

家族性肌萎缩侧索硬化症10型的临床特征和基因突变分析

孙毅明¹, 朱瑜龄², 利婧², 李欢², 何若洁², 王惊², 陈孟龙², 张成²
(中山大学附属第一医院 1. 保健科, 2. 神经科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】探讨家族性肌萎缩侧索硬化症10型患者的临床特点、分子遗传学特征。【方法】对2013年中山大学附属第一医院神经内科门诊就诊发现的该病家系行高通量测序法检测其*TARDBP*基因外显子突变类型。【结果】该家系中3代共5例患者, 每代均有患者且男女都有发病, 符合常染色体显性遗传特征。该家系患者于50岁左右起病, 病情进展迅速, 从出现临床症状到最终死亡仅为8~18个月左右。*TARDBP*基因检测结果显示, 先证者的exon6发生了c.892 G>A的杂合突变, 另在第3代家系其他成员中, 检测发现了3人携带与先证者相同的突变类型, 但目前尚未发病。【结论】家族性肌萎缩侧索硬化症10型是一类病情进展迅速、生存时期短暂的运动神经元疾病。目前无有效治疗方法, 对患者进行遗传咨询并对其下一代的出生进行产前诊断, 遗传咨询和中断遗传链是防治该病的关键措施。

关键词:家族性肌萎缩侧索硬化症; *TARDBP*基因; TDP-43; 点突变

中图分类号: R741

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)04-0545-06

Clinical Characteristics and Gene Mutations Analysis of a ALS10 Chinese Han Family

SUN Yi-ming¹, ZHU Yu-ling², LI Jing², LI Huan², HE Ruo-jie², WANG Liang²,
CHEN Meng-long², ZHANG Cheng²

(1. Department of Health, 2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: ZHANG Cheng; E-mail: chengzhang100@hotmail.com

Abstract: 【Objective】 To explore the clinical features, genetic characters in family amyotrophic lateral sclerosis (ALS10) patients. 【Methods】 *TARDBP* gene mutations in Chinese Han family patients with ALS10 diagnosed by the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University in 2013 was screened by high-throughput sequencing. 【Results】 There were 5 patients in three generations in this family. The initial symptoms in all affected members were distal limb muscle weakness and dystrophy at their 50 age. With a rapid progression of symptoms about 8 to 18 months. A homozygous missense mutation (c.892G>A) were detected in *TARDBP* gene exon 6 of the proband, as well as the other three family members without any clinical symptoms. 【Conclusion】 ALS10 is a faster progressive and shorter survival time FALS. Since there was no effective treatment in ALS10, hereditary consultation and prenatal diagnosis play an important role in disease prevention and hereditary.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis; *TARDBP* gene; transactivation response DNA-binding protein 43; mutation

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(4): 545-550]

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种成年起病的较常见的运动神经元退行性变疾病, 以进行性皮质、脑干及脊髓的

运动神经元凋亡为特征。临床表现为进行性的肌肉无力、萎缩如手部小肌肉无力出现使用指甲刀剪指甲费力、扣纽扣费力、用钥匙开门费力。患者

收稿日期: 2017-03-22

基金项目: 国家自然科学基金(81471280; 81601087, 81271401); 国家自然科学基金-广东省联合基金重点资助项目(U1032004); 广东省科技计划项目(2014A020212130, 2013B021800115, 2011A030400006); 广州市科技计划项目产学研协同创新重大专项(1561000153/201508020012)

作者简介: 孙毅明, 博士研究生, 研究方向: 神经肌肉疾病, E-mail: 13570397296@163.com; 张成, 通信作者, 教授, 主任医师, E-mail: chengzhang100@hotmail.com

