

原发性肾脏病遗传学研究进展

李昭晴¹, 金丽霞^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第四医院肾病科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年10月29日; 录用日期: 2024年11月23日; 发布日期: 2024年12月2日

摘要

原发性肾脏病(PKD)具有遗传易感性, 其发生有家族聚集性和种族差异, 是一种复杂的多基因疾病。遗传因素在PKD的发展中起着重要作用, 也是导致慢性肾脏病(CKD)的重要原因。继遗传学分析研究及全基因组关联研究(GWAS)分析后, 发现遗传因素和多个易感基因在PKD的发病机制和进展中扮演着重要角色。遗传学研究有助于阐明PKD的病理生理机制, 相关的细胞类型特异性易感基因的研究为PKD的预防和治疗提供新的可能性, 为相关靶向药物的研发提供新思路, 也有助于开发早期诊断和预防的新策略。

关键词

原发性肾脏病, 遗传, 全基因组关联研究, 易感基因, 研究进展

Research Progress of Genetics in Primary Kidney Disease

Zhaoqing Li¹, Lixia Jin^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Nephrology, The Fourth Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 29th, 2024; accepted: Nov. 23rd, 2024; published: Dec. 2nd, 2024

Abstract

Primary kidney disease (PKD) is genetically susceptible, with familial aggregation and racial differences in its occurrence, and is a complex polygenic disease. Genetic factors play an important role in the development of PKD and are also important causes of chronic kidney disease (CKD). Following genetic analysis studies and genome-wide association study (GWAS) analyses, genetic factors

*通讯作者。

文章引用: 李昭晴, 金丽霞. 原发性肾脏病遗传学研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1-6.
DOI: 10.12677/acm.2024.14123040

and multiple susceptibility genes have been found to play important roles in the pathogenesis and progression of PKD. Genetic studies have helped to elucidate the pathophysiological mechanisms of PKD, and the study of related cell type-specific susceptibility genes has provided new possibilities for the prevention and treatment of PKD, new ideas for the development of related targeted drugs, and the development of new strategies for early diagnosis and prevention.

Keywords

Primary Kidney Disease, Genetics, Genome-Wide Association Studies, Susceptibility Genes, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肾脏病(PKD)如 IgA 肾病、膜性肾病、肾病综合征、肾小球疾病、多囊肾病等,其病理表现多样,是我国慢性肾脏病(CKD)的主要原因之一。多项研究表明,CKD 具有较高的遗传易感性,其遗传易感性范围为 30%至 75% [1]。遗传因素在原发性肾脏病和慢性肾脏病中的作用机制涉及多个层面,包括单基因遗传和多因素遗传疾病的复杂交互作用。家族聚集起病及发病率的人种差异均提示遗传因素为重要致病机制之一。因此,从遗传角度研究 PKD 的发病机制和治疗,不仅提高了疾病的诊断准确性,还为疾病的管理和治疗提供了新的策略。

2. PKD 的遗传学研究背景

原发性肾脏病的遗传学研究背景涉及多个方面,包括遗传因素、人类白细胞抗原(HLA)的相关性、全基因组关联研究(GWAS)表观遗传学研究等。这些研究不仅有助于理解原发性肾脏病的发病机制,还可能为疾病的早期诊断和治疗提供新的策略。

遗传性肾脏疾病包括数百种不同的疾病,这些疾病由编码多种蛋白质的基因突变引起,包括受体、通道/转运蛋白、酶、转录因子和结构成分等[2]。GWAS 和其他遗传关联研究揭示了多个遗传风险因素,为疾病的易感性提供了宝贵的见解[3]。HLA 的多态性与慢性肾功能衰竭的发生和发展有关。特定的 HLA 基因型,如 HLA-A02、DRB104 等,被发现是慢性肾功能衰竭的易感基因[4]。这表明遗传背景在肾脏病的发展中起着关键作用,特定的遗传标记可能增加个体患病的风险。

