

特发性震颤的遗传学研究

林雨洁¹, 刘红¹, 王钰²

(1. 长治医学院附属和平医院神经内科, 山西 长治 046000;

2. 天津医科大学总医院神经内科, 天津 300052)

摘要:特发性震颤(ET)是神经系统最常见的运动障碍疾病,50%~70%的患者存在家族史。尽管有很高的患病率和遗传性,但 ET 的遗传病因仍不清楚。进行 ET 遗传学分析有助于进一步研究其病理生理机制,本文现结合 ET 的风险位点及致病基因对其遗传模式及机制进行阐述。

关键词:特发性震颤;基因;外显子组测序;全基因组关联分析

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.09.009

文章编号:1006-1959(2022)09-0038-04

Genetics of essential tremor

LIN Yu-jie¹, LIU Hong¹, WANG Yu²

(1. Department of Neurology, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi, China;

2. Department of Neurology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract: Essential tremor (ET) is the most common movement disorder of the nervous system, with a family history in approximately 50%–70% of patients. Despite the high prevalence and heritability, the genetic etiology of ET remains elusive. Performing ET genetic analysis can help to further investigate its pathophysiological mechanisms, therefore, the article describes the inheritance pattern and mechanisms of ET with respect to risk loci and causative genes.

Key words: Essential tremor; Genes; Exon sequencing; Genome-wide association analysis

特发性震颤(essential tremor, ET)是成人常见的运动障碍疾病,全世界的发病率约为 0.9%,其特征为双侧上肢孤立的姿势和/或运动性震颤,伴或不伴其他部位(如头部、声音或下肢)的震颤^[1],频率一般在 4~12 Hz。患病率随着年龄的增长而显著增加,65 岁或 65 岁以上人群的患病率为 4.6%。传统观点认为 ET 是单一的运动障碍疾病,然而其具有复杂的临床特征,除了运动症状,非运动症状也越来越受到人们的关注。最常见的伴随着神经心理特征,例如,认知障碍、抑郁、焦虑、睡眠障碍和疲劳^[2,3]。ET 常严重影响个人的生活质量,且初步诊断为 ET 后发展为帕金森病(PD)的风险是正常人的 4 倍^[4]。因此,对其发病机理的研究显得尤为重要。ET 的遗传模式是孟德尔常染色体显性遗传,且有 50%~70%的 ET 为家族性的^[5]。研究表明^[6],ET 在同卵双生子中的发生率为 69%~93%,在异卵双生子中的发生率为 27%~29%。其发病很可能是由于复杂的遗传因素与各种细胞和环境因素相互作用而导致涉及小脑-丘脑-皮质通路的回路功能异常所导致的结果^[7]。连锁分析和全基因组关联研究(GWASs)已经确定了几个风险变异。到目前为止,在 ET 家系中发现了 3 个基因位点:3q13 上的 ETM1、2p24.1 上的 ETM2 和

6p23 上的 1 个。这些位点上的多个候选基因包括多巴胺 D3 受体基因(DRD3)和 HS1 结合蛋白 3 基因(HS1BP3)的变异增加了 ET 的风险^[8]。然而,这些基因还没有在其他 ET 家族或队列中产生一致的结果。病理学和遗传学的研究,为 ET 的发病机制提供了新的思路,遗传易感性很可能是其主要的致病原因。因此,进行 ET 遗传学分析有助于进一步研究其病理生理机制,为 ET 的诊断和治疗奠定基础,也能为将来新型药物的研究,提供一定的依据。

