

# 发作性动作诱发性运动障碍临床表现及遗传学研究进展

黄啸君 曹立 陈生弟

**【摘要】** 发作性动作诱发性运动障碍是一组由突然动作所诱发的非随意运动障碍性疾病,具有高度临床及遗传异质性。家族性发作性动作诱发性运动障碍大多呈常染色体显性遗传,PRRT2 基因被证实为其致病基因。迄今为止,共明确 56 种 PRRT2 基因突变类型,其中大部分为无义突变,但无明确的基因型和表型关联性。有关 PRRT2 蛋白功能尚未阐明,但其与突触相关蛋白 25 的相互作用可能为进一步研究发作性动作诱发性运动障碍的发病机制带来提示。

**【关键词】** 运动障碍; 遗传学; 综述

## Progress in the research of genetics and clinical manifestation of paroxysmal kinesigenic dyskinesia

HUANG Xiao-jun, CAO Li, CHEN Sheng-di

Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Sheng-di (Email: chen\_sd@medmail.com.cn)

**【Abstract】** Paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD) is a disorder characterized by recurrent and brief attacks that are induced by sudden voluntary movement with highly clinical and genetic heterogeneity. Familial PKD are mostly autosomal dominant inherited and proline-rich transmembrane protein 2 (PRRT2) gene has been identified as the causative gene for PKD. So far 56 mutations have been documented and most of them are nonsense ones. No obvious genotype-phenotype correlation has been observed and the function of PRRT2 is still unclear, but the interaction between PRRT2 and synaptosomal-associated protein 25 (SNAP25) will shed the light on the research of PKD mechanism.

**【Key words】** Movement disorders; Genetics; Review

This study was supported by Key Fund Project by Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 12ZR1418500), Key Discipline Program of Shanghai Municipality (No. S30202) and Program for Outstanding Medical Academic Leader of Shanghai (No. LJ06003).

发作性动作诱发性运动障碍(PKD)为发作性运动障碍(paroxysmal dyskinesia)中最为常见的一种类型,是一组由突然运动所诱发的非随意运动障碍性疾病,发作时以异常运动或姿势为特征,如肌张力障碍、舞蹈样动作、手足徐动、投掷样动作等,每次发作可持续数秒至数十秒,发作间期正常<sup>[1-2]</sup>。发作

性动作诱发性运动障碍是一种高度异质性疾病,多数研究认为与遗传因素有关,随着分子生物学和遗传学研究技术的发展,首个致病基因被发现<sup>[3-5]</sup>,由此对该病的研究不断深入。本文主要介绍其临床表现及其遗传学研究进展。

## 临床特征

发作性动作诱发性运动障碍[在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)编号:128200]由 Kertesz<sup>[2]</sup>于 1967 年首先报告,2004 年 Bruno 等<sup>[1]</sup>提出其临床诊断标准:由突然动作诱发;发作持续时间短暂(<1 分钟);发作期间意识清晰;发病年龄 1~20 岁,如有家族史,发病年龄可适当放宽;苯妥英钠或卡马西平

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.019

基金项目:上海市科委科研计划重点项目(项目编号:12ZR1418500);上海市重点学科(项目编号:S30202);上海市医学领军人才计划项目(项目编号:LJ06003)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海交通大学医学院神经病学研究所

通讯作者:陈生弟(Email:chen\_sd@medmail.com.cn)

