

肌张力障碍的遗传学研究进展

林隽羽综述, 商慧芳审校

摘要: 肌张力障碍是一种以持续或间歇性的肌肉收缩导致不自主地异常运动或姿势的运动障碍病,按照病因学可分为遗传性、获得性和特发性。而遗传性肌张力障碍被列入我国第一批 121 种罕见病目录中。遗传性病因复杂,尤其是近几年发现了大量肌张力障碍相关的新基因,包括 *HPCA*、*KCTD17*、*COL6A3*、*KMT2B*、*VPS16*、*VPS41*、*VPS11*、*AOPEP*、*EIF2AK2*、*ADCY5*、*GNAO1*、*GNB1*、*TBCD*、*CACNA1B*、*DNAJC12*、*SLC18A2*、*SQSTM1*、*IRF2BPL*、*YY1* 等基因,临床表型和基因型的关系复杂,临床认知不足,本文拟对此进行综述,以提高临床医师的临床诊疗能力。

关键词: 肌张力障碍; 遗传学; 研究进展

中图分类号:R596 文献标识码:A

Research advances on the genetics of dystonia LIN Junyu, SHANG Huifang. (Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Dystonia is a movement disorder characterized by continuous or intermittent muscle contraction leading to involuntary abnormal movements or postures. The etiology of dystonia can be hereditary, acquired, or idiopathic. Hereditary dystonia has been listed in the first catalog of 121 rare diseases in China. The genetic causes of dystonia are complex, with numerous new genes related to dystonia discovered in recent years, which include *HPCA*, *KCTD17*, *COL6A3*, *KMT2B*, *VPS16*, *VPS41*, *VPS11*, *AOPEP*, *EIF2AK2*, *ADCY5*, *GNAO1*, *GNB1*, *TBCD*, *CACNA1B*, *DNAJC12*, *SLC18A2*, *SQSTM1*, *IRF2BPL*, and *YY1*. The relationship between clinical phenotypes and genotypes in dystonia is complex and insufficiently understood. This article reviews the genetics of dystonia, aiming to improve clinicians ability to diagnose and treat this disease.

Key words: Dystonia; Genetics; Research advances

肌张力障碍(dystonia, DYT)是一种罕见的运动障碍病,其特征是持续或间歇性的肌肉收缩导致不自主地异常运动或姿势。肌张力障碍可以是孤立的神经系统表现(单纯型肌张力障碍),也可以合并其他运动障碍,如肌阵挛或帕金森病(复合型肌张力障碍),也可以合并其他神经系统或全身症状(复杂型肌张力障碍)^[1]。肌张力障碍的病因可以分为遗传性、获得性和特发性。遗传性病因较为复杂,自1994年首次发现肌张力障碍的第一个致病基因三磷酸鸟苷环化水解酶1(*GCH1*)导致常染色体显性遗传性多巴反应性肌张力障碍以来,已经鉴定出一系列导致肌张力障碍的致病基因,如引起儿童早发型全身扭转型肌张力障碍的基因 *TOR1A* (*DYT1*)、发作性非运动诱发性运动障碍的基因 *PNKD* (*DYT8*)、发作性持续运动诱发性运动障碍的基因 *SLC2A1* (*DYT9*)、发作性运动诱发性运动障碍的基因 *PRRT2* (*DYT10*)、肌阵挛性肌张力障碍的基因 *SGCE* (*DYT11*)、混合型肌张力障碍的基因 *THAP1* (*DYT6*)、快速起病的帕金森-肌张力障碍综合征的基因 *ATP1A3* (*DYT12*)、颅颈部肌张力障碍的基因 *ANO3* (*DYT24*)、原发性扭转性肌张力障碍的基因 *GNAL* (*DYT25*)等^[2]。由于上述基因发现以来,已有20~30年,报道病例数较多,临床医师已掌握这些疾病的临床特征,以及既往文献有所描述,如 *TOR1A* 基因变异导致的儿童早发型全身扭转型肌张力障碍,如果不采取脑深部电刺激术(deep brain stimula-