通常在首发症状出现后3~5年因呼吸肌萎缩无力死于呼吸衰竭^[1]。ALS特征的病理改变为上、下运动神经元变性、脱失同时伴有胶质细胞增生,在一些残存的下运动神经元胞体内会存在蛋白的异常沉积。近年来,研究者在ALS患者脑和脊髓中异常沉积蛋白中,发现了它的主要成分是一种TARDNA结合蛋白43(transactivation response DNA-binding protein 43, TDP-43),可导致一种新型的家族性ALS(ALS10)的发生。该蛋白由TARDBP基因编码^[2]。肌萎缩侧索硬化症以散发病例多见,其患病率为4/10万~6/10万,仅有约5%~10%为家族性ALS(FALS)^[3-4]。大多数的FALS与铜锌超氧化物歧化酶基因(SOD1)突变有关,约20%的FALS患者存在SOD1基因突变。近年来,随着ALS的遗传学研究的快速进展,尤其是在ALS的新的基因定位、克隆、基因突变位点的确认和相关蛋白产物的检测等方面,格外引人注目。1993年Robert Brown教授克隆了第一个家族性ALS基因(ALS1/SOD1),遗传学家们经过了15年的努力,于2008年克隆了第二个家族性ALS基因(ALS10/TARDBP)。FALS是一遗传异质性很强的疾病,很多为散发病例,其临床表现相似,均为上下运动神经元损害,病情进行性加重,但可由不同的基因突变引起。近几年来,由于基因检测技术的迅速发展和进步,已经确定了30多个ALS基因,包括FUS/TLS、ARHGEF28、TUBA4A基因等^[5-6]。据国外一些文献报道,家族性ALS存在着TARDBP基因的突变,但在国内尚未见到家族性ALS10大家系基因突变的报道。在临床工作中,我们发现了一个ALS家系3代共5例患者的大家系,收集整理了其临床资料并采集血液标本,对先证者以及该家系其他成员进行了基因检测,证实该家系患者为TARDBP基因发生突变,并对该家系的基因型与临床特点进行分析。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

本组ALS10患者于2013年于中山大学附属第一医院神经内科门诊就诊,其3代家系已发病患者5例(图1),该家系由于每一代均有患者,且男女均有患病,故符合常染色体显性遗传特点。患者及家属由两个神经科专科医师进行病史采集和

内科及神经科体格检查,ALS的临床诊断符合国际El Escorial标准。

先证者Ⅲ-1,女,48岁,因“肌肉跳动10年,左下肢肌无力、变细3个月,伴吞咽困难2天”于2013年3月23日入院。患者有四肢及背部肌肉跳动10年,但肌力正常,无肌肉萎缩,可正常务农。入院前3个月,在无明显诱因情况下,患者出现左下肢无力,主要表现为左下肢踩单车无力,走路抬腿费力、跛行、易跌倒,继而发现左侧大小腿较右侧明显变细,左下肢肌无力,走平路和上楼困难,下蹲起立困难,四肢仍然有肌肉跳动。在入院前2天,患者出现了吞咽困难,饮水呛咳,构音欠清,舌肌萎缩纤颤,手部肌肉萎缩,四肢近端和远端肌无力的症状进行性加重。入院检查肌电图示广泛性脊髓前角损害,神经传导速度正常;颈椎MRI检查无明显异常。有家族史,属常染色体显性遗传,临床诊断为家族性肌萎缩侧索硬化症。给予综合治疗后,患者病情仍呈进行性加重。起病半年后,患者神志清楚,但出现身体明显消瘦、张口困难、不能说话、不能吞咽,四肢近端和远端肌萎缩明显,肌力2级,生活不能自理。于起病后8个月内患者死于吞咽困难和呼吸衰竭。

患者Ⅰ-2,女性,已故。为先证者祖母,有大约10年的肌跳,但肌力正常。约50岁左右出现不能行走需卧床的症状,同时伴有说话和吞咽困难,病情进展迅速,约在发病1年左右去世。

患者Ⅱ-1,男性,已故。为先证者父亲,起病前10年有明显的肌跳,肌力正常。53岁时发病,表现为肌无力和肌萎缩进行性加重,起病半年后吞咽困难、不能说话、不能伸舌和呼吸困难,约在发病1年左右去世。