能有效控制发作;神经系统检查和神经电生理学检查正常,且排除其他疾病。

一般发病年龄为6个月至33岁,以7~15岁的青少年高发,男女比例为(4~8):1,尤其以散发病例性别差异更为明显<sup>[6]</sup>。典型的发作性动作诱发性运动障碍大多由突然动作诱发,例如起跑、起立开门或接电话等,而运动形式、速度、幅度的改变,意图动作,甚至在持续动作中加入其他动作时亦可诱发<sup>[6-8]</sup>,此外声音或图像刺激、过度通气、情绪紧张等亦可诱发<sup>[6]</sup>。约70%的患者可有前兆症状,大多表现为受累肢体无力感<sup>[1]</sup>。部分患者在出现前兆症状后可通过减慢患侧肢体动作以阻止发作<sup>[6]</sup>。发作形式包括肌张力障碍、舞蹈样动作、投掷样动作或以上非随意运动形式的任意组合<sup>[6]</sup>,其中肌张力障碍是最常见的发作形式<sup>[7]</sup>。一般仅累及一侧肢体,亦可两侧肢体同时受累或一侧重于另一侧。约30%的患者发作时可累及面部肌肉,并因此出现言语障碍<sup>[9]</sup>。频繁发作患者,在发作间期可存在“不应期”,即在前次发作后约20分钟内任何运动均不能再次诱发发作<sup>[10]</sup>。约95%的患者发作持续时间不足1分钟<sup>[1]</sup>,对于发作持续时间过长的“发作性动作诱发性运动障碍”患者,须考虑是否存在继发因素,如心源性运动障碍等。值得注意的是,部分患者可合并婴儿惊厥(IC)、良性家族性婴儿惊厥(BFIS)、婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症(ICCA)、偏头痛(migraine)、偏瘫型偏头痛(HM)、发作性共济失调(EA)等发作性疾病<sup>[11-12]</sup>。患者每天发作频率各异,大多数患者每日发作1~20次,也有部分患者每日发作频次超过20次<sup>[1]</sup>。发作频率的高峰期往往出现在青春期,最高时可达30~100次/d。该病有自愈倾向,大多数患者20岁以后发作次数逐渐减少,部分患者30岁后甚至完全消失<sup>[1]</sup>。绝大多数患者对抗癫痫药物敏感,尤其是卡马西平治疗效果显著,有研究显示86%的患者对卡马西平或苯妥英钠敏感<sup>[1]</sup>。儿童患者苯妥英钠的治疗剂量与抗癫痫时相似,而成年患者小剂量即可控制症状<sup>[6]</sup>。Houser等<sup>[9]</sup>建议,成年患者可采用苯妥英钠5 mg/(kg·d)或卡马西平7~15 mg/(kg·d)。托吡酯、巴比妥类药物亦可作为治疗药物<sup>[6]</sup>。由于发作性动作诱发性运动障碍的自愈性,患者通常预后良好,对远期生存无影响<sup>[1]</sup>,但对于未明确诊断和治疗的患者,频繁发作可明显影响其生活质量。

## 遗传学研究

在已报道的发作性动作诱发性运动障碍病例中,大部分呈家族性,也有散发病例。家族性患者的遗传方式以常染色体显性遗传为主,伴不完全外显,但也有呈常染色体隐性遗传的家系报道<sup>[13-17]</sup>。在家族性发作性动作诱发性运动障碍患者中,单纯发作性动作诱发性运动障碍较为少见,大多伴有婴儿惊厥、良性家族性婴儿惊厥、婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症、偏头痛或其他神经系统疾病。目前共发现3个与发作性动作诱发性运动障碍有关的位点,即EKD1~3<sup>[17-19]</sup>。

### 一、EKD1与PRRT2基因

对发作性动作诱发性运动障碍致病基因定位研究的突破,来源于对其与婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症同质性的认识<sup>[16]</sup>。婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症在1997年由Szepetowski等<sup>[20]</sup>首次报告,临床主要表现为婴儿期出现非热性惊厥和青少年期发生阵发性舞蹈手足徐动症。家族性婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症亦呈常染色体显性遗传。连锁和单倍体型分析将致病基因定位于第16号染色体D16S401与D16S517之间约10 cm的区域(16p12~q12)<sup>[20]</sup>。之后Tomita等<sup>[19]</sup>于1999年对8个日本发作性动作诱发性运动障碍家系进行连锁和单倍体型分析,将其致病基因定位于16p11.2~q12.1,并命名为EKD1,该区域与Szepetowski等<sup>[20]</sup>报告的婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症位点有6.60 cm的重叠区域<sup>[11,21]</sup>,这些家系均具有典型的发作性动作诱发性运动障碍之发作特点,且其中部分患者有婴儿期非热性惊厥病史。由于交叉的临床表现及定位,多数学者认为二者可能是同一种疾病的不同临床表现。之后,Bennett等<sup>[13]</sup>对一个美国家系进行研究,显示其致病基因定位于16p11.2~q12.1上D16S3100和D16S771之间约18 cm的区域,与日本家系的位点有9.80 cm的重叠区域,而与婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症的位点有3.40 cm的重叠区域。进一步证实,发作性动作诱发性运动障碍与婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症遗传同质性的观点。2011年,本课题组及其他来自中国的研究小组率先证实了PRRT2(proline-rich transmembrane protein 2)基因为家族性发作性动作诱发性运动障碍的致病基因<sup>[3-5]</sup>。

