

## *Wdpcp* 基因调控心脏冠状动脉发育的机制

刘向阳<sup>1</sup>, CAI Chen-leng<sup>2</sup>

1. 上海市小儿先天性心脏病研究所, 上海交通大学医学院儿科转化医学研究所, 上海儿童医学中心, 上海 200120; 2. Riley Heart Research Center, Herman Wells Center for Pediatric Research, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN 46202, USA

**[摘要]** *Wdpcp* 作为平面细胞极性的效应基因, 在胚胎时期主要通过影响细胞运动和初级纤毛生长参与多种器官和组织的发生和发育过程。*WDPCP* 突变与临床上 Bardet-Biedl 综合征和 Meckel-Gruber 综合征相关。该文主要揭示了 *Wdpcp* 基因调节小鼠冠状动脉发育的新功能和机制, 丰富了该基因的致病类型, 为临床上诊断冠状动脉疾病的发病原因提供了重要的遗传学依据。

**[关键词]** *Wdpcp* 基因; 冠状动脉发育; 心外膜来源细胞; 上皮-间充质转化

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.04.001 **[中图分类号]** R543.3 **[文献标志码]** A

### Mechanism of *Wdpcp* in regulating coronary artery development

LIU Xiang-yang<sup>1</sup>, CAI Chen-leng<sup>2</sup>

1. Shanghai Pediatric Congenital Heart Disease Institute, Pediatric Translational Medicine Institute, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai 200120; 2. Riley Heart Research Center, Herman Wells Center for Pediatric Research, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN 46202, USA

**[Abstract]** *Wdpcp*, a planar cell polarity (PCP) effector gene, plays essential roles in organogenesis during embryonic development through regulating collective cell movement and ciliogenesis. *WDPCP* mutations are associated with Bardet-Biedl syndrome and Meckel-Gruber syndrome in human. This study revealed a novel role of *Wdpcp* in regulating coronary artery development in mouse, demonstrating a new pathogenic phenotype associated with mutations of this gene in human. Results of this study may help us to understand the etiology of coronary artery disease.

**[Key words]** *Wdpcp* gene; coronary artery development; epicardial derived cell; epithelial-mesenchymal transition

冠状动脉疾病的高发和高致死率使其成为经久不衰的热门研究领域。2018年2月, 上海儿童医学中心张臻课题组在 *Science Signaling* 发表论文<sup>[1]</sup>, 证明纤毛基因 *Wdpcp* 可影响到小鼠胚胎时期冠状血管的发育。*Wdpcp* 是果蝇 *Fritz* 基因在脊椎动物中的同源基因。2005年, 有研究<sup>[2]</sup>发现 *Fritz* 基因调节果蝇翅膀刚毛的排列, *Fritz* 因此被认为是平面细胞极性 (planar cell polarity, PCP) 通路的下游效应基因。*Wdpcp* 基因编码的蛋白和 Inturned、Fuzzy 均属高度保守蛋白, 三者共同构成 CPLANE (ciliogenesis and planar polarity effectors) 蛋白组件, 它们在果蝇中主要调节 PCP, 而在哺乳动物中主要调节纤毛发育<sup>[3]</sup>。纤毛是一种以微管为轴丝的细胞表面突起, 几乎存在于所有细胞类型表面, 包括运动纤毛和初级纤毛。初级纤毛是调节细胞内 Shh、Wnt 等信号传递的重要细胞器<sup>[4-5]</sup>, 其发育

异常与人类 Bardet-Biedl 综合征和 Meckel-Gruber 综合征 (BBS/MGS) 有关, 主要表现为无眼畸形、肾囊肿、多指、脑积水及神经管缺陷等<sup>[6]</sup>。2013年, 美国 Cecilia Lo 教授领导的团队发现 *Wdpcp* 纯合突变小鼠具有以上脏器畸形, 类似 BBS/MGS<sup>[7]</sup>。在此工作基础上, 张臻课题组在最新研究中发现 *Wdpcp* 纯合突变小鼠呈现冠状动脉分支减少、连接中断, 冠状动脉周围包绕的平滑肌细胞数量明显下降等缺陷。文中他们还对 *Wdpcp* 影响小鼠冠状动脉发育的机制进行了详细探讨。

冠状动脉在胚胎时期的发育分为2个阶段。首先, 从静脉窦来源的内皮细胞在心外膜下和心肌层形成不成熟的初级冠状血管网; 随后, 招募而来的心外膜细胞 (epicardial cells) 经上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 生成平滑肌细胞和成纤维

**[基金项目]** 国家科技部重大研究计划 (2013CB945302); 国家自然科学基金 (31371465, 31771612); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20171925); 上海市卫生和计划生育委员会基金 (XBR2015); 上海高校特聘教授 (东方学者) 岗位计划 (Key Program of the Ministry of Science and Technology, 2013CB945302; National Natural Science Foundation of China, 31371465, 31771612; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20171925; Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning Foundation, XBR2015; Program for Professor of Special Appointment (Eastern Scholar) at Shanghai Institutions of Higher Learning)。