1 LINGO1

富含亮氨酸重复序列和含勿动蛋白 Ig 域的受体作用蛋白基因成员 1 (leucine rich repeat and Ig domain containing 1, LINGO1)由染色体 15q24 上的 1 个基因编码,该基因有 12 个富含亮氨酸的重复结构域、1 个免疫球蛋白结构域和 1 条短的细胞质尾巴。LINGO1 是一种跨膜蛋白,选择性地在中枢神经系统的神经元和少突胶质细胞上表达^[9],与富含亮氨酸重复蛋白激酶 2 基因(LRRK2; OMIM ref*609007)在结构上有相似之处,后者已与家族性 PD 连锁^[10]。LINGO1 对神经元存活有很强的负性调节作用,其除了影响成人的少突胶质细胞成熟或轴突延伸抑制外,还可能参与神经元发育的活动^[11]。全基因组与 LINGO1 基因标记的显著相关性表明,ET 的一个致病机制可能与 LINGO1 缺陷引起的轴突功能受损有关,这些缺陷通过结合与 Nogo-66 受体 (NgR1)结合,改变了轴突生长、髓鞘形成或神经元存活^[9]。

一些独立的研究中已经观察到 LINGO1 基因的遗传变异与患 ET 的风险之间存在一定的联系。一

基金项目:天津市自然科学基金(编号:17JCYBJC28100)

作者简介:林雨洁(1996.3-),女,四川眉山人,硕士,住院医师,主要从事帕金森病以及特发性震颤方面的研究

通讯作者:刘红(1969.9-),女,山西长治人,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事帕金森病以及特发性震颤方面的研究

项对冰岛 ET 患者进行的 GWASs 表明,位于 LINGO1 基因内含子区域的 2 个 SNPs rs9652490 和 rs11856808 与该病有关。随后的研究分析了来自欧洲和美国另外 4 个 ET 家系中的 LINGO1 SNPs,表明只有 rs9652490 与 ET 的遗传关联仍然显著^[12]。另外有研究显示^[13],rs9652490 的 G 等位基因不仅与家族性 ET 的关联,同时发现携带 2 个 G 等位基因的个体至少有 3 倍的风险,而与散发性 ET 无关。然而,随后对亚洲、西班牙、加拿大家族性 ET 患者进行的研究,并不支持该位点变异与 ET 的相关性^[6]。即使 LINGO1 rs9652490 在最初的研究中显示出与 ET 很高的关联性,但在后来的研究中,未发现有准确的显著相关性。因此,需要使用更大样本量的 GWASs 来评估普通遗传变异是否易患 ET。

2 FUS

肉瘤融合基因(fused in sarcoma,FUS)基因位于 16 号染色体上,是人类脂肪肉瘤中的融合癌基因,其包含 15 个外显子,编码 1 个由 526 个氨基酸组成的蛋白质,其属于 FET 蛋白家族,还包括 Ewing RN 结合蛋白(EWS)和 TATA 结合蛋白相关因子 2N(由 TAF15 编码)。虽然 FUS 的确切生理功能尚未完全阐明,但越来越多的证据表明,FUS 参与了多种细胞过程,包括细胞增殖、DNA 修复、转录调控以及多水平的 RNA 和 microRNA 过程^[14]。编码 RNA 结合蛋白的 FUS 基因变异已被确认为肌萎缩侧索硬化症(ALS)、ET 和罕见形式的额颞叶变性(FTLD)的致病或危险因素^[15]。这些发现表明 FUS 可能在神经退行性疾病中起普遍作用。

有研究对一个大的 ET 家系进行了外显子组测序,发现 FUS 的突变是导致该家系 ET 的原因^[16]。然而,对北美早发性 ET 患者的测序分析并未得出支持性的结果。Rajput A 等^[17]对加拿大 ET 患者的研究,为 FUS 突变在 ET 中的作用提供了支持。然而在 2015 年一项对欧洲家族性 ET 患者进行的 FUS 基因测序研究并没有发现影响 FUS 蛋白结构或位于剪接位点的新的错义变异或其他变异^[18]。随后,Yan YP 等^[19]对我国东部的 ET 患者进行 FUS 基因测序后,检测到 2 个同义编码 SNPs (rs741810 和 rs1052352),该研究发现 FUS 基因中的 rs1052352 增加了华东地区 ET 的风险。尽管如此,这种同义变异是否会导致 ET 的发生仍是未知数。FUS 突变的病例显然是零星的,这种突变相关疾病的外显率很低,其与 ET 的相关性有待于进一步研究。