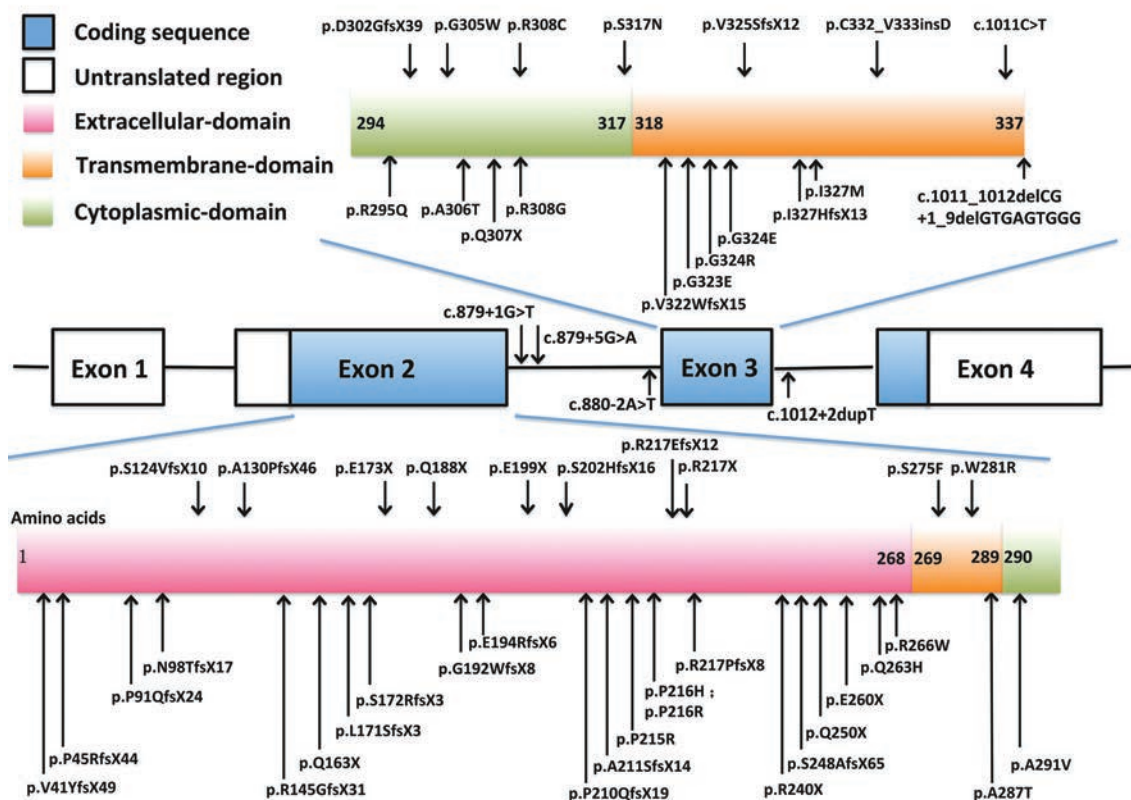


图 1 *PRRT2* 基因突变形式: 共 56 种基因突变类型, 主要位于 *PRRT2* 基因第 2 和 3 外显子 (Exon 2 和 Exon 3), 其中无义突变 30 种 (53.57%)、错义突变 19 种 (33.93%)、剪切突变 6 种 (10.71%)、插入突变 1 种 (1.79%)

Figure 1 Conclusion of *PRRT2* mutations: 56 *PRRT2* mutations, including 30 nonsense mutations (53.57%), 19 missense mutations (33.93%), splicing mutations (10.71%) and 1 inserting mutation (1.79%), have been identified so far, and most are located in Exon 2 and Exon 3.