3. 遗传易感性和基因多态性

遗传易感性在 PKD 的发展中扮演着重要的角色。一些罕见遗传条件如 Fabry 病、COL4A1 和遗传性内皮细胞病、视网膜病变、肾病和中风,既可引起 CKD 也可引起全基因组关联研究(GWAS)和 GWAS 元分析已经识别出与 CKD 相关的多个遗传位点,包括 UMOD、SHROOM3、溶质载体 E3 泛素连接酶等基因的变异[1]。这些发现揭示了 CKD 的复杂遗传背景和多种基因与慢性肾脏病的关联,也指出了未来研究的方向。例如,MYH9 基因的多态性与非洲裔美国人的终末期肾病有关[5]。家庭史也是识别成人起始 CKD 患者中有单基因原因的重要标志之一[6]。在非洲裔美国人中,APOL1 基因的特定序列变异与高血压相关的终末期肾病或局灶性节段性肾小球硬化症的风险增加有关[7]。

在中国北方人群中, IL-10 的-1082G/A、-819T/C 和-592A/C 多态性与糖尿病肾病易感性有关, 尤其是-1082G/A 的 AA 基因型显著增加了糖尿病肾病的易感性[8]。TNF α 基因-308A/G 多态性与 PNS 患者的临床和病理特征有关。携带 AA 基因型的 PNS 患者治疗有效率明显高于其他基因型, 提示 TNF α 基因多态性可能影响 PNS 的治疗反应[9]。

在新疆维吾尔族人群中, ST6GALNAC2 的 rs3840858 多态性与 IgA 肾病易感性有关[10]。广西壮族人群中, HLA-A, B, DRB1, DQB1 基因的多态性与慢性肾功能衰竭的遗传易感性有关[11]。eNOS 4b/a 基因多态性与糖尿病肾病肾间质纤维化的易感性相关, 尤其是在亚洲人群中更为显著[12]。这种基因变异的存在说明了遗传多样性如何影响不同人群对某些遗传条件的易感性。特别是在非洲裔美国人中通过全基因组关联研究(GWAS)发现了新的与肾脏功能相关的遗传位点[13], 这提示我们可能存在尚未探索的遗传变异, 这些变异可能在不同人群中具有不同的表现形式。

遗传风险因素和黏膜免疫异常在 IgA 肾病(IgAN)的致病机制中起着重要作用。这一点在多项研究中得到了证实。首先, 遗传因素在 IgAN 的发病机制中起着重要作用, 这一点通过全基因组关联分析(GWAS)得到了进一步的支持。例如, 中山大学附属第一医院肾内科进行的中国汉族人群 IgAN GWAS 研究发现了特有的遗传易感位点, 以及与 IgAN 各临床表型相关联的多个易感基因[14]。新的易感遗传位点的发现以及对治疗反应和预后的研究提供了新的治疗理念[15]。端粒酶基因多态性也被研究与 CKD 的易感性相关。尽管端粒长度与慢性肾脏病的发病率和疾病进程的关系尚不明确, 但这些基因多态性的研究为理解慢性肾脏病的遗传基础提供了重要线索[16]。这些基因变异的研究结果表明, 不同的遗传因素可能在不同的人群中对 CKD 的发生和发展有不同的影响。

总之, 遗传易感性在 PKD 的发展中起着至关重要的作用。通过识别和理解这些遗传因素, 可以更好地预测哪些个体可能发展为 CKD, 并为早期诊断和治疗提供依据。

4. 表观遗传学研究

表观遗传学是由 Waddington 首次提出, 并用来解释基因与环境之间的相互作用。表观遗传学通常被定义为研究 DNA 序列不发生变化的情况下基因表达发生的可遗传改变, 表观遗传调控主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 RNA 相关的机制[17]。表观遗传在一些复杂的多基因疾病(如原发性肾脏病)的发病机制中发挥着重要作用。表观遗传学在 PKD 中的具体作用机制包括多个方面, 近年来的研究揭示了一些新的发现。首先, 表观遗传修饰如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 的调控在肾脏疾病的发生和发展中起着重要作用[18]。这些修饰可以影响基因的表达而不改变其核苷酸序列, 从而在不改变基因编码的情况下调节基因的功能。