3 HTRA2

HTRA2 丝氨酸蛋白酶 2 基因(HtrA serine peptidase 2,HTRA2)编码 458aa 的丝氨酸蛋白酶,位于线粒体膜间隙。在凋亡刺激下,HTRA2 蛋白从线粒体释放到胞浆中,与凋亡抑制蛋白结合,启动细胞凋亡^[20]。

多条证据表明 HTRA2 与 PD 有关。在 mnd2 小鼠模型中,HtrA2 p.S275C 导致蛋白酶活性丧失,并导致运动神经元变性表型,表现为共济失调、重复运动和运动不稳^[21]。此外,由于纹状体神经元的丢失,HTRA2 基因敲除的小鼠表现出 PD 的特征^[21,22]。基于这些功能,由于 2 个错义突(HTRA2p.G399S 和 HTRA2p.A141S)都导致线粒体功能障碍、线粒体形态改变和蛋白酶活性降低^[23]。Unal Gulsuner H 等^[24]在 1 个土耳其 ET 家系中研究发现,HTRA2 的 1 个变异[c.1195G>A(p.G399S);rs72470545]能引起 ET。在杂合子和纯合子状态下均可发现 p.G399S 替换,且拷贝数与纯合子个体发病年龄较早、震颤程度较重相关。然而,一项对挪威西部 PD 和 ET 患者的研究,并不支持 HTRA2 p.G399S 替换与震颤之间的联系^[25]。同样,Renaud M 等^[26]进行的队列研究,也并不支持 HTRA2p.G399S 变异是 ET 的危险因素。通过以上一系列研究,HTRA2 可能不是家族性 ET 或 PD 的 1 个原因。仍需要更大样本量的研究来分析 HTRA2 在我国和世界其他地方的 ET 和 PD 中的作用。

4 TENM4

固生跨膜蛋白 4 基因(TENM4)是轴突引导和髓鞘形成的调节因子,TENM4 基因敲除的小鼠表现出 ET 表型,这表明轴突引导在 ET 中很重要^[27]。Hortmann M 等^[20]通过结合全外显子测序和靶向测序,在西班牙多代家系中发现了 3 个与疾病表型部分分离的不同错义突变,并在病例中发现了另外 9 个罕见的错义变异。随后的一项对加拿大人的研究,观察到 2 例 ET 患者分别携带突变 c.4895G>A 和 c.5287G>A,此外,还发现了单个患者携带的 34 号外显子(p.Q2552X)的 1 个新的无义变异。然而,一项对法国 ET 患者进行 HTRA2 基因测序分析,并未发现任何突变位点^[26]。随后,Houle G 等^[28]在加拿大 ET 患者中发现了许多罕见的错义变异,但 ET 患者与对照组之间的并不存在显著差异。

虽然一些研究报告在 ET 病例中 TENM4 的编码序列中有多种罕见的变异,但这种突变在普通人群中相对常见。这可能是因为 TENM4 是 1 个包含 34 个外显子的大基因,总共编码 2769 个氨基酸。这里发现的 TENM4 变异的性质,以及它们在 ET 病例和对照个体中的分布缺乏相关性,表明大多数变异不会显著影响它们编码的蛋白质的功能。需要对世界范围内更多的 ET 人群进行进一步的研究,以进一步确定 TENM4 在 ET 发病机制中的相关性。

5 STK32B

丝氨酸/苏氨酸激酶 32B 基因(serine/threonine kinase 32B,STK32B)位于 520kb 的缺失区域,其生物功能尚不清楚,但它已被证明与 PHF21A 发生物理作用,PHF21A 是 BRAF-组蛋白去乙酰化酶抑制