患者Ⅱ-5,男性,已故。为先证者三叔,起病前10年有明显的肌跳,肌力正常。约45岁左右发病,临床症状与患者Ⅱ-1类似,病情进展迅速,约在发病1年左右去世。

患者Ⅱ-7,男性,已故。为先证者四叔,起病前10年有明显的肌跳,肌力正常。约50岁左右发病,临床症状与患者Ⅱ-1类似,病情进展迅速,约在发病1年左右去世。

1.2 DNA提取

于晨起空腹采集ALS患者及有血缘关系的家人的肘静脉血2 mL,置于含乙二胺四乙酸(EDTA)或枸橼酸钠抗凝试管,应用QIAmpDNA

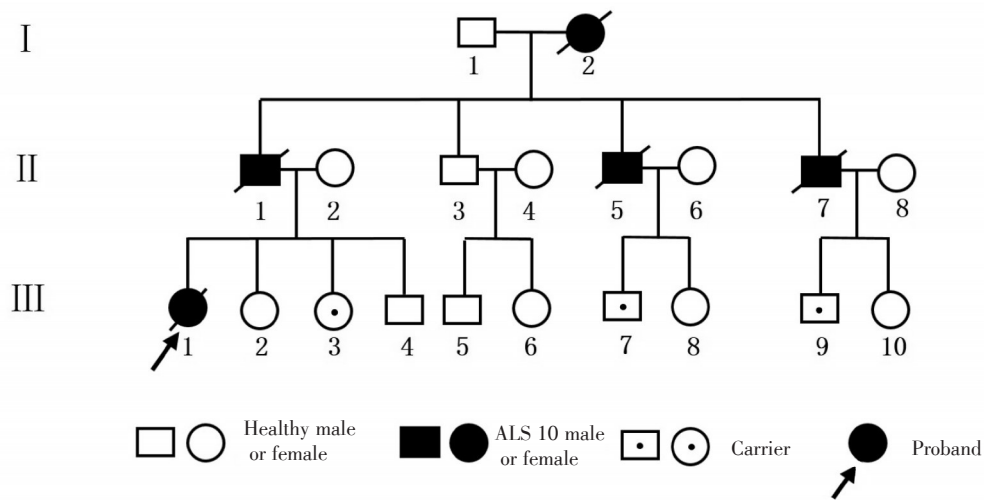


图1 ALS 10型家系图

Fig.1 The pedigree of family

blood KIT 试剂盒提取外周血 DNA。试剂盒购自德国 Qiagen 公司,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。患者已签署知情同意书,并经本院伦理委员会批复。

1.3 文库制备

从所采集的血液白细胞中提取 3 μg DNA,用 1 \times low TE Buffer 稀释到 30 ng/ μL 。采用 Covaris S2 超声仪进行超声片段化,将其打断成约 150 bp 的片段,扩增,采用 EpiNext™ DNA 全基因组文库制备试剂盒(美国 Illumina 公司)制备全基因组文库。打断后的 DNA 片段随后需要进行末端修复,连接测序接头。片段选择产物以高保真酶行聚合酶链反应(PCR),反应体系:水 40 μL , 5 \times Phusion HF buffer 20 μL , dNTP 2 μL , 上下游引物各 1 μL (100 $\mu\text{mol/L}$), 100% 二甲基亚砜(DMSO) 5 μL , Hotstart Phusion 1 μL , 模板 DNA 30 μL , 反应体系容量共 100 μL 。反应条件:98 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 1 min; 98 $^{\circ}\text{C}$ 变性 20 s、65 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s, 共 9 个循环。PCR 产物以纯化磁珠纯化,采用 NanoDrop2000 型微量分光光度计(美国 Thermo 公司)对文库样品进行定量分析,琼脂糖凝胶电泳检测文库片段大小。

1.4 目标基因捕获测序

采用 GenCap 液相捕获目标基因技术(北京迈基诺基因科技有限责任公司)对包括 TARDBP 基因在内的 36 个基因进行捕获。发现目标基因 TARDBP 后,针对 TARDBP 基因 6 个外显子非重复区设计生物素标记的单链捕获探针。将 1 μg (30 μL) DNA 文库与 13 μL 富集缓冲液 BL 和 5 μL 含致病基

因的生物素标记的单链捕获探针混合进行文库样本的富集,富集条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 7 min, 65 $^{\circ}\text{C}$ 2 min, 将配制好的富集体系混合均匀后,放置到已经按上述富集条件设定好的 PCR 仪中,运行程序,当温度降至 65 $^{\circ}\text{C}$ 时 2 min 后加入 26.7 μL 的富集缓冲溶液 HY, 用枪头抽吸混匀后再 65 $^{\circ}\text{C}$ 杂交 22 h。