表观遗传学在 IgAN 中的作用被发现, 其机制主要包括 DNA 甲基化、组蛋白甲基化、MicroRNA 调控、染色质重塑等[19]。这表明除了传统的基因突变外, 表观遗传学的变化也是影响肾脏疾病的重要因素。在基因组医学时代, 全基因组测序研究(WGS)为进一步了解原发性肾脏病的遗传变异提供了重要的线索, 有助于发现更多的遗传易感位点[2]; 基因组学等研究数据, 寻找原发性肾脏病相关的细胞类型特异性易感基因为靶向药物研发的开展提供思路。在特定的肾脏疾病模型中, 例如多囊肾病, 遗传研究支持了一个“阈值模型”, 其中囊肿形成是由单个肾小管上皮细胞内功能性的 polycystin 剂量低于一个临界阈值触发的[20]。

表观遗传因素可能通过影响特定基因的表达水平来调节疾病的发展。在更广泛的层面上, 跨种族的全基因组关联研究(GWAS)揭示了与肾功能相关的新的效应基因和因果效应, 这些基因与肾脏特异性疾病病因有关[21]。这些研究结果为理解肾脏疾病的分子机制提供了新的见解, 并可能指导未来的治疗策略开发。

5. 基因诊断技术的发展和應用

下一代测序技术(NGS)堪称测序技术发展歷程的一个里程碑, 该技术可以对数百万个 DNA 分子同时测序。这使得对一个物种的转录组和基因组进行细致全貌的分析成为可能, 因此也称其为大规模平行测序、深度测序或高通量测序, 其成本远低于传统测序法[22]。随着 NGS 的应用, 遗传测试和分析变得更加可行。NGS 在遗传性肾脏疾病诊断中的具有高通量和成本效益。与传统的 Sanger 测序相比, NGS 能够同时运行多个样本, 具有更短的周转时间和更低的成本。例如, 在 Alport 综合症的诊断中, NGS 可以将诊断时间缩短至 6 天, 并将成本降低至 40% [23]。开发了包括 203 个与肾脏疾病相关的基因的靶向 NGS 基因面板, 以及用于其他器官疾病的基因, 这些疾病可能表现为肾脏疾病的症状。这种全面的基因检测面板在非侵入性和综合诊断疑似遗传性肾脏疾病方面显示出优势[24]。

研究表明, TGF β 1 基因-509C/T 多态性与原发性肾病综合征(PNS)的临床和病理特征有关。通过 NGS, 研究人员发现了新的致病或可能致病的变异, 如在 PKD1、PKHD1、COL4A3 和 SLC12A1 基因中的变异。这些发现有助于更好地理解疾病的分子机制并指导治疗策略[24]。NGS 技术的应用显著提升了罕见肾脏疾病的诊断效率和质量, 为了解罕见肾脏病的分子遗传学基础、选择或研发具有针对性的治疗方式提供了新的方法[25]。

随着人类基因组计划的完成和测序技术的发展, NGS 在遗传性疾病的诊断中扮演着越来越重要的角色, 特别是在精准医疗计划的实施中, 为遗传性肾脏疾病的诊断带来了契机和挑战[26], 促进了精准医疗的实施。可以提高肾脏疾病的临床诊断率和治疗效率, 为遗传性肾脏疾病的治疗提供了新的前景。