复合物(BHC)的成员,在神经发育过程中高度表达。STK32B蛋白是人类N-肉豆蔻化蛋白之一,已知其在不同的信号和转导途径中发挥着作用^[29]。GWAS发现了STK32B的1个重要位点,并发现ET患者与健康对照组相比在小脑组织中过度表达STK32B,这表明STK32B在ET中具有潜在的意义^[30]。一项对ET患者的研究,发现ET患者脑组织中STK32B的表达显著高于对照组^[31]。然而,欧洲的一项研究,仅在对照个体的STK32B中发现了1个罕见的非移码缺失,对从家族性ET病例队列中获得的数据检查和病例对照研究分析均未发现与ET相关STK32B基因的变异^[32]。为了解过度表达STK32B mRNA的影响,并确定与ET相关的潜在途径,Liao C等^[33]在人小脑DAOY细胞中过度表达了STK32B RNA,发现轴突引导、钙离子跨膜转运和嗅觉转导等几条通路显著丰富。过度表达的STK32B,可能参与了相关的ET途径和基因。此外,还鉴定了先前涉及的ET基因,这些基因通过STK32B的过度表达而表达失调,这表明过度表达的STK32B可能具有相关的下游效应。

尽管在STK32B基因中发现了一些罕见的编码变异,但并没有揭示这些变异对ET有累积效应。考虑到ET的遗传异质性,可能并不是所有的ET患者都有STK32B的过度表达,可以增加对更大队列的检测能力,以进一步验证这些基因。并且DAOY细胞是一种癌细胞系,可能不是理解浦肯野细胞转录组的理想模型。未来关于STK32B过度表达的影响的研究可能会利用诱导的多能干细胞分化成具有浦肯野细胞特性的细胞,并且进一步研究STK32B可能如何与其他基因相互作用是有必要的。

6 NOTCH2NLC

NOTCH2NLC基因编码一种分泌性多肽,其结构与NOTCH2基因N端相似,具有四种同源基因:NOTCH2NLA,NOTCH2NLB,NOTCH2NLC和NOTCH2NLR(14%的人缺乏),它们在人类皮质祖细胞中高度表达。Notch信号对大脑发育至关重要,它决定了神经前体细胞增殖和神经元分化的时间和持续时间。NOTCH2NLC基因的缺失和复制与神经发育表型有关,1q21.1位点基因组稳定性的丧失,会导致神经发育障碍^[34]。NOTCH2NLC重复扩增的存在与神经元核内包涵体病相关,神经元核内包涵体病是一种神经退行性疾病,其特征是神经元和胶质细胞中的嗜酸性核内包涵体。NIID的临床表现包括痴呆、尿失禁和神经病变;有时还会伴有震颤和共济失调^[35]。NOTCH2NLC基因除GGC序列重复扩增超过65次外,还有GGA和AGC两种重复中断形式^[36-38]而携带致病性NOTCH2NLC GGC41到64个重复序列的扩增的散发性PD病患者可以出现典型的帕金森病,且这部分患者对低剂量左旋多巴反应良好,不

出现药物相关的并发症^[39]。Ng ASL等^[40]在ET患者中检测到NOTCH2NLC基因GGC序列重复扩增(>80个单位)。且发现GGC重复扩增可与散发性ET相关,出现纯ET表型的携带者可能会也可能不会在最初震颤开始后40年内转为神经元核内包涵体病。Sun QY等^[41]也观察到,NOTCH2NLC基因50区GGC序列的扩增与ET有关,并且与NIID相比,家族性ET患者中GGA中断的频率要低得多。临床上,GGC重复扩增异常的先证者震颤表型较重,日常生活活动能力较低。NOTCH2NLC基因中GGC重复扩增为何导致不同表型,其机制仍不清楚。GGC重复扩增和中断的频率是否在这些表型中是否起重要作用尚不清楚。这些都有待于进一步研究。

7 总结

ET相关致病基因/易感基因的研究仍缺乏一致性的结果,主效基因仍不明确,在不同种族人群中ET致病基因/易感基因存在较大差异。其可能原因有:ET缺乏严格与精准的诊断标准;ET缺乏可靠的生物标记物(病理,影像等);ET临床表现的高度异质性;ET家系内较高的拟表型化;更加复杂的遗传模式。希望以后的基因测序技术,可以阐明ET的遗传结构、发病机制、分型等,为ET的诊断和治疗奠定基础,为将来新型药物的研究,提供一定的依据。