tion, DBS)手术治疗,患者将进行性发展,20岁前往往进展为严重残疾;*GCH1* 基因变异导致常染色体显性遗传性多巴反应性肌张力障碍,有晨轻暮重的特点,既可以表现为典型的肌张力障碍表现,也可以表现为帕金森综合征和痉挛性截瘫的表现,对小剂量左旋多巴有奇效;*PRRT2* 基因变异导致的发作性运动诱发的肌张力障碍,发作持续数秒或数分钟,间歇期正常,对小剂量卡马西平有奇效。因此,本文不再赘述这些基因变异导致的肌张力障碍。而随着分子遗传学手段的进步,越来越多的新基因发现与肌张力障碍相关,主要涉及多巴胺能递质合成、多巴胺神经元功能、线粒体功能、重金属离子沉积、钙通道和钙稳态、氧化应激、突触功能等,由于病例数较少,临床认识不足。因此,本文将近几年鉴定的肌张力障碍相关新基因进行概述。

1 肌张力障碍相关新基因及表型

1.1 *HPCA* Hippocalcin(*HPCA*) 编码海马钙结合蛋白,是一种参与感知胞质钙离子水平和调节电压依赖性钙钾通道活性的蛋白质,在纹状体中高表达,其主要功能是调节突触可塑性和神经元兴奋性^[3]。2015年,Charlesworth等人在一个西班牙系犹

收稿日期:2022-11-22;修订日期:2023-03-02

作者单位:(四川大学华西医院神经内科,四川 成都 610041)

通信作者:商慧芳, E-mail: hfshang2002@126.com

太人家系和一名斯里兰卡裔患者中鉴定出了 *HPCA* 双等位变异(也被命名为 *DYT2*)。患者表现为单纯型肌张力障碍,主要累及四肢和颅颈部^[4]。随后 Atasu 等人在两个土耳其近亲家族中鉴定出了 *HPCA* 纯合截短突变,患者表现为更严重的疾病表型,包括明显累及球部的全身型肌张力障碍,并伴有热性惊厥和神经发育迟缓^[5],进一步证实了 *HPCA* 在肌张力障碍中的致病作用。最近的功能研究表明 *HPCA* 基因变异引起功能丧失,导致钙离子信号通路紊乱^[6]。

1.2 *KCDT17* Potassium channel tetramerization domain-containing 17(*KCTD17*)编码一种在纹状体中高表达的参与将其他蛋白质靶向泛素-蛋白酶体系统的蛋白质。其参与突触后多巴胺能传递的基因的过度表达,功能研究显示基因变异导致内质网依赖性钙信号异常。*KCTD17* 杂合突变 p. Arg145His 在两个不相关的欧洲家族的 8 个受试者中被发现,表现为肌张力障碍和肌阵挛的组合(也被命名为 *DYT26*)^[7]。与 *SGCE* 相关的肌阵挛性肌张力障碍不同的是,*KCTD17* 突变携带者表现为进行性颅部明显受累的全身型肌张力障碍,其肌阵挛轻微,不致残。随后又发现了另外 2 例携带 *KCTD17* 新发剪接位点突变的病例,表现出相似的临床特征^[8],但与携带 p. Arg145His 变异的病例不同,剪接位点突变的患者的表型可能更为严重,如存在运动和认知发育迟缓。最近在 1 例成人发病的家族性肌阵挛性肌张力障碍患者发现了另一罕见 *KCTD17* 错义突变 p. Leu77Ile,患者表现为先天性外展型痉挛性构音障碍和喉部肌阵挛^[9]。这些研究表明 *KCTD17* 突变可能在儿童和成人发病的患者中均发挥作用。

1.3 *COL6A3* Colla-gen VI alpha-3(*COL6A3*)编码胶原 VI α -3,此前报道与乌尔里希肌营养不良症有关。*COL6A3* 功能丧失斑马鱼模型中的表型表明存在轴突靶向机制的缺陷等神经发育缺陷。近年研究发现其双等位突变也可导致隐性遗传的早发性节段型肌张力障碍(也被命名为 *DYT27*)。2015 年,来自三个德国家系的 5 例早发性肌张力障碍患者被鉴定出携带 *COL6A3* 双等位基因变异^[10],患者表现出极强的临床异质性,从局灶型颈部肌张力障碍到影响喉部和下颌的严重全身型肌张力障碍。值得注意的是所有患者都至少携带一个位于 41 或 42 外显子的突变,该突变编码 C 端蛋白结构域。随后研究同样证实了 *COL6A3* 双等位基因变异在隐性遗传的肌张力障碍中的作用^[11]及其相关的白质微结构损害^[12]。