**[作者简介]** 刘向阳 (1989—), 女, 博士生; 电子信箱: liuxy2008nian@sjtu.edu.cn。

**[通信作者]** CAI Chen-leng, 电子信箱: chenleng@iu.edu。



细胞, 并经过重塑形成成熟的心脏冠状动脉系统。以往的多个研究表明<sup>[8-11]</sup>, 影响冠状动脉发育的基因首先会影响冠状血管网的形成。出人意料的是, *Wdpcp* 纯合突变小鼠的冠状血管内皮细胞初级网络的形成不仅不受影响, 其生成速度反而更快。张臻课题组进一步实验发现, *Wdpcp* 基因突变后, 内皮细胞的初级纤毛生成异常, 意味着 Shh 受体 Smo 不能在初级纤毛富集, 可能重新分布于细胞其他部位而加强非经典 Shh 信号转导<sup>[12]</sup>。在体外 transwell 实验中, 他们还发现降低人脐静脉内皮细胞的 *Wdpcp* 基因表达并给予 Smo 激动剂后, 细胞迁移速度加快。这表明冠状动脉内皮细胞血管网形成加速可能是非经典 Shh 信号的化学趋化效应增强而引起。

鉴于 *Wdpcp* 纯合突变小鼠冠状内皮细胞的初级网络形成没有障碍, 但最终成熟的冠状动脉血管网络却形成异常, 因此他们采用 *Wt1<sup>CreERT2</sup>-Rosa26<sup>mTmG</sup>* 系统示踪心外膜细胞, 检测突变体冠状动脉发育重塑阶段的发育情况。在结合定量 PCR、体外 3D 凝胶实验及特异性敲除心外膜细胞的 *Wdpcp* 后, 他们发现 *Wdpcp* 基因缺失导致了心外膜 EMT 异常, 心外膜来源细胞 (epicardial derived cells, EPDCs) 数目减少, 并伴有迁移能力减弱, 从而最终影响了冠状动脉的形成。

因此, 该论文认为 *Wdpcp* 通过控制冠状动脉内皮初级网络的生成速度及其内皮初级网络重塑所需的 EPDCs 数目及迁移能力来调节冠状动脉的发育 (图 1)。该研究首次报道了一个在冠状动脉内皮初级网络重塑而非形成过程中发生缺陷的小鼠模型, 为冠状动脉内皮初级网络重塑

过程中的分子机制研究提供了极为有价值的遗传工具。另一方面, 该研究阐述了冠状动脉畸形致病的新机制, 证明纤毛基因异常可导致冠状动脉畸形, 提示冠状动脉疾病也有可能是纤毛病的表型之一。因此, 临床上可能有必要关注纤毛病和冠状动脉疾病的相关性。