将上述富集后样本中加入含有 50 μL 磁珠的 1.5 mL 离心管中,漩涡震荡至少 5 s, 使磁珠充分悬浮,短暂离心(30 s, 4 500 r/min)后放入磁力架上 1 min。离心管在磁力架上保持静止(不要旋转离心管),此时磁珠在磁力架的作用下从溶液中分离,在紧贴磁力架侧的管壁上聚集成团,溶液变为透明澄清时小心吸弃上清。取下离心管,加入 50 μL 的文库富集结合缓冲液,旋窝震荡至少 5 s, 短暂离心后放入磁力架上静止 1 min, 小心吸弃上清,重复清洗 3 次。取下磁力架上管壁磁珠离心管,加入 50 μL 文库富集结合缓冲液,旋窝震荡至少 5 s, 短暂离心后完全转入一个新的离心管中。向富集产物中加入 75 μL 的文库富集结合缓冲液,均匀混合后完全转入含 80 μL 磁珠的离心管中(总体积约 200 μL), 旋窝震荡至少 5 s(不用离心), 旋转混匀 1 h。WB1 缓冲液室温清洗磁珠 15 min, WB3 缓冲液 65 $^{\circ}\text{C}$ 清洗 15 min($\times 3$ 次)。洗脱缓冲液洗脱结合的 DNA, 进行 PCR 反应, 反应条件为:98 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 30 s; 98 $^{\circ}\text{C}$ 变性 25 s、65 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s, 共计 15 个循环; 最后 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 min。严格按照 SPRI 磁珠试剂盒(美国 Beckman Coulter 公司)说明书纯化 PCR 产物。富集的文库以 HiSeq2000 型测序仪(美国 Illumina 公司)

进行双端测序,读取长度为90 bp。

1.5 数据分析

目标区域测序后经 Trim-Galore 程序过滤等处理后获得数据,去除测序数据中的接头和低质量(质量值 ≥ 20)、低覆盖度(深度 ≥ 10)数据,采用 SOA Paligner 软件与参考基因组进行比对,获得单核苷酸多态性(SNP)、插入缺失突变等分析结果。同时进行测序深度、覆盖度和均一性等有效数据统计。去除 dbSNP137 数据库、千人基因组和 800 名正常汉族人基因数据库中出现的单核苷酸多态性和插入缺失突变;过滤 SIFT 预测对蛋白功能无影响的突变位点,最后获得疾病相关突变位点。

1.6 Sanger 测序验证

根据需要测序验证的 DNA 片段,设计合成引物,行 PCR 扩增,采用 ABI3730XL 测序仪(美国 ABI 公司)以 Sanger 测序法进行测序,将测序结果与目标区域捕获测序后的结果进行比对。并将测序结果在 LOVD 数据库(<http://www.lovd.nl/>)中检索,获得基因突变位点的详细信息。

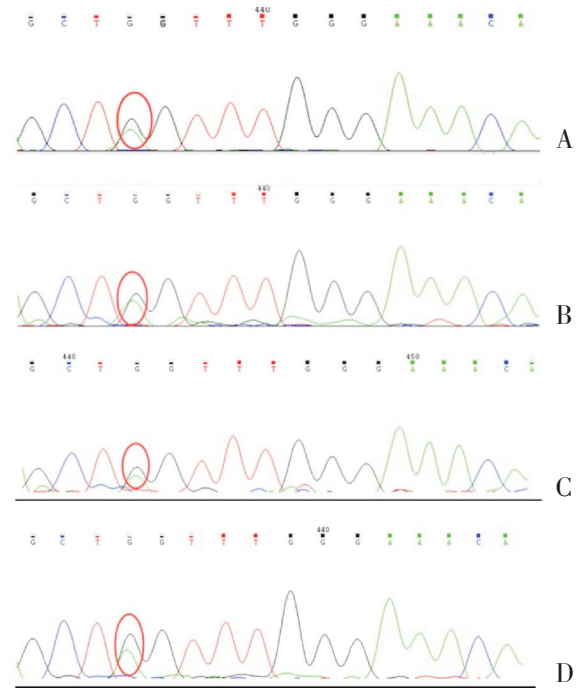
2 结果

2.1 临床发病特点

一家系中3代共5例患者,男性3例,女性2例。5例患者均有发病期出现肌跳症状10年左右的病史,肌力正常,肌电图正常。5例患者均从一侧肢体无力伴肌萎缩起病,随后迅速向全身发展,最后患者因吞咽困难或是呼吸困难而死亡,除Ⅱ-3在45岁起病外,其他患者均于50岁左右起病,病情进展迅速,从出现临床症状到最终死亡大约在8~18个月之间。

2.2 先证者及其亲属基因检测

TARDBP 基因检测显示(图2),相对于正常人(图3),先证者在该基因 Chr1-11082358 位置(exon6, c.892)发生碱基 G>A 的杂合突变,氨基酸序列变化为 p.G298S。同时检测该家系第三代的全部成员,发现另有3人同样携带 *TARDBP* 基因 exon6, c.892G>A 的杂合突变。分别为:Ⅲ-3,女性,45岁,为先证者妹妹,有右臀部肌跳,四肢活动正常,说话清楚,肌电图检测未发现异常;Ⅲ-7,男性,45岁,为先证者堂弟,有肌跳,但无肌无力和肌萎缩,构音正常;Ⅲ-9,男性,43岁,为先证者堂弟,有肌跳,肌力正常,无肌萎缩和构音障碍。



A: the result of the proband Ⅲ-1; B: the result of the proband's sister Ⅲ-3; C and D: the results of the proband's cousin Ⅲ-7 and Ⅲ-9. All showed a heterozygous mutation (exon6, c.892G>A, p.G298S) in *TARDBP* gene.