1.4 *KMT2B* Histone-lysine N-methyltransferase 2B(*KMT2B*)编码赖氨酸特异性组蛋白甲基转移酶 2B,紊乱的组蛋白修饰和染色质状态可能参与了肌张力障碍的发病机制^[13]。*KMT2B* 的致病突变

(包括截短突变和错义突变)也是引起早发性全身型肌张力障碍的常见致病基因(也被命名为 *DYT28*),可能占早发性全身型肌张力障碍的 10%,但需要进一步验证。患者可伴有智力残疾、小头畸形、精神症状、面部畸形或皮肤病变等其他症状,常常被误诊为脑瘫^[14]。大多数突变是新发突变,但也有少见的呈常染色体显性遗传及不完全外显。*KMT2B* 突变值得注意的是,包括 *KMT2B* 基因在内的 19q13 染色体拷贝数变异的患者也会出现肌张力障碍。*KMT2B* 相关肌张力障碍对 DBS 治疗具有良好反应。

1.5 *VPS16/VPS41/VPS11* Vacuolar protein sorting-associated protein 16 homolog(*VPS16*)、Vacuolar protein sorting-associated protein 41 homolog(*VPS41*)及 Vacuolar protein sorting-associated protein 11 homolog(*VPS11*)编码同型融合和空泡蛋白分选(HOPS)复合物的亚基,这是自噬体与溶酶体融合所必需的高度保守的复合物^[15]。最近的研究报道了携带 *VPS16* 功能缺失杂合变异在肌张力障碍患者中的致病作用(也被命名为 *DYT30*),包括中止突变、移码突变、剪接位点变异以及全基因缺失^[16,17]。对一组携带 *VPS16* 变异的肌张力障碍患者进行家系分离研究显示,*VPS16* 变异可由患病父母遗传而来,也可以是新发突变,或由健康的父母遗传而来,呈现不完全外显的特点。临床表现通常为进行性早发单纯型肌张力障碍,主要累及颅颈部和上肢,并伴有明显的扩散趋势。约 1/3 携带 *VPS16* 变异的患者有神经精神症状和智力障碍。携带 *VPS16* 变异的患者的头部 MRI 可能有异常发现,如铁沉积于苍白球,或者中脑和齿状核^[16]。此外,有研究报道了 1 例来自近亲结婚家庭的携带 *VPS16* 纯合功能缺失错义突变的青少年起病的肌张力障碍患者,提示其也可导致常染色体隐性遗传性肌张力障碍^[18]。最近研究发现 *VPS41* 双等位功能缺失突变可导致伴整体发育迟缓及小脑萎缩的复杂型肌张力障碍^[16,19]; *VPS11* 双等位变异可导致成人发病的全身型肌张力障碍^[20]。电镜研究显示,携带 *VPS16* 和 *VPS41* 变异的肌张力障碍患者的成纤维细胞出现了提示溶酶体功能障碍的空泡样改变,证实了 HOPS 复合物在肌张力障碍发病中的关键作用^[16,21]。

1.6 *AOPEP* *AOPEP* 编码氨基肽酶 O(AP-O),是一种锌依赖性氨基肽酶,属于金属蛋白酶 M1 家族^[22]。AP-O 广泛表达于成人和产前胎儿脑中^[23],据推测,AP-O 与另一种脑表达的 M1 氨基肽酶亮氨酸-胱氨酸氨基肽酶一样,在突触发生、神经保护和神经发育中发挥作用。*AOPEP* 最近被鉴定为是一种新的常染色体隐性遗传性肌张力障碍的致病基因(也被命名为 *DYT31*)。携带 *AOPEP* 双等位基因的患者表现为进行性全身型肌张力障碍,主要