6. 基因编辑疗法在遗传性肾脏疾病治疗中的研究

基因编辑疗法在遗传性肾脏疾病治疗中的最新研究进展主要集中在 CRISPR/Cas 系统及其衍生技术的应用上。CRISPR/Cas 系统, 特别是 CRISPR/Cas9, 因其高效、简便和特异性高的特点, 在遗传性肾脏疾病的基因治疗中显示出巨大的潜力。CRISPR/Cas9 系统能够通过精确的 DNA 切割来修复或修改致病基因, 从而有望治疗如 Alport 综合症、多囊肾等遗传性肾脏疾病[27] [28]。例如, 针对常染色体显性遗传多囊肾, 可以有效地修复导致该病的突变基因。此外, 碱基编辑技术作为一种基于 CRISPR/Cas 系统的新型基因编辑策略, 也在遗传性肾脏疾病的治疗中显示出应用前景。碱基编辑技术不依赖于 DNA 双链断裂, 因此具有更高的安全性和特异性, 适用于需要精细调控的基因治疗场景[29]。尽管这些技术在实验室研究中取得了显著进展, 但其临床应用仍面临一些挑战, 包括脱靶效应的风险、长期效果的不确定性以及伦理问题等[30]。因此, 未来的研究需要进一步优化这些基因编辑工具, 以提高其安全性和有效性, 并解决相关的伦理问题。总之, CRISPR/Cas 系统及其衍生技术在遗传性肾脏疾病治疗中的应用正处于快速发展阶段, 展现出巨大的治疗潜力和前景。

7. 小结与展望

随着原发性肾脏病人数的逐年递增, 而常规治疗方法有其局限性, 基因遗传学在 PKD 的研究中取得了显著进展。基因组医学通过借助多种遗传学研究策略和手段, 不仅提高了疾病的诊断准确性, 还为疾病的管理和治疗提供了新的策略。基因治疗药物通过修复组织损伤和补充缺陷, 为原发性肾脏病提供了新的治疗手段。随着研究的不断深入, 未来的研究将继续探索更多基因易感性和表观遗传学因素, 以深入理解肾脏疾病的复杂机制, 开发出更有效的治疗方法, 以便更好地指导临床工作。

参考文献

- [1] Cañadas-Garre, M., Anderson, K., Cappa, R., Skelly, R., Smyth, L.J., McKnight, A.J., *et al.* (2019) Genetic Susceptibility