1. *PRRT2* 基因突变与表型 *PRRT2* 基因定位于染色体 16p11.2, 包含 4 个外显子。自 *PRRT2* 基因被证实为家族性发作性动作诱发性运动障碍的致病基因以来, 迄今已有约 20 种 *PRRT2* 基因突变类型在发作性动作诱发性运动障碍患者中得以明确<sup>[11-12]</sup>, 在我们课题组的前期研究中首次提出了 c.649dupC (p.R217PfsX8) 为 *PRRT2* 基因的突变热点<sup>[22]</sup>。总结截止目前的所有研究, 该基因突变仍占有明确诊断患者的大多数, 约为 64%<sup>[11-12, 22]</sup>。此外, 由于发作性动作诱发性运动障碍患者常合并其他神经系统发作性疾病, 如婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症、良性家族性婴儿惊厥等, 且由于部分疾病的定位与 *EKD1* 接近, 因此这些发作性疾病也引起关注。近期研究发现, 在婴儿惊厥、良性家族性婴儿惊厥、婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症、偏瘫型偏头痛、发作性共济失调、热性惊厥 (FC)、偏头痛、发作性非运动源性运动障碍 (PNKD) 及发作性过度运动诱发性运动障碍 (PED) 家系及散发患者中也存

在 *PRRT2* 基因突变<sup>[11-12]</sup>。提示上述一系列发作性疾病包括发作性动作诱发性运动障碍有可能是同一疾病的不同表型。由于与 *PRRT2* 基因相关的疾病谱不断扩大, “*PRRT2* 相关疾病 (PRD)” 这一名称被提出<sup>[11-12]</sup>, 目前在 *PRRT2* 相关疾病中发现的基因突变类型有 56 种, 主要位于 *PRRT2* 基因第 2 和 3 外显子, 其中无义突变为 30 种 (53.57%), 其他突变类型包括错义突变 19 种 (33.93%)、剪切突变 6 种 (10.71%) 和插入突变 1 种 (1.79%)<sup>[11-12]</sup> (图 1)。热点突变 c.649dupC (p.R217PfsX8) 为移码突变, 其可造成终止密码子提前出现, 引起肽链截短, 因此推测其导致 *PRRT2* 编码蛋白功能缺失, 进而引起疾病。目前 *PRRT2* 基因突变之基因型与表型之间的关系尚不明确, 同一突变, 如 c.649dupC 可以导致几乎所有发作性动作诱发性运动障碍表型<sup>[11-12, 23-29]</sup>, 其确切的原因尚不清楚, 推测可能由于其他突变引起修饰或甲基化形式不同。值得注意的是, 在目前已报道的发作性动作诱发性运动障碍家系中, *PRRT2* 基因

突变者占 91%，而在散发病例中仅为 35%<sup>[11-12]</sup>，而且散发患者多为单纯性发作性动作诱发性运动障碍，提示散发性发作性动作诱发性运动障碍的致病基因也许存在于 EKD3 位点（先前定位于 EKD2 的家系被证实存在 *PRRT2* 基因突变）<sup>[17-18,30]</sup>。基于上述情况，对于存在阳性家族史的患者，应首先进行 *PRRT2* 基因筛查，在筛查策略上可优先筛查热点突变 c.649dupC(p.R217PfsX8)。