影响上肢和下肢,并累及面部和颈部^[24]。笔者团队的相关研究发现,*AOPEP* 双等位基因还可导致单纯局灶型颈部肌张力障碍^[25]。

1.7 *EIF2AK2* Eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 2 (*EIF2AK2*) 编码真核翻译起始因子 2 α 激酶 2 (PKR),该激酶磷酸化真核翻译起始因子 2 α (eIF2 α),从而协调细胞应激反应。PKR 也可以被 *PRKRA* (蛋白干扰素诱导的双链 RNA 依赖蛋白激酶激活因子 A) 调节,而 *PRKRA* 是另一个肌张力障碍的已知基因。最近的研究发现 *EIF2AK2* 也是早发性全身型肌张力障碍的致病基因之一,可呈常染色体显性或隐性方式遗传。患者除全身型肌张力障碍表现外,还可伴有其他神经系统表现,如智力障碍和痉挛^[26]。最近研究报道 *EIF2AK2* 相关全身型肌张力障碍对 DBS 治疗具有良好反应^[27]。

1.8 *ADCY5* Adenylate cyclase 5 (*ADCY5*) 编码负责 cAMP 合成的腺苷酸环化酶 5,该酶在信号传导中发挥作用,并在功能上与 G α olf 相关。2012 年在一个患有运动障碍和面部肌张力障碍的家庭中发现了 *ADCY5* 基因突变^[28]。2015 年在一个舞蹈病和肌张力障碍家庭中再次发现了 *ADCY5* 基因突变^[29]。此后,*ADCY5* 基因也被认为是引起肌张力障碍的致病基因。常为新发突变,集中在编码该蛋白 C1 或 C2 结构域的区域,具有极强的临床异质性,包括儿童期发作的阵发性或持续性舞蹈和/或肌张力障碍,或发育迟缓^[30]。咖啡因对 *ADCY5* 相关的运动障碍具有较好疗效^[31]。

1.9 *GNAO1* Guanine nucleotide-binding protein G(o) subunit alpha (*GNAO1*) 基因与 *GNAL* 和 *GNB1* 类似,也编码 G 蛋白的一个亚基(G 蛋白 α O1 亚基),因此在信号传导中起作用。目前报道了多例 *GNAO1* 突变携带者,大多为新发突变,主要临床特征为出生后 1 个月内出现症状,伴有中枢性张力低下、发育障碍或癫痫发作。在出生后的第一年,几乎所有患者都会出现运动障碍,包括肌张力障碍和舞蹈症^[32]。部分患者采用了双侧 Gpi-DBS 治疗,有效减少了运动过多症状并防止了进一步的多动危象^[33],因此 DBS 可作为此类患者的治疗选择。

1.10 *GNB1* Guanine nucleotide-binding protein G(I)/G(S)/G(T) subunit beta-1 (*GNB1*) 编码鸟嘌呤核苷酸结合蛋白亚基(G 蛋白 β 1 亚基),其新发突变已在一系列伴有肌张力不全、癫痫发作和肌张力障碍的神经发育障碍患者中被鉴定为致病突变^[34,35]。值得注意的是,几乎所有 *GNB1* 突变都位于 6 和 7 号外显子,即聚集在与 G 蛋白 α 亚基和各种下游效应子相互作用的结合区域。鸟嘌呤核苷酸结合蛋白形成由 α 、 β 和 γ 亚基组成的异源三聚体复合物,在 *GNAL* 和 *ADCY5* 等信号传导中发挥作用。有研究报道携带 *GNB1* 突变表现为肌阵挛性肌张力

障碍的患者对 DBS 治疗具有良好反应^[36]。因此,临床实践中对该类患者如果药物治疗无效,也可以尝试 DBS 治疗。

1.11 *TBCD* Tubulin-folding cofactor D (*TBCD*) 基因编码微管蛋白折叠辅助因子 D,近来在两个近亲家庭的四名患者中发现了该基因的纯合错义突变。患者表现为婴儿期发病的神经退行性疾病,其特征包括 1~2 岁时发育里程碑缺失、癫痫发作、获得性小头畸形和肌张力障碍。*TBCD* 编码的分子是 α -/ β -微管蛋白异源二聚体重新组装所必需的,小鼠模型中证实 *TBCD* 对发育中的小鼠脑皮质细胞增殖和径向迁移具有重要作用^[37]。值得注意的是,另一已知的肌张力障碍基因 *TUBB4A* 编码 β -微管蛋白。由于目前病例数尚少,仍需在复杂型肌张力障碍患者中进一步验证 *TBCD* 突变的致病作用。