- to Chronic Kidney Disease—Some More Pieces for the Heritability Puzzle. *Frontiers in Genetics*, **10**, Article 453. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00453>
- [2] Zhang, J., Zhang, C., Gao, E. and Zhou, Q. (2021) Next-Generation Sequencing-Based Genetic Diagnostic Strategies of Inherited Kidney Diseases. *Kidney Diseases*, **7**, 425-437. <https://doi.org/10.1159/000519095>
 - [3] Levinsohn, J., Li, S., Ha, E. and Susztak, K. (2023) Combining Genome-Wide Association Studies and Single-Cell Analysis to Elucidate the Mechanisms of Kidney Disease: Proceedings of the Henry Shavelle Professorship. *Glomerular Diseases*, **3**, 258-265. <https://doi.org/10.1159/000534678>
 - [4] 刘楠, 袁方, 梁飞. 人类白细胞抗原多态性与慢性肾功能衰竭的遗传易感性研究[J]. 军事医学科学院院刊, 2009, 33(1): 33-36, 54.
 - [5] Divers, J. and Freedman, B.I. (2010) Susceptibility Genes in Common Complex Kidney Disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **19**, 79-84. <https://doi.org/10.1097/mnh.0b013e3283331e50>
 - [6] Granhøj, J., Tougaard, B., Lildballe, D.L. and Rasmussen, M. (2021) Family History Is Important to Identify Patients with Monogenic Causes of Adult-Onset Chronic Kidney Disease. *Nephron*, **146**, 49-57. <https://doi.org/10.1159/000518175>
 - [7] Genovese, G., Friedman, D.J., Ross, M.D., Lecordier, L., Uzureau, P., Freedman, B.I., *et al.* (2010) Association of Trypanolytic Apol1 Variants with Kidney Disease in African Americans. *Science*, **329**, 841-845. <https://doi.org/10.1126/science.1193032>
 - [8] 马东红, 刘云, 石岩. IL-10 基因多态性与中国北方人群糖尿病肾病易感性的关系[J]. 重庆医学, 2018, 47(26): 3390-3393.
 - [9] 项新, 冯振伟, 陆玲娜. TNF α 基因-308A/G 多态性与原发性肾病综合征的相关性研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(10): 585-589.
 - [10] 李文兰, 陆晨, 刘红. ST6GALNAC2 基因多态性与维吾尔族 IgA 肾病易感性的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(9): 854-857.
 - [11] 罗欢. 广西壮族 HLA 基因多态性与慢性肾功能衰竭的遗传易感性研究[Z]. 南宁: 广西中医药大学, 2016-10-10.
 - [12] 曾嵘. 慢性肾脏病-肾间质纤维化易感基因的 Meta 分析及雷公藤甲素的干预机制研究[D]: [博士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2016.
 - [13] Liu, C.T., Garnaas, M.K., Tin, A. and Kottgen, A. (2011) Genetic Association for Renal Traits among Participants of African Ancestry Reveals New Loci for Renal Function. *PLOS Genetics*, **7**, e1002264.
 - [14] 李明, 余学清. IgA 肾病全基因组关联分析研究[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(3): 220-223.
 - [15] 康玉琦, 张月苗, 侯平. IgA 肾病易感基因遗传多态性的种族差异分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2019, 51(3): 459-466.
 - [16] 孙晴. 端粒酶基因多态性与慢性肾脏病易感性的关联研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2018.
 - [17] Sapienza, C., Lee, J., Powell, J., Erinle, O., Yafai, F., Reichert, J., *et al.* (2011) DNA Methylation Profiling Identifies Epigenetic Differences between Diabetes Patients with ESRD and Diabetes Patients without Nephropathy. *Epigenetics*, **6**, 20-28. <https://doi.org/10.4161/epi.6.1.13362>
 - [18] 徐忠秀. 表观遗传学和肾脏疾病[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(2): 164-169.
 - [19] 王秋霞, 王蔚. IgA 肾病的表观遗传学研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(2): 218-221.
 - [20] Lanktree, M.B., Haghighi, A., di Bari, I., Song, X. and Pei, Y. (2021) Insights into Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from Genetic Studies. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 790-799. <https://doi.org/10.2215/cjn.02320220>
 - [21] Morris, A.P., Wu, H.J. and Lu, Y.C. (2018) Trans-Ethnic Genome-Wide Association Study of Kidney Function Provides Novel Insight into Effector Genes and Causal Effects on Kidney-Specific Disease Aetiologies. *bioRxiv*.
 - [22] Gu, H.F. and Brismar, K. (2012) Genetic Association Studies in Diabetic Nephropathy. *Current Diabetes Reviews*, **8**, 336-344. <https://doi.org/10.2174/157339912802083522>
 - [23] Liapis, H. (2014) Role of Next Generation Sequencing (NGS) in the Diagnosis of Hereditary Renal Disease. *Pathology*, **46**, S39-S40. <https://doi.org/10.1097/01.pat.0000454222.14383.98>
 - [24] Oh, J., Shin, J.I., Lee, K., Lee, C., Ko, Y. and Lee, J. (2020) Clinical Application of a Phenotype-Based NGS Panel for Differential Diagnosis of Inherited Kidney Disease and Beyond. *Clinical Genetics*, **99**, 236-249. <https://doi.org/10.1111/cge.13869>
 - [25] 蔡泽宇, 赵建荣. 下一代测序技术在罕见肾脏病中的应用[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(3): 484-490.
 - [26] 俞晓敏. 遗传性肾脏疾病基因诊断策略[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2023, 32(3): 247-248.

- [27] 罗楚漩, 何强. 采用 CRISPR/Cas 系统的基因编辑技术在肾脏疾病研究中的应用进展[J]. 浙江医学, 2022, 44(7): 777-780, 786.
- [28] 胡思慧, 刘倩宜, 谢冬纯. CRISPR/Cas 基因编辑技术治疗人类遗传性疾病的临床研究进展[J]. 生命科学, 2022, 34(10): 1250-1263.
- [29] 陈缘, 陈宇轩, 平渊. 碱基编辑系统在遗传性疾病治疗中的应用[J]. 药学学报, 2020, 55(7): 1562-1572.
- [30] 孙蕾. 基因治疗在儿童遗传性肾脏病中的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(2): 73-76.