**2. *PRRT2* 基因与发作性动作诱发性运动障碍发病机制** *PRRT2* 基因编码 340 个氨基酸，均为跨膜蛋白，包含 2 个胞外区（氨基酸残基 1~268 和 339~340）、1 个胞质区（氨基酸残基 290~317）及 2 个跨膜区（氨基酸残基 269~289 和 318~338），且其跨膜区高度保守，提示具有重要生理功能。*PRRT2* mRNA 在苍白球、小脑、丘脑底核、小脑脚、尾状核及大脑皮质均呈高表达<sup>[3]</sup>。小鼠脑组织 *PRRT2* 基因的表达水平随鼠龄而变化，在胚胎期前 16 天脑组织 *PRRT2* 基因表达始终保持低水平而后逐渐上升，出生后 7 天时在大脑和脊髓大量表达，至出生 14 天时 *PRRT2* 基因表达水平达峰值，随后下降，进入成年后呈持续下降趋势<sup>[3]</sup>。小鼠 *PRRT2* 基因表达水平随鼠龄变化的现象符合发作性动作诱发性运动障碍发病和缓解病程，具有年龄依赖性特征。*PRRT2* 基因突变中以无义突变为主，且大部分位于氨基末端（N 末端）的胞外区（图 1），引起肽链不同程度截短，导致羧基末端（C 末端）跨膜区的缺失。通过对这些截短蛋白的功能进行研究后证实，截短的 *PRRT2* 蛋白不能锚定于细胞膜，推测细胞膜定位功能缺失可能与疾病的发生有关<sup>[3]</sup>。而大部分错义突变定位于含有跨膜区的 C 末端（图 1），这些点突变可直接造成跨膜区功能异常而同样导致细胞膜定位功能的改变。经体外培养的细胞系并不表达截短的 *PRRT2* 蛋白，推测可能与无义突变介导的 mRNA 降解（NMD）有关<sup>[31]</sup>。无义突变介导的 mRNA 降解是一种 mRNA 的调控机制，通过识别和降解含有提前终止密码子的转录产物而阻止有潜在毒性作用的截短蛋白表达<sup>[32]</sup>。在发作性动作诱发性运动障碍中，由于 *PRRT2* mRNA 降解引起单倍体不足（haploinsufficiency）<sup>[33]</sup>，同样可造成 *PRRT2* 蛋白功能缺失，进而导致疾病发生。然而 *PRRT2* 蛋白是如何进一步引发疾病尚不明确，但发作性非运动源性运动障碍的致病机制给了 *PRRT2* 蛋白功能研究一些启示。发作性非运动源性运动障碍同

样是发作性运动障碍性疾病中的一种，其临床表现与发作性动作诱发性运动障碍有些相似，提示二者致病机制可能存在共同之处。*PNKD* 蛋白参与神经突触调节，*PNKD* 基因突变可干扰多巴胺能信号的转导<sup>[34]</sup>。巧合的是，既往一项酵母双杂交筛选研究发现，*PRRT2* 蛋白与突触相关蛋白 25（SNAP25）存在相互作用<sup>[35]</sup>。近期研究也证实 *PRRT2* 与突触相关蛋白 25 是相互作用蛋白<sup>[31]</sup>。突触相关蛋白 25 是可溶性 SNARE 突触前蛋白，与突触融合蛋白 1（syntaxin-1）及小突触泡蛋白 2 [synaptobrevin 2，也称为囊泡相关膜蛋白-2（VAMP-2）] 共同组成 SNARE 复合体参与神经突触囊泡胞吐过程<sup>[36]</sup>。此外，突触相关蛋白 25 还参与电压门控性钙离子通道（VGCC）的调控，其中包括与偏瘫型偏头痛相关的 CaV2.1 钙离子通道<sup>[12]</sup>。突触相关蛋白 25 在基底节呈高表达，且参与突触前膜钙离子介导的胞吐过程。有研究显示，在兴奋的神经元中突触相关蛋白 25 能负向调控电压门控性钙离子通道，而 *SNAP25* 基因突变的小鼠神经元兴奋性较野生型明显增高，抗癫痫药物能够改善小鼠的兴奋状态<sup>[37]</sup>。提示发作性动作诱发性运动障碍的致病机制可能与发作性非运动源性运动障碍相似，是由于参与突触调控过程的蛋白功能异常引起，并继而引起神经元的兴奋性增高。作为突触相关蛋白 25 相互作用蛋白的 *PRRT2* 蛋白发生功能缺失后，很可能通过影响突触相关蛋白 25 介导的突触囊泡胞吐过程或电压门控性钙离子通道调控而导致疾病发生。

## 二、EKD2 与 *PRRT2* 基因

2000 年，通过对一个印度发作性动作诱发性运动障碍家系的研究，将致病基因定位于 16q13~q22.1 之间的 15.80 cm 的区域<sup>[17]</sup>。由于该位点与之前在日本家系中发现的位点和婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症的位点不同，故认定是发作性动作诱发性运动障碍的第 2 个位点，被命名为 EKD2。该家系后被证实存在 *PRRT2* 基因突变。

## 三、EKD3 与 *PRRT2* 基因

2002 年，Spacey 等<sup>[18]</sup>报告一个英国发作性动作诱发性运动障碍家系，该家系成员发病年龄为 6~13 岁，且均为单纯性发作性动作诱发性运动障碍，不伴婴儿惊厥、良性家族性婴儿惊厥、婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症等其他神经系统疾病。通过连锁和单倍体型分析，其位点与之前 2 个发作性动作诱发性运动障碍位点和婴儿惊厥伴阵发性舞