图2 ALS10家系先证者及亲属 *TARDBP* 基因测序结果
Fig.2 Result of *TARDBP* gene sequencing of the proband and her family members

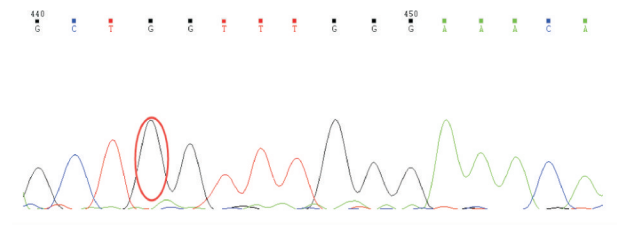


图3 正常人 *TARDBP* 基因测序结果
Fig.3 Result of *TARDBP* gene sequencing in normal control

3 讨论

ALS 的主要临床表现为上、下运动神经症状和病情进行性发展。其首发症状多种多样,多为下运动神经元损害的表现,如:有的以肌肉跳动起病,表现为四肢肌肉、背部肌肉跳动;有以手部小肌肉无力起病,表现为用指甲刀剪指甲困难、用钥匙开门困难,持筷无力或不灵活;有的以构音障碍、饮水呛咳、舌肌萎缩纤颤起病;少数患者以呼

吸困难或下肢近端无力起病^[1]。大多数患者病情进展快,四肢肌肉明显萎缩、肌力进行性下降,伴有上运动神经元损害的表现如肌张力增高、四肢腱反射亢进和病理反射阳性,体质量明显减轻,多数患者在起病后3~5年因进食误呛、肺部感染、呼吸肌无力导致呼吸衰竭死亡,也有起病后半年出现呼吸肌的严重萎缩和无力导致呼吸衰竭死亡。根据起病情况,临床上可分为延髓型和进行性肌萎缩型等,根据是否有家族史分为家族型(FALS)和散发型(SALS)^[1]。但进一步分型在临床上很困难,因以上各型(延髓型和进行性肌萎缩型),FALS和SALS的肌电图特征、病理改变上都极为相似,均为肌电图的前角损害表现如波幅增高、时限增宽和脊髓、脑干、大脑皮质的运动神经元凋亡和进行性丢失。随着ALS的基因定位和克隆技术的发展,以及数十个ALS基因的确认^[5-6],现在我们可以根据ALS的基因进行分型,其中包括ALS 1(SOD1)、ALS 2(*Alsin*)、ALS 3、ALS 4(*SETX*)、ALS 5(*SPG11*)、ALS 6(*FUS*)、ALS 7、ALS 8(*VAPB*)、ALS 9(*ANG*)、ALS 10(*TARDBP*)、ALS 11(*FIG4*)、ALS 12(*OPTN*)、ALS 13(*ATXN2*)、ALS 14(*VCP*)、ALS 15(*UBQLN2*)、ALS 16(*SIGMAR1*)、ALS 17、ALS 18(*PFN1*)、ALS 19(*ERBB4*)、ALS 20(*HNRNPA1*)、ALS-额颞叶痴呆综合征(*C9ORF72*)、ALS痴呆帕金森综合征(*Tau*基因)等^[5-6]。目前的研究表明,*C9ORF72*、*SOD1*、*TARDBP*和*FUS/TLS*这四个类型约占FALS的50%。自从有了ALS的基因诊断,明确了其基因突变位点,我们就可以进行基因型和临床表型的分析了。力争弄清基因突变与临床表现之间的关系,有利于早确诊ALS患者,早期进行综合性治疗,延缓患者的病情进展,提高生活质量。本文探讨家族性肌萎缩侧索硬化症10型患者的临床特点、分子遗传学特征,其目的也是为了增加大家对ALS10基因型与表型关系的认识,为ALS10的临床早期识别提供帮助。