1.12 *CACNA1B* Voltage-dependent P/Q-type calcium channel subunit alpha-1B (*CACNA1B*) 编码神经元电压门控钙离子通道 CaV2.2,可调节神经突触的兴奋性和抑制性递质释放。Groen 等人在 2015 年从一个 3 代的常染色体显性遗传的肌阵挛性肌张力障碍的荷兰家系中共分离出 *CACNA1B* 的错义变异 (R1389H)^[38]。Cocos 等人随后在单纯型局灶型肌张力障碍患者中也发现了 *CACNA1B* 的罕见变异^[39]。然而,另一项重复研究发现大样本的肌张力障碍病例和健康对照中 R1389H 变异位点的频率无显著差异,未能证实该位点在肌张力障碍中的致病性作用^[40]。此外,*CACNA1B* 的双等位基因变异最近被发现与癫痫性脑病、神经发育障碍、运动增多性运动障碍有关^[41]。

1.13 *DNAJC12* DnaJ homolog subfamily C member 12 (*DNAJC12*) 属于热休克伴侣家族,可能通过与黑质纹状体多巴胺能神经元酪氨酸羟化酶的直接作用参与多巴胺生物合成。该基因的双等位基因功能缺失突变被证明会导致发育迟缓、高苯丙氨酸血症和肌张力障碍,并对四氢生物蝶呤和左旋多巴有良好的反应^[42]。*DNAJC12* 与多巴反应性肌张力障碍之间的联系随后被其他研究小组证实^[43,44]。

1.14 *SLC18A2* Synaptic vesicular amine transporter (*VMAT-2*) (*SLC18A2*) 编码囊泡单胺转运蛋白 2 (*VMAT2*),它将单胺类神经递质储存到囊泡中,直到它们被释放到突触间隙中。在一个大家庭中,*SLC18A2* 的纯合突变被发现与婴儿发病的肌张力障碍-帕金森病有关。随后的报道进一步证实了 *SLC18A2* 双等位突变的表型,除肌张力障碍,患者还可伴有发育迟缓、张力低下、动眼危象和自主神经系统受累(体温失调/出汗、多涎和胃肠运动障碍)等。值得注意的是,患者对多巴胺受体激动剂治疗具有显著且长期的疗效,但对左旋多巴则效果不佳^[45,46]。

1. 15 *SQSTM1* Sequestosome-1 (p62) (*SQSTM1*) 编码 p62, 这是一种在自噬调节中起关键作用的支架蛋白。最近, Haack 等人报道了来自四个家庭的九名携带 *SQSTM1* 双等位功能丧失突变的患者表现为儿童期发病的肌张力障碍、共济失调、认知能力下降和凝视性麻痹等神经退行性疾病的特点^[47]。来自另外 5 个家族的 15 名携带 *SQSTM1* 双等位基因截断突变的患者也有类似表型, 其中一些患者还有自主神经系统受损或性腺功能减退的表现。头部 MRI 可以正常, 也可以呈现轻度小脑萎缩^[48,49]。

1. 16 *IRF2BPL* Interferon regulatory factor 2 binding protein like (*IRF2BPL*) 编码一个转录因子, 也被认为可作为 E3 泛素连接酶。它在人类疾病中的作用最早是由 Marcogliese 等人确定的, 他们在 7 例以发育倒退、语言丧失和癫痫为特征的神经发育障碍患者中描述了该基因的突变^[50]。随后, 多个研究描述了 *IRF2BPL* 突变携带者表现为肌张力障碍伴有不同程度的癫痫发作、痉挛或慢扫视^[51,52]。电镜显示存在提示溶酶体功能障碍的异常表现^[53]。

1. 17 *YY1* Transcriptional repressor protein YIN-YANG-1 (*YY1*) 编码蛋白质阴 1, 这是一种在神经元发育中起重要作用的锌指转录因子。最近有研究表明, *YY1* 与 *THAP1* (*DYT6*) 的致病基因存在相互作用, 在中枢神经系统髓鞘形成中起关键作用^[54]。第一个被描述的携带 *YY1* 致病突变的患者是 1 例智力障碍患者。随后, 另一篇研究报道了 23 例表现出智力障碍伴其他合并症的复杂表型, 包括宫内生长受限、颅面畸形和先天畸形。其中 2 例患者表现出了进行性肌张力障碍^[55]。最近的 1 篇研究报道了 1 例表现智力受损和复杂运动障碍的患者, 包括共济失调和伴有明显的喉部受累的全身型肌张力障碍^[56]。随后另一项研究报道了携带 *YY1* 突变表现为单纯型全身型肌张力障碍的患者, 其口下颌肌肉受累明显, 并对 DBS 治疗具有良好反应^[57]。

