与表型之间对应关系。De Baere 等^[19]在 1 个 BPES 家系中发现了 c.822C>G(p.Y274*)突变,该突变由 II 型母亲遗传给其女并表现为 I 型,在 33 岁时通过卵子捐赠成功孕育了 1 女,这是首次报道的在同一家系发现同一突变导致不同表型。研究者分别在 1 个 II 型家系和 1 个 I 型家系中发现了 c.804-805insC 突变,也是首个被报道的同一突变在不同家系中表现不同表型。

3 *FOXL2* 基因突变与 BPES 表型研究

De Baere 等^[19]根据 *FOXL2* 基因突变后对预测蛋白的影响将突变类型分为 8 个组。

在 A 组中,突变后预测截短的蛋白无叉头状结合域 Forhead 及其后的所有氨基酸序列。在 B 组中,预测的截短蛋白包含部分 Forhead 叉头状结合域。A 组和 B 组突变以后预测蛋白均缺乏完整的 Forhead 叉头状结合域,根据 De Baere 等^[16]研究的基因型-表型关系,缺乏完整的 Forhead 叉头状结合域均表现为 I 型。目前临床研究报道的突变也都符合这种表型。

在 C 组中,蛋白截短,包含完整的 Forhead 结合域,没有聚丙氨酸结构域及其后的转录激活区多表现为 I 型。Oley 等^[4]

对 1 个散发病例进行 *FOXL2* 基因测序分析,发现 1 个缺失加插入的杂合突变 c.500_501 delTCinsAA,该患者除眼睑畸形外,还伴有发育迟滞、子宫和卵巢正常,但是卵巢中没有卵泡,检查发现血清雌激素降低,黄体生成素和卵泡雌激素升高,表现为 I 型 BPES;同时,在 1 个 3 代 BPES 家系中发现了另一个缺失加插入突变 c.397delGinsAT,该家系中 2 例女性患者均伴有卵巢发育不良,并分别在 2 个 4 代 BPES I 型的家系中发现了 2 个新的错义突变 c.611G>A 和 c.655C>T。De Baere 等^[16]在另一个 I 型 BPES 大家系中也发现了同样的错义突变 c.655 C>T。Corrêa 等^[21]对 1 例 28 岁伴有卵巢早衰女性 BPES 患者进行 *FOXL2* 基因直接测序,发现了 1 个缺失突变 c.627delT。Jiang 等^[22]对 1 个连续传递 4 代的 II 型 BPES 家系进行研究,发现了 1 个新的重复突变 c.475dupC,该突变导致的预测蛋白改变属于 C 组,却表现为 II 型。

在 D 组中,蛋白截短,包含完整的 Forhead 结合域和多聚丙氨酸结构域,无转录激活区。突变 c.822C>G(p.Y274*)是 De Baere 等^[19]首次报道的在同一家系发现同一突变导致不同表型。De Baere 等^[19]对 1 个比利时家系的 2 例患者进行测序分析,发现了 *FOXL2* 基因 1080-1096 之间 17 个碱基重复,该突变由患病母亲传递给其子,表现为 II 型 BPES,并且在 1 个 II 型 BPES 的 4 代家系中也发现了同样的突变。然而,该突变在另一个 I 型家系和散发病例中也被检测到,该家系中 30 岁女性患者伴有卵巢早衰,散发病例中 17 岁女性伴有原发性闭经。因此,在 D 组中还可以看到同一突变在不同家系可以出现不同表型。

在 E 组中,蛋白延长,包含完整的 Forhead 结合域和多聚丙氨酸结构域,转录激活区突变。该组中插入突变 c.804-805insC 分别在 1 个 II 型家系和 1 个 I 型家系中发现,也是首个被报道的同一突变在不同家系中表现不同表型^[19]。Yamada 等^[23]在 1 个 3 代 II 型的家系进行 *FOXL2* 基因测序,发现 1092-1108 之间 17 个碱基的缺失,该家系中患病的女性卵巢功能均正常。同时,该突变也在一个伴有卵巢功能不良的 BPES 散发患者中检测到。通过分析 D 组和 E 组中突变与表型的联系可以看出,当突变后预测蛋白包含完整的 Forhead 结合域和多聚丙氨酸结构域,无论截短还延长,都可以导致 2 种表型。