本研究收集的一个来自广东佛山的ALS大家系,三代20人有5人发病,呈常染色体显性遗传,其发病人数较多,这在我国的家族性ALS家系中较为少见,是宝贵的遗传资源。因为很多常染色体显性遗传的ALS患者,在我国多为散发病例,当基因检测后才确定是常染色体显性基因突变所致,如*SOD1*基因突变^[4]。在这5例病例中,3例男性,2例女性。其共同特点有:①5位患者在出现

肌萎缩和肌无力前均有10年左右的肌跳病史,但肌力正常,肌电图无异常。②5位患者均以一侧肢体出现肌肉萎缩、无力、变细为首发症状;③5位患者均在出现首发症状后,病情进展迅速,约3~6月左右即出现累及延髓的症状;④5位患者均当出现吞咽困难、构音不清、舌肌萎缩等延髓麻痹症状后,病情急剧加重,约在延髓麻痹症状之后3~6月因呼吸肌麻痹而死亡。因此,这个家族的ALS患者病情进展十分迅速,从首发症状到死亡的时间为8~18个月。发病年龄除Ⅱ-3在45岁起病外,其余患病均在50岁左右起病。国外报道的几个ALS10家系,也有起病年龄多在50岁左右,病情进展迅速,发病后存活时间短等特点^[3,7-9]。

ALS 10是由于*TARDBP*基因发生突变所致,现已知该基因有50多个突变位点^[10-11]。*TARDBP*基因定位于1p36.2上,有6个外显子,通过不同的异位剪接可表达11种不同的蛋白异构体,其中最主要的是43 ku的异构体——TDP-43,该蛋白由414个氨基酸组成,是一种主要在细胞核表达的DNw3A和RNA结合蛋白。TDP-43在体内组织广泛表达,是一种序列高度保守的蛋白,主要有4个具有重要作用的结构域,包括:1个核定位信号(在氨基酸序列第82-98的位置),2个RNA识别序列(分别位于氨基酸序列第106-175和191-262的位置),末端还有一个富含甘氨酸的功能区(在氨基酸序列第274-413的位置),这是该蛋白最重要的区域。研究显示,TDP-43蛋白的末端富含甘氨酸区域参与多个基因的剪切作用,如与囊泡性纤维化症有关的*GFTR*基因^[12]和载脂蛋白Ⅱa基因^[13]等。另外,有研究显示该区域还具有抑制小鼠SP-10基因转录,并可以通过与一些核内不均一核糖核蛋白来调节mRNA的初始合成^[14]。因此,末端富含甘氨酸区域主要在基因的表达调控方面起着重要作用,不仅可以影响外显子的跳跃拼接和抑制剪接活性,还可以通过与运动神经元的生存蛋白相互作用为核体提供支架;此外,TDP-43蛋白还参与调节mRNA稳定性、microRNA的生物合成、细胞凋亡和分裂等^[15]。

本家系患者的突变位点为*TARDBP*基因exon6, c.892G>A,氨基酸序列变化为p.G298S,该氨基酸序列变化位于TDP-43蛋白末端的富含甘氨酸的重要功能区(在氨基酸序列第274-413的位置),因此,该突变导致了TDP-43蛋白富含甘氨

酸的重要功能区的变化,进而影响了TDP-43蛋白发挥重要的生理功能,这可能会加快运动神经元死亡的速度,运动神经元快速丢失,延髓肌和呼吸肌萎缩急剧加重,故患者病程短,最后死于延髓麻痹和呼吸衰竭。

本文报告的ALS10大家系的临床表现提示:在有肌跳症状多年的患者,一旦出现一侧肢体肌无力和肌萎缩,病情快速进展,半年内累及呼吸肌和延髓支配的肌肉出现延髓麻痹,要高度重视是否为ALS10,要及时做基因检测明确诊断。对于该家系中3个致病基因携带者,虽然目前尚无肌无力和肌萎缩,但应密切观察,一个患者已进行保护神经元的治疗,现正在密切随访观察中。

目前,对ALS尚无有效的治疗方法,尤其是ALS10类型患者病情进展迅速,患者生存期短,使得对家系其他成员进行致病基因的检测、开展遗传咨询、结合产前基因诊断技术预防携带致病基因的患儿出生显得尤为重要。这对有效地阻止致病基因的传递,预防致病患儿的出生,同时对携带致病基因但尚未发病的家系成员,进行积极的随访,采取积极的治疗来尽可能延迟发病的时间、提高患者生活质量和延长生命时限都具有重要意义。

参考文献:

- [1] 刘焯霖,