2 展望

携带这些新基因的病例数仍较少, 基因型和表型的研究受到一定程度的限制, 因此仍然需要加大这方面的研究力度。此外, 仍有很大一部分肌张力障碍患者无法找到相关基因, 这表明有更多的肌张力障碍相关基因仍有待鉴定。因此家系收集和大队列的建立, 对于发现新基因具有重要作用。新机制的阐明也为新的靶向药物开发带来希望。

3 总结

近年来多个与肌张力障碍相关的基因被鉴定, 相关基因主要涉及自噬-溶酶体通路、钙离子信号通路、转录因子、多巴胺生物合成通路、轴突形成、核苷酸代谢、微管蛋白、组蛋白修饰等通路。肌张力障碍

遗传学研究的进展极大的丰富和提升了对于肌张力障碍病因及发病机制的认识, 促进了对肌张力障碍这一大类疾病的精准分型及治疗。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 林隽羽负责设计论文框架、查阅文献并起草论文; 商慧芳负责论文修改、拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Balint B, Mencacci NE, Valente EM, et al. Dystonia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1):25.
- [2] Lohmann K, Klein C. Update on the genetics of dystonia[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(3):26.
- [3] Helassa N, Antonyuk SV, Lian LY, et al. Biophysical and functional characterization of hippocalcin mutants responsible for human dystonia[J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(13):2426-2435.
- [4] Charlesworth G, Angelova PR, Bartolomé-Robledo F, et al. Mutations in HPCA cause autosomal-recessive primary isolated dystonia[J]. Am J Hum Genet, 2015, 96(4):657-665.
- [5] Atas B, Hanagasi H, Bilgic B, et al. HPCA confirmed as a genetic cause of DYT2-like dystonia phenotype[J]. Mov Disord, 2018, 33(8):1354-1358.
- [6] Osypenko DS, Dovgan AV, Kononenko NI, et al. Perturbed Ca²⁺-dependent signaling of DYT2 hippocalcin mutant as mechanism of autosomal recessive dystonia[J]. Neurobiol Dis, 2019, 132:104529.
- [7] Mencacci NE, Rubio-Agusti I, Zdebik A, et al. A missense mutation in KCTD17 causes autosomal dominant myoclonus-dystonia[J]. Am J Hum Genet, 2015, 96(6):938-947.
- [8] Graziola F, Stregapede F, Travaglini L, et al. A novel KCTD17 mutation is associated with childhood early-onset hyperkinetic movement disorder[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 61:4-6.
- [9] Todisco M, Gana S, Cosentino G, et al. KCTD17-related myoclonus-dystonia syndrome; clinical and electrophysiological findings of a patient with atypical late onset[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 78:129-133.
- [10] Zech M, Lam DD, Francescato L, et al. Recessive mutations in the alpha3(VI) collagen gene COL6A3 cause early-onset isolated dystonia[J]. Am J Hum Genet, 2015, 96(6):883-893.
- [11] Panda PK, Sharawat IK. COL6A3 mutation associated early-onset isolated dystonia(DYT)-27; report of a new case and review of published literature[J]. Brain Dev, 2020, 42(4):329-335.
- [12] Jochim A, Li Y, Zech M, et al. Microstructural white matter abnormalities in patients with COL6A3 mutations(DYT27 dystonia)[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 46:74-78.
- [13] Meyer E, Carss KJ, Rankin J, et al. Mutations in the histone methyltransferase gene KMT2B cause complex early-onset dystonia[J]. Nat Genet, 2017, 49(2):223-237.
- [14] Zech M, Boesch S, Maier EM, et al. Haploinsufficiency of KMT2B, Encoding the Lysine-Specific Histone Methyltransferase 2B, Results in Early-Onset Generalized Dystonia[J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(6):1377-1387.
- [15] Jiang P, Nishimura T, Sakamaki Y, et al. The HOPS complex mediates autophagosome-lysosome fusion through interaction with syntaxin 17[J]. Mol Biol Cell, 2014, 25(8):1327-1337.
- [16] Steel D, Zech M, Zhao C, et al. Loss-of-function variants in HOPS complex genes VPS16 and VPS41 cause early onset dystonia associated with lysosomal abnormalities[J]. Ann Neurol, 2020, 88(5):867-877.
- [17] Gu X, Lin J, Hou Y, et al. De novo missense mutation of VPS16 in a Chinese patient with generalized dystonia with myoclonus[J]. Mov Disord Clin Pract, 2021, 9(4):551-552.
- [18] Cai X, Chen X, Wu S, et al. Homozygous mutation of VPS16 gene is responsible for an autosomal recessive adolescent-onset primary dystonia[J]. Sci Rep, 2016, 6:25834.