参考文献:

- [1]Haubenberger D,Hallett M.Essential Tremor [J].N Engl J Med,2018,378(19):1802-1810.
- [2]Louis ED.Non-motor symptoms in essential tremor:A review of the current data and state of the field [J].Parkinsonism Relat Disord,2016,22(S1):S115-S118.
- [3]Fois AF,Briceño HM,Fung VSC.Nonmotor Symptoms in Essential Tremor and Other Tremor Disorders [J].Int Rev Neurobiol,2017,134:1373-1396.
- [4]Algarni M,Fasano A.The overlap between Essential tremor and Parkinson disease [J].Parkinsonism Relat Disord,2018,46(Suppl 1):S101-S104.
- [5]Tio M,Tan EK.Genetics of essential tremor [J].Parkinsonism Relat Disord,2016,22(Suppl 1):S176-178.
- [6]Jiménez-Jiménez FJ,Alonso-Navarro H,García-Martín E,et al.Update on genetics of essential tremor [J].Acta Neurol Scand,2013,128(6):359-371.
- [7]Deng H,Wu S,Jankovic J.Essential tremor:genetic update [J].Expert Rev Mol Med,2019,21:e8.
- [8]Liu X,Hernandez N,Kisselev S,et al.Identification of candidate genes for familial early-onset essential tremor [J].Eur J Hum Genet,2016,24(7):1009-1015.
- [9]He R,Han W,Song X,et al.Knockdown of Lingo-1 by short hairpin RNA promotes cognitive function recovery in a status convulsion model[J].3 Biotech,2021,11(7):339.
- [10]Anantha J,Goulding SR,Tuboly E,et al.NME1 Protects Against Neurotoxin - α -Synuclein - and LRRK2 -Induced Neurite Degeneration in Cell Models of Parkinson's Disease [J].

Mol Neurobiol, Epub 2021 Oct 8.

[11] He Q, Jiang L, Zhang Y, et al. Anti-LINGO-1 antibody ameliorates cognitive impairment, promotes adult hippocampal neurogenesis, and increases the abundance of CB1R-rich CCK-GABAergic interneurons in AD mice [J]. Neurobiol Dis, 2021, 156: 105406.

[12] Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor [J]. Nat Genet, 2009, 41(3): 277-279.

[13] Gao T, Wu J, Zheng R, et al. Assessment of three essential tremor genetic loci in sporadic Parkinson's disease in Eastern China [J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(4): 448-452.

[14] Jia W, Kim SH, Scalf MA, et al. Fused in sarcoma regulates DNA replication timing and kinetics [J]. J Biol Chem, 2021, 297(3): 101049.

[15] Hopfner F, Stevanin G, Müller SH, et al. The impact of rare variants in FUS in essential tremor [J]. Mov Disord, 2015, 30(5): 721-724.

[16] Mermer ND, Girard SL, Catoire H, et al. Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor [J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(2): 313-319.

[17] Rajput A, Rajput AH, Rajput ML, et al. Identification of FUS p.R377W in essential tremor [J]. Eur J Neurol, 2014, 21(2): 361-363.

[18] Hopfner F, Stevanin G, Müller SH, et al. The impact of rare variants in FUS in essential tremor [J]. Mov Disord, 2015, 30(5): 721-724.

[19] Yan YP, Xu CY, Gu LY, et al. Genetic testing of FUS, HTRA2, and TENM4 genes in Chinese patients with essential tremor [J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(8): 837-841.

[20] Hortmann M, Robinson S, Mohr M, et al. The mitochondria-targeting peptide elamipretide diminishes circulating HtrA2 in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2019, 8(8): 695-702.

[21] Wagh AR, Bose K. Structural basis of inactivation of human counterpart of mouse motor neuron degeneration 2 mutant in serine protease HtrA2 [J]. Biosci Rep, 2018, 38(5): BSR20181072.