蹈手足徐动症的位点不连锁,并且在第 16 号染色体上未找到相关连锁区域,因此认为存在第 3 个位点,且该家系为单纯性发作性动作诱发性运动障碍,故认为第 3 个位点与单纯性发作性动作诱发性运动障碍相关<sup>[18,30]</sup>。

综上所述,随着首个发作性动作诱发性运动障碍致病基因的明确,对该病及其相关疾病的认识在不断加深。虽然目前致病机制仍不完全明了,但随着研究的不断深入,其临床症状复杂多样及遗传异质性之谜将被解开。同时也将给其他发作性动作诱发性运动障碍致病基因的发现和基因产物的研究提供新的视野。

### 参 考 文 献

- [1] Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Considine E, Tucker S, Lynch DR, Mathews KD, Swoboda KJ, Harris J, Soong BW, Ashizawa T, Jankovic J, Renner D, Fu YH, Ptacek LJ. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology*, 2004, 63:2280-2287.
- [2] Kertesz A. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: an entity within the paroxysmal choreoathetosis syndrome. Description of 10 cases, including 1 autopsied. *Neurology*, 1967, 17:680-690.
- [3] Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, Wei W, Ni W, Tan GH, Guo SL, He J, Chen YF, Zhang QJ, Li HF, Lin Y, Murong SX, Xu J, Wang N, Wu ZY. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet*, 2011, 43:1252-1255.
- [4] Li J, Zhu X, Wang X, Sun W, Feng B, Du T, Sun B, Niu F, Wei H, Wu X, Dong L, Li L, Cai X, Wang Y, Liu Y. Targeted genomic sequencing identifies PRRT2 mutations as a cause of paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *J Med Genet*, 2011, 49:76-78.
- [5] Wang JL, Cao L, Li XH, Hu ZM, Li JD, Zhang JG, Liang Y, San-A, Li N, Chen SQ, Guo JF, Jiang H, Shen L, Zheng L, Mao X, Yan WQ, Zhou Y, Shi YT, Ai SX, Dai MZ, Zhang P, Xia K, Chen SD, Tang BS. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias. *Brain*, 2011, 134:3493-3501.
- [6] Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord*, 2011, 26:1157-1165.
- [7] Bhatia KP. Familial (idiopathic) paroxysmal dyskinesias: an update. *Semin Neurol*, 2001, 21:69-74.
- [8] Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol*, 1995, 38:571-579.
- [9] Houser MK, Soland VL, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: a report of 26 patients. *J Neurol*, 1999, 246:120-126.
- [10] Lishman WA, Symonds CP, Whitty CW, Willison RG. Seizures induced by movement. *Brain*, 1962, 85:93-108.
- [11] Becker F, Schubert J, Striano P, Anttonen AK, Liukkonen E, Gaily E, Gerloff C, Müller S, Heußinger N, Kellinghaus C, Robbiano A, Polvi A, Zittel S, von Oertzen TJ, Rostasy K, Schöls L, Warner T, Münchau A, Lehesjoki AE, Zara F, Lerche H, Weber YG. PRRT2 - related disorders: further PKD and ICCA cases and review of the literature. *J Neurol*, 2013. [Epub ahead of print]
- [12] Méneret A, Gaubert C, Riant F, Vidailhet M, Depienne C, Roze E. PRRT2 mutations and paroxysmal disorders. *Eur J Neurol*, 2013. [Epub ahead of print]
- [13] Bennett LB, Roach ES, Bowcock AM. A locus for paroxysmal kinesigenic dyskinesia maps to human chromosome 16. *Neurology*, 2000, 54:125-130.
- [14] Cuenca - Leon E, Cormand B, Thomson T, Macaya A. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and generalized seizures: clinical and genetic analysis in a Spanish pedigree. *Neuropediatrics*, 2002, 33:288-293.
- [15] Kikuchi T, Nomura M, Tomita H, Harada N, Kanai K, Konishi T, Yasuda A, Matsuura M, Kato N, Yoshiura K, Niikawa N. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): confirmation of linkage to 16p11-q21, but unsuccessful detection of mutations among 157 genes at the PKC - critical region in seven PKC families. *J Hum Genet*, 2007, 52:334-341.
- [16] Swoboda KJ, Soong BW, McKenna C, Brunt ER, Litt M, Bale JF Jr, Ashizawa T, Bennett LB, Bowcock AM, Roach ES, Gerson D, Matsuura T, Heydemann PT, Nespeca MP, Jankovic J, Leppert M, Ptáček LJ. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions: clinical and linkage studies. 2000. *Neurology*, 2000, 55:224-230.
- [17] Valente EM, Spacey SD, Wali GM, Bhatia KP, Dixon PH, Wood NW, Davis MB. A second paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus (EKD2) mapping on 16q13-q22.1 indicates a family of genes which give rise to paroxysmal disorders on human chromosome 16. *Brain*, 2000, 123:2040-2045.
- [18] Spacey SD, Valente EM, Wali GM, Warner TT, Jarman PR, Schapira AH, Dixon PH, Davis MB, Bhatia KP, Wood NW. Genetic and clinical heterogeneity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: evidence for a third EKD gene. *Mov Disord*, 2002, 17:717-725.
- [19] Tomita Ha, Nagamitsu S, Wakui K, Fukushima Y, Yamada K, Sadamatsu M, Masui A, Konishi T, Matsuishi T, Aihara M, Shimizu K, Hashimoto K, Mineta M, Matsushima M, Tsujita T, Saito M, Tanaka H, Tsuji S, Takagi T, Nakamura Y, Nanko S, Kato N, Nakane Y, Niikawa N. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus maps to chromosome 16p11.2-q12.1. *Am J Hum Genet*, 1999, 65:1688-1697.
- [20] Szepletowski P, Rochette J, Berquin P, Piussan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet*, 1997, 61:889-898.
- [21] Lee WL, Tay A, Ong HT, Goh LM, Monaco AP, Szepletowski P. Association of infantile convulsions with paroxysmal dyskinesias (ICCA syndrome): confirmation of linkage to human chromosome 16p12-q12 in a Chinese family. *Hum Genet*, 1998, 103:608-612.
- [22] Cao L, Huang XJ, Zheng L, Xiao Q, Wang XJ, Chen SD. Identification of a novel PRRT2 mutation in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesias and c.649dupC as a mutation hot-spot. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18:704-706.
- [23] Groffen AJ, Klapwijk T, van Rootselaar AF, Groen JL, Tijssen MA. Genetic and phenotypic heterogeneity in sporadic and familial forms of paroxysmal dyskinesia. *J Neurol*, 2013, 260:93-99.
- [24] Liu Q, Qi Z, Wan XH, Li JY, Shi L, Lu Q, Zhou XQ, Qiao L, Wu LW, Liu XQ, Yang W, Liu Y, Cui LY, Zhang X. Mutations in PRRT2 result in paroxysmal dyskinesias with marked variability in clinical expression. *J Med Genet*, 2012, 49:79-82.