- [19] Sanderson LE, Lanko K, Alsagob M, et al. Bi-allelic variants in HOPS complex subunit VPS41 cause cerebellar ataxia and abnormal membrane trafficking[J]. *Brain*, 2021, 144(3):769-780.
- [20] Monfrini E, Cogiமானian F, Salani S, et al. A novel homozygous VPS11 variant may cause generalized dystonia[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(4):834-839.
- [21] Monfrini E, Zech M, Steel D, et al. HOPS-associated neurological disorders (HOPSANDs): linking endolysosomal dysfunction to the pathogenesis of dystonia[J]. *Brain*, 2021, 144(9):2610-2615.
- [22] Drinkwater N, Lee J, Yang W, et al. M1 aminopeptidases as drug targets; broad applications or therapeutic niche[J]. *FEBS J*, 2017, 284(10):1473-1488.
- [23] Gamazon ER, Segrè AV, van de Bunt M, et al. Using an atlas of gene regulation across 44 human tissues to inform complex disease- and trait-associated variation[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(7):956-967.
- [24] Zech M, Kumar KR, Reining S, et al. Biallelic AOEPEP loss-of-function variants cause progressive dystonia with prominent limb involvement[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(1):137-147.
- [25] Lin J, Li C, Cui Y, et al. Mutation screening of AOEPEP variants in a large dystonia cohort[J]. *J Neurol*, 2023, 270(6):3225-3233.
- [26] Kuipers DJS, Mandemakers W, Lu CS, et al. EIF2AK2 missense variants associated with early onset generalized dystonia[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(3):485-497.
- [27] Magrinelli F, Moualek D, Tazir M, et al. Heterozygous EIF2AK2 variant causes adolescence-onset generalized dystonia partially responsive to DBS[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2021, 9(2):268-271.
- [28] Chen YZ, Matsushita MM, Robertson P, et al. Autosomal dominant familial dyskinesia and facial myokymia; single exome sequencing identifies a mutation in adenylyl cyclase 5[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(5):630-635.
- [29] Carapito R, Paul N, Untrau M, et al. A de novo ADCY5 mutation causes early-onset autosomal dominant chorea and dystonia[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(3):423-427.
- [30] Chang FCF, Westenberger A, Dale RC, et al. Phenotypic insights into ADCY5-associated disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(7):1033-1040.
- [31] Méneret A, Mohammad SS, Cif L, et al. Efficacy of caffeine in ADCY5-related dyskinesia: a retrospective study[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(6):1294-1298.
- [32] Novelli M, Galosi S, Zorzi G, et al. GNAO1-related movement disorder: an update on phenomenology, clinical course, and response to treatments[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2023, 111:105405.
- [33] Thiel M, Bamborschke D, Janzarik WG, et al. Genotype-phenotype correlation and treatment effects in young patients with GNAO1-associated disorders[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 24(5):330261.
- [34] Petrovski S, Küry S, Myers CT, et al. Germline de novo mutations in GNB1 cause severe neurodevelopmental disability, hypotonia, and seizures[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 98(5):1001-1010.
- [35] Steinrück S, Lohmann K, Domingo A, et al. Novel GNB1 missense mutation in a patient with generalized dystonia, hypotonia, and intellectual disability[J]. *Neurol Genet*, 2016, 2(5):e106.
- [36] Jones HF, Morales-Briceño H, Barwick K, et al. Myoclonus-dystonia caused by GNB1 mutation responsive to deep brain stimulation[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(7):1079-1080.
- [37] Edvardson S, Tian G, Cullen H, et al. Infantile neurodegenerative disorder associated with mutations in TBCD, an essential gene in the tubulin heterodimer assembly pathway[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(21):4635-4648.
- [38] Groen JL, Andrade A, Ritz K, et al. CACNA1B mutation is linked to unique myoclonus-dystonia syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(4):987-993.