[22] Darreh-Shori T, Rezaeianyazdi S, Lana E, et al. Increased Active OMI/HTRA2 Serine Protease Displays a Positive Correlation with Cholinergic Alterations in the Alzheimer's Disease Brain [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(7): 4601-4619.

[23] He YC, Huang P, Li QQ, et al. Mutation Analysis of HTRA2 Gene in Chinese Familial Essential Tremor and Familial Parkinson's Disease [J]. Parkinsons Dis, 2017, 2017: 3217474.

[24] Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN, et al. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(51): 18285-18290.

[25] Tzoulis C, Zayats T, Knappskog PM, et al. HTRA2 p.G399S in Parkinson disease, essential tremor, and tremulous cervical dystonia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(18): E2268.

[26] Renaud M, Marcel C, Rudolf G, et al. A step toward essential tremor gene discovery: identification of extreme phenotype and screening of HTRA2 and ANO3 [J]. BMC Neurol, 2016, 16(1):

238.

[27] Pu JL, Gao T, Si XL, et al. Parkinson's Disease in Teneurin Transmembrane Protein 4 (TENM4) Mutation Carriers [J]. Front Genet, 2020, 11: 598064.

[28] Houle G, Schmouh JF, Leblond CS, et al. Teneurin transmembrane protein 4 is not a cause for essential tremor in a Canadian population [J]. Mov Disord, 2017, 32(2): 292-295.

[29] Ciuculete DM, Boström AE, Tuunainen AK, et al. Changes in methylation within the STK32B promoter are associated with an increased risk for generalized anxiety disorder in adolescents [J]. J Psychiatr Res, 2018, 102: 44-51.

[30] Müller SH, Girard SL, Hopfner F, et al. Genome-wide association study in essential tremor identifies three new loci [J]. Brain, 2016, 139(Pt 12): 3163-3169.

[31] Zhang Y, Zhao Y, Zhou X, et al. Assessment of Three New Loci from Genome-wide Association Study in Essential Tremor in Chinese population [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7981.

[32] Houle G, Ambalavanan A, Schmouh JF, et al. No rare deleterious variants from STK32B, PPARGC1A, and CTNNA3 are associated with essential tremor [J]. Neurol Genet, 2017, 3(5): e195.

[33] Liao C, Sarayloo F, Vuokila V, et al. Transcriptomic Changes Resulting From STK32B Overexpression Identify Pathways Potentially Relevant to Essential Tremor [J]. Front Genet, 2020, 11: 813.

[34] Fiddes IT, Lodewijk GA, Mooring M, et al. Human-Specific NOTCH2NL Genes Affect Notch Signaling and Cortical Neurogenesis [J]. Cell, 2018, 173(6): 1356-1369.e22.

[35] Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease [J]. Brain, 2016, 139(Pt 12): 3170-3186.

[36] Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, et al. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease [J]. Nat Genet, 2019, 51(8): 1222-1232.

[37] Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A, et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease [J]. Nat Genet, 2019, 51(8): 1215-1221.

[38] Deng J, Gu M, Miao Y, et al. Long-read sequencing identified repeat expansions in the 5'UTR of the NOTCH2NLC gene from Chinese patients with neuronal intranuclear inclusion disease [J]. J Med Genet, 2019, 56(11): 758-764.

[39] Ma D, Tan YJ, Ng ASL, et al. Association of NOTCH2NLC Repeat Expansions With Parkinson Disease [J]. JAMA Neurol, 2020, 77(12): 1559-1563.

[40] Ng ASL, Lim WK, Xu Z, et al. NOTCH2NLC GGC Repeat Expansions Are Associated with Sporadic Essential Tremor: Variable Disease Expressivity on Long-Term Follow-up [J]. Ann Neurol, 2020, 88(3): 614-618.

[41] Sun QY, Xu Q, Tian Y, et al. Expansion of GGC repeat in the human-specific NOTCH2NLC gene is associated with essential tremor [J]. Brain, 2020, 143(1): 222-233.

收稿日期: 2021-10-15; 修回日期: 2021-11-04

编辑/肖婷婷