- [25] Mink JW. Defining and refining the phenotype of PRRT2 mutations. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55:297.
- [26] Wood H. Genetics: expanding the spectrum of neurological disorders associated with PRRT2 mutations. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8:657.
- [27] Bhatia KP, Schneider SA. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Mov Disord*, 2012, 27:707.
- [28] Méneret A, Grabli D, Depienne C, Gaubert C, Picard F, Dürr A, Lagroua I, Bouteiller D, Mignot C, Doummar D, Anheim M, Tranchant C, Burbaud P, Jedynak CP, Gras D, Steschenko D, Devos D, Billette de Villemeur T, Vidailhet M, Brice A, Roze E. PRRT2 mutations: a major cause of paroxysmal kinesigenic dyskinesia in the European population. *Neurology*, 2012, 79:170-174.
- [29] Silveira-Moriyama L, Gardiner AR, Meyer E, King MD, Smith M, Rakshi K, Parker A, Mallick AA, Brown R, Vassallo G, Jardine PE, Guerreiro MM, Lees AJ, Houlden H, Kurian MA. Clinical features of childhood-onset paroxysmal kinesigenic dyskinesia with PRRT2 gene mutations. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55:327-334.
- [30] Zhou J, Li G, Chen C, Liu D, Xiao B. Familial pure paroxysmal kinesigenic dyskinesia in Han population from the Chinese mainland: a new subtype? *Epilepsy Res*, 2008, 80:171-179.
- [31] Lee HY, Huang Y, Bruneau N, Roll P, Roberson ED, Hermann M, Quinn E, Maas J, Edwards R, Ashizawa T, Baykan B, Bhatia K, Bressman S, Bruno MK, Brunt ER, Caraballo R, Echenne B, Fejerman N, Frucht S, Gurnett CA, Hirsch E, Houlden H, Jankovic J, Lee WL, Lynch DR, Mohammed S, Müller U, Nespeca MP, Renner D, Rochette J, Rudolf G, Saiki S, Soong BW, Swoboda KJ, Tucker S, Wood N, Hanna M, Bowcock AM, Szepietowski P, Fu YH, Ptáček LJ. Mutations in the gene PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions. *Cell Rep*, 2012, 1:2-12.
- [32] Nicholson P, Yepiskoposyan H, Metzke S, Zamudio Orozco R, Kleinschmidt N, Mühlemann O. Nonsense-mediated mRNA decay in human cells: mechanistic insights, functions beyond quality control and the double-life of NMD factors. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67:677-700.
- [33] Cartegni L, Chew SL, Krainer AR. Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat Rev Genet*, 2002, 3:285-298.
- [34] Lee HY, Nakayama J, Xu Y, Fan X, Karouani M, Shen Y, Pothos EN, Hess EJ, Fu YH, Edwards RH, Ptáček LJ. Dopamine dysregulation in a mouse model of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *J Clin Invest*, 2012, 122:507-518.
- [35] Stelzl U, Worm U, Lalowski M, Haenig C, Brembeck FH, Goehler H, Stroedicke M, Zenkner M, Schoenherr A, Koeppen S, Timm J, Mintzlaff S, Abraham C, Bock N, Kietzmann S, Goedde A, Toksöz E, Droege A, Krobitsch S, Korn B, Birchmeier W, Lehrach H, Wanker EE. A human protein-protein interaction network: a resource for annotating the proteome. *Cell*, 2005, 122:957-968.
- [36] Rajakulendran S, Kaski D, Hanna MG. Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8:86-96.
- [37] Corradini I, Donzelli A, Antonucci F, Welzl H, Loos M, Martucci R, De Astis S, Pattini L, Inverardi F, Wolfer D, Caleo M, Bozzi Y, Verderio C, Frassonni C, Braidà D, Clerici M, Lipp HP, Sala M, Matteoli M. Epileptiform activity and cognitive deficits in SNAP-25 +/- mice are normalized by antiepileptic drugs. *Cereb Cortex*, 2012. [Epub ahead of print]