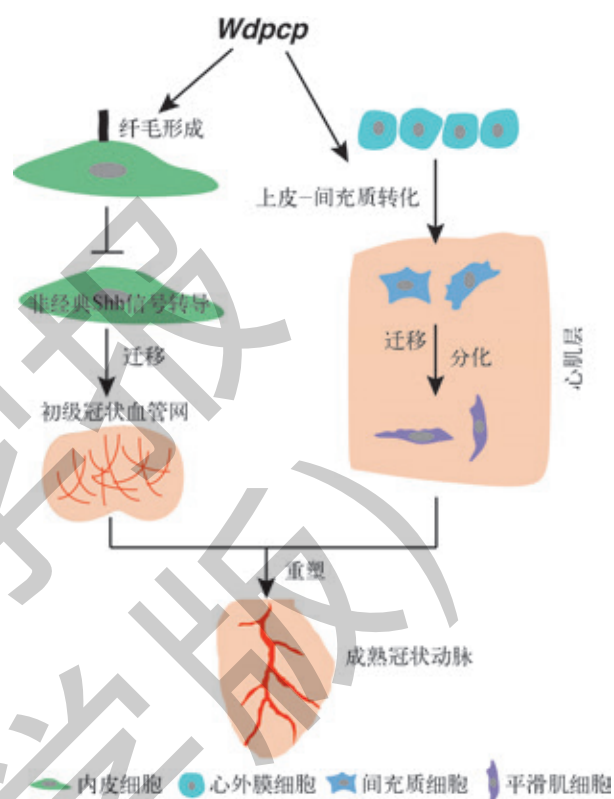


图1 *Wdpcp* 调节冠状动脉发育的机制

Fig 1 Mechanisms of *Wdpcp* in regulating coronary development

## 参·考·文·献

- [1] Liu X, Wang Y, Liu F, et al. Wdpcp promotes epicardial EMT and epicardium-derived cell migration to facilitate coronary artery remodeling[J]. Sci Signal, 2018, 11 (519).
- [2] Collier S, Lee H, Burgess R, et al. The WD40 repeat protein fritz links cytoskeletal planar polarity to frizzled subcellular localization in the Drosophila epidermis[J]. Genetics, 2005, 169 (4): 2035-2045.
- [3] Toriyama M, Lee C, Taylor SP, et al. The ciliopathy-associated CPLANE proteins direct basal body recruitment of intraflagellar transport machinery[J]. Nat Genet, 2016, 48 (6): 648-656.
- [4] Huangfu D, Liu A, Rakeman AS, et al. Hedgehog signalling in the mouse requires intraflagellar transport proteins[J]. Nature, 2003, 426 (6962): 83-87.
- [5] Simons M, Gloy J, Ganner A, et al. Inversin, the gene product mutated in nephronophthisis type II, functions as a molecular switch between Wnt signaling pathways[J]. Nat Genet, 2005, 37 (5): 537-543.
- [6] Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, et al. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2006, 7: 125-148.
- [7] Cui C, Chatterjee B, Lozito TP, et al. Wdpcp, a PCP protein required for ciliogenesis, regulates directional cell migration and cell polarity by direct modulation of the actin cytoskeleton[J]. PLoS Biol, 2013, 11 (11): e1001720.
- [8] Kwee L, Baldwin HS, Shen HM, et al. Defective development of the embryonic and extraembryonic circulatory systems in vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) deficient mice[J]. Development, 1995, 121 (2): 489-503.
- [9] Moore AW, Mcinnes L, Kreidberg J, et al. YAC complementation shows a requirement for Wt1 in the development of epicardium, adrenal gland and throughout nephrogenesis[J]. Development, 1999, 126 (9): 1845-1857.
- [10] Wu SP, Dong XR, Regan JN, et al. Tbx18 regulates development of the epicardium and coronary vessels[J]. Dev Biol, 2013, 383 (2): 307-320.
- [11] Zamora M, Manner J, Ruiz-Lozano P. Epicardium-derived progenitor cells require  $\beta$ -catenin for coronary artery formation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104 (46): 18109-18114.
- [12] Brennan D, Chen X, Cheng L, et al. Noncanonical Hedgehog signaling[J]. Vitam Horm, 2012, 88: 55-72.

[收稿日期] 2018-03-28

[本文编辑] 邵碧云

## 上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction



ORCID  
0000-0002-9898-054X

**张 臻** (1975—), 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心研究员。1997 年毕业于上海医科大学获学士学位。2000 年毕业于上海第二医科大学获硕士学位。2006 年获美国贝勒医学院博士学位。2007—2009 年在美国国立健康研究院做博士后。2009—2011 年在美国匹兹堡大学做 Research Associate。现任上海市小儿先天性心脏病研究所及上海交通大学医学院儿科转化医学研究所副所长兼课题组长。曾入选上海市浦江计划、上海市高校特聘教授（东方学者）岗位计划、上海市卫生和计划生育委员会优秀学科带头人及上海市教育委员会高峰高原学科建设计划。

• 长期从事心脏发育方面的研究，主要运用分子遗传学的手段，通过创建先天性心脏病动物模型对 22q11.2 微缺失综合征、Carpenter 综合征及 Meckel-Gruber 综合征的血管畸形发病机制进行研究。以第一作者及通信作者在 *Development*、*PNAS*、*Nature Communications*、*Science Signaling* 等期刊发表论文多篇。

**ZHANG Zhen** born in 1975, professor of Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He received his MD from Shanghai Medical University in 1997 and master degree in Surgery from Shanghai Second Medical University in 2000. He obtained his PhD from Baylor College of Medicine in 2006 and then continued his postdoctoral training from 2007 to 2009 in NIH, Bethesda, USA. He also worked as a research associate from 2009 to 2011 in the University of Pittsburgh. Dr. Zhang is currently a PI and vice director of Shanghai Pediatric Congenital Heart Disease Institute and Pediatric Translational Medicine Institute of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He was an awardee of Shanghai Pujiang Project, the Program for Professor of Special Appointment (Eastern Scholar) at Shanghai Institutions of Higher Learning, the Outstanding Academic Leader Plan of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, Shanghai Municipal Education Commission-Gaofeng Clinical Medicine Grant Support.

• Dr. Zhang's study focuses on dissecting the molecular mechanism of cardiac development with mouse models, for better understanding the pathogenesis of 22q11.2 deletion syndrome, Carpenter syndrome and Meckel-Gruber syndrome. His work was published in multiple leading journals including *Development*, *PNAS*, *Nature Communications*, *Science Signaling*, etc.

## 论文介绍

• 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心张臻课题组完成的研究成果在 *Science Signaling* 上以 “Wdpcp promotes epicardial EMT and epicardium-derived cell migration to facilitate coronary artery remodeling” 为题发表。上海交通大学医学院儿科转化医学研究所博士生刘向阳、助理研究员王晔为共同第一作者，张臻研究员及上海交通大学医学院附属第九人民医院心外科胡振雷副主任医师为共同通信作者。

• *Science Signaling*, 2018, 11(519). • DOI: 10.1126/scisignal.aah5770.

## 致谢

• 研究获科技部国家重大研究计划、国家自然科学基金、上海高校特聘教授（东方学者）岗位计划、上海市卫生和计划生育委员会优秀学科带头人及上海市教育委员会高峰高原学科建设计划资助。