在 F 组中,突变导致多聚丙氨酸肽段框架内移码突变,蛋白延长。此区域是突变热点,通常导致 II 型 BPES。Beysen 等^[20]对 164 例 BPES 患者行 *FOXL2* 基因检测,发现聚丙氨酸扩增占 30%,其中 909-938 之间 30 bp 重复最常见,然而这一突变的表型在不同家系中也具有多样性。Beysen 等^[20]对 1 个伴卵巢早衰的 35 岁女性散发 BPES 患者行 *FOXL2* 测序也发现了该突变,虽然同样使预测蛋白多聚丙氨酸延长,却导致 I 型 BPES。

在 G 组中,错义突变多发生在 Forhead 结合域,其表型与基因型联系尚不明确。Wang 等^[24]对 1 个 3 代 II 型 BPES 家系直接测序,在 Forhead 结合域发现 1 个错义突变 c.241T>C,该家系中女性患者不伴有卵巢早衰,并育 1 子。Forhead 结合域错义突变 c.340A>G 在 1 个 I 型 BPES 家系中也被发现^[25]。

虽然研究者们通过突变后预测蛋白的分析发现 *FOXL2* 基因型与 BPES 表型之间存在一定的联系,但这种基因型-表型之间的对应关系并不适用于所有患者,每个突变类型分组中几乎都存在表型的多样性。