(收稿日期:2013-04-11)

## Neurotrophic Factors Gordon Conference

Neurotrophic factors play essential roles in the developing and mature nervous system. While nerve growth factor (NGF) was the first neurotrophic factor when it was identified more than 50 years ago, a large set of related and unrelated extracellular proteins are now known to exert neurotrophic effects in the developing and mature nervous system. The roles of neurotrophic factors include regulation of cell proliferation, survival, differentiation, migration, axon and dendrite growth, synaptic plasticity and the interactions of neuronal and glial cells. As a result, neurotrophic factors affect complex behaviors including feeding, anxiety, depression and learning, and aberrations in the activities of neurotrophic factors have been implicated in multiple neurologic and psychiatric disorders.

The Neurotrophic Factors Gordon Conference provides a great opportunity to learn of recent advances in this broad field, and enhances collaborations among scientists and students. The 2013 meeting will feature work on diverse neurotrophic factors and their roles in neurogenesis, neuronal migration, survival, plasticity, behavior and diseases, including disorders of neural development such as autism and epilepsy and degenerative disorders such as Alzheimer's disease and peripheral neuropathies. Emphasis will be placed on the most recent developments. Newly emerging hypotheses will be addressed, and opportunities to discuss groundbreaking work will be plentiful. Poster sessions and "Hot Topics" sessions will highlight cutting edge studies and enhance interactions. This meeting will include new efforts to translate neuroscience advances into new therapies for neuro-psychiatric disorder.

Chair: Rosaland A. Segal

Time: June 2-7, 2013

Conference site: Salve Regina University, Newport, Rhode Island, United States

Website: <http://www.grc.org/programs.aspx?year=2013&program=neurotroph>