- [39] Cocos R, Raicu F, Bujenaru OL, et al. CACNA1B gene variants in adult-onset isolated focal dystonia[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(3):1113-1117.
- [40] Mencacci NE, RBibo L, Bandres-Ciga S, et al. The CACNA1B R1389H variant is not associated with myoclonus-dystonia in a large European multicentric cohort[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(18):5326-5329.
- [41] Gorman KM, Meyer E, Grozeva D, et al. Bi-allelic Loss-of-Function CACNA1B mutations in progressive epilepsy-dyskinesia[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(5):948-956.
- [42] Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, et al. Biallelic mutations in DNAJC12 cause hyperphenylalaninemia, dystonia, and intellectual disability[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(2):257-266.
- [43] van Spronsen FJ, Himmelreich N, Rufenacht V, et al. Heterogeneous clinical spectrum of DNAJC12-deficient hyperphenylalaninemia; from attention deficit to severe dystonia and intellectual disability[J]. *J Med Genet*, 2017, (8):9.
- [44] Veenma D, Cordeiro D, Sondheimer N, et al. DNAJC12-associated developmental delay, movement disorder, and mild hyperphenylalaninemia identified by whole-exome sequencing re-analysis[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(12):1867-1870.
- [45] Rilstone JJ, Alkhatir RA, Minassian BA. Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(6):543-550.
- [46] Ken S, Maroofian R, Sengoku T, et al. Brain monoamine vesicular transport disease caused by homozygous SLC18A2 variants: a study in 42 affected individuals[J]. *Genet Med*, 2023, 25(1):90-102.
- [47] Haack TB, Ignatius E, Calvo-Garrido J, et al. Absence of the autophagy adaptor SQSTM1/p62 causes childhood-onset neurodegeneration with ataxia, dystonia, and gaze palsy[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(3):735-743.
- [48] Muto V, Flex E, Kupchinsky Z, et al. Biallelic SQSTM1 mutations in early-onset, variably progressive neurodegeneration[J]. *Neurology*, 2018, 91(4):e319-e330.
- [49] Zúñiga-Ramírez C, de Oliveira LM, Kramis-Hollands M, et al. Beyond dystonia and ataxia; expanding the phenotype of SQSTM1 mutations[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 62:192-195.
- [50] Marcogliese PC, Shashi V, Spillmann RC, et al. IRF2BPL is associated with neurological phenotypes[J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 103(3):456.
- [51] Prilop L, Buchert R, Woerz S, et al. IRF2BPL mutation causes nigrostriatal degeneration presenting with dystonia, spasticity and keratoconus[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 79:141-143.
- [52] Ganos C, Zittel S, Hidding U, et al. IRF2BPL mutations cause autosomal dominant dystonia with anarthria, slow saccades and seizures[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 68:57-59.
- [53] Ginevrino M, Battini R, Nuovo S, et al. A novel IRF2BPL truncating variant is associated with endolysosomal storage[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(1):711-714.
- [54] Yellajoshyula D, Liang CC, Pappas SS, et al. The DYT6 dystonia protein THAP1 regulates myelination within the oligodendrocyte lineage[J]. *Dev Cell*, 2017, 42(1):52-67.
- [55] Gabriele M, Vulto-van Silfhout AT, Germain PL, et al. YY1 haploinsufficiency causes an intellectual disability syndrome featuring transcriptional and chromatin dysfunction[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(6):907-925.
- [56] Carminho-Rodrigues MT, Steel D, Sousa SB, et al. Complex movement disorder in a patient with heterozygous YY1 mutation (Gabriele-de Vries syndrome)[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(9):2129-2132.
- [57] Malaquias MJ, Damásio J, Mendes A, et al. A case of YY1-related isolated dystonia with severe oromandibular involvement[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(11):2705-2706.

引证本文:林隽羽,商慧芳. 肌张力障碍的遗传学研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(8):680-684.