4 小结

FOXL2 基因突变与 BPES 表型之间存在一定的联系,但 *FOXL2* 基因突变可导致 BPES 的表型差异,其可能与蛋白结构域以及多基因调控有关^[25]。也有研究者认为 *FOXL2* 基因突变引起的无效等位基因和减效等位基因可能与 BPES 表型有关^[19]。弄清基因型和表型的关系有助于帮助患者更全面地了解 BPES 的严重程度,用于遗传咨询。*FOXL2* 的基因突变导致眼睑畸形的机制仍不十分清楚,而且个体间表型差异很大,导致这种表型差异潜在的分子机制尚未明确,仍需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Crisponi L, Deiana M, Loi A, et al. The putative forkhead transcription factor *FOXL2* is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome [J]. *Nat Genet*, 2001, 27(2): 159-166. DOI: 10.1038/84781.
- [2] Zlotogora J, Sagi M, Cohen T. The blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome; delineation of two types [J]. *Am J Hum Genet*, 1983, 35(5): 1020-1027.
- [3] Jewett T, Rao PN, Weaver RG, et al. Blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome (BPES) associated with interstitial deletion of band 3q22; review and gene assignment to the interface of band 3q22.3 and 3q23 [J]. *Am J Med Genet*, 1993, 47(8): 1147-1150. DOI: 10.1002/ajmg.1320470802.
- [4] Oley C, Baraitser M. Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (BPES syndrome) [J]. *J Med Genet*, 1988, 25(1): 47-51. DOI: 10.1136/jmg.25.1.47.
- [5] Fryns JP, Strømme P, van den Berghe H. Further evidence for the location of the blepharophimosis syndrome (BPES) at 3q22.3-q23 [J]. *Clin Genet*, 1993, 44(3): 149-151. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1993.tb03867.x.
- [6] Ishikiriya S, Goto M. Blepharophimosis sequence (BPES) and microcephaly in a girl with del(3)(q22.2q23): a putative gene responsible for microcephaly close to the BPES gene? [J]. *Am J Med Genet*, 1993, 47(4): 487-489. DOI: 10.1002/ajmg.1320470411.
- [7] Wolstenholme J, Brown J, Masters KG, et al. Blepharophimosis sequence and diaphragmatic hernia associated with interstitial deletion of chromosome 3 (46,XY,del(3)(q21q23)) [J]. *J Med Genet*, 1994, 31(8): 647-648. DOI: 10.1136/jmg.31.8.647.
- [8] Boccone L, Meloni A, Falchi AM, et al. Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome, a new case associated with de novo balanced autosomal translocation [46,XY,t(3;7)(q23;q32)] [J]. *Am J Med Genet*, 1994, 51(3): 258-259. DOI: 10.1002/ajmg.1320510317.
- [9] Praphanphoj V, Goodman BK, Thomas GH, et al. Molecular cytogenetic evaluation in a patient with a translocation (3;21) associated with blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (BPES) [J]. *Genomics*, 2000, 65(1): 67-69. DOI: 10.1006/geno.2000.6157.
- [10] De Baere E, Van Roy N, Speleman F, et al. Closing in on the BPES gene on 3q23; mapping of a de Novo reciprocal translocation t(3;4)(q23;p15.2) breakpoint within a 45-kb cosmid and mapping of three candidate genes, *RBP1*, *RBP2*, and *beta-COP*, distal to the breakpoint [J]. *Genomics*, 1999, 57(1): 70-78. DOI: 10.1006/geno.1999.5747.
- [11] Harrar HS, Jeffery S, Patton MA. Linkage analysis in blepharophimosis-ptosis syndrome confirms localisation to 3q21-24 [J]. *J Med Genet*, 1995, 32(10): 774-777. DOI: 10.1136/jmg.32.10.774.
- [12] Small KW, Stalvey M, Fisher L, et al. Blepharophimosis syndrome is linked to chromosome 3q [J]. *Hum Mol Genet*, 1995, 4(3): 443-448. DOI: 10.1093/hmg/4.3.443.
- [13] 张为民, 施惠平, 黄尚志, 等. 睑裂狭小、倒转型内眦赘皮和上睑下垂综合征 I 型相关基因的定位 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2001, 18(1): 8-10.
- [14] Zhang WM, Shi HP, Huang SZ, et al. Gene mapping on blepharophimosis epicanthus inversus and ptosis syndrome type I in a Chinese family [J]. *Chin J Med Genetics*, 2001, 18(1): 8-10.
- [15] Maw M, Kar B, Biswas J, et al. Linkage of blepharophimosis syndrome in a large Indian pedigree to chromosome 7p [J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5(12): 2049-2054. DOI: 10.1093/hmg/5.12.2049.
- [16] Warburg M, Bugge M, Brøndum-Nielsen K. Cytogenetic findings indicate heterogeneity in patients with blepharophimosis, epicanthus inversus, and developmental delay [J]. *J Med Genet*, 1995, 32(1): 19-24. DOI: 10.1136/jmg.32.1.19.
- [17] De Baere E, Dixon MJ, Small KW, et al. Spectrum of *FOXL2* gene mutations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus (BPES) families demonstrates a genotype-phenotype correlation [J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(15): 1591-1600. DOI: 10.1093/hmg/10.15.1591.
- [18] Amati P, Gasparini P, Zlotogora J, et al. A gene for premature ovarian failure associated with eyelid malformation maps to chromosome 3q22-q23 [J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 58(5): 1089-1092.
- [19] Beysen D, De Paepe A, De Baere E. *FOXL2* mutations and genomic rearrangements in BPES [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(2): 158-169. DOI: 10.1002/humu.20807.
- [20] De Baere E, Beysen D, Oley C, et al. *FOXL2* and BPES: mutational hotspots, phenotypic variability, and revision of the genotype-phenotype correlation [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(2): 478-487. DOI: 10.1086/346118.
- [21] Beysen D, De Jaegere S, Amor D, et al. Identification of 34 novel and 56 known *FOXL2* mutations in patients with Blepharophimosis syndrome [J/OL]. *Hum Mutat*, 2008, 29(11): E205-219 [2019-11-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18642388/>. DOI: 10.1002/humu.20819.
- [22] Corrêa FJ, Tavares AB, Pereira RW, et al. A new *FOXL2* gene mutation in a woman with premature ovarian failure and sporadic blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome [J/OL]. *Fertil Steril*, 2010, 93(3): 1006. e3-6 [2019-11-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19969293/>. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.034.
- [23] Jiang H, Huang X, Su Z, et al. Genetic analysis of the forkhead transcriptional factor 2 gene in three Chinese families with blepharophimosis syndrome [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 418-423.
- [24] Yamada T, Hayasaka S, Matsumoto M, et al. Heterozygous 17-bp deletion in the forkhead transcription factor gene, *FOXL2*, in a Japanese family with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome [J]. *J Hum Genet*, 2001, 46(12): 733-736. DOI: 10.1007/s100380170009.
- [25] Wang J, Liu J, Zhang Q. *FOXL2* mutations in Chinese patients with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome [J]. *Mol Vis*, 2007, 13: 108-113.
- [26] Settas N, Anapliotou M, Kanavakis E, et al. A novel *FOXL2* gene mutation and *BMP15* variants in a woman with primary ovarian insufficiency and blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome [J]. *Menopause*, 2015, 22(11): 1264-1268. DOI: 10.1097/GME.0000000000000473.

(收稿日期: 2020-02-24 修回日期: 2020-06-10)

(本文编辑: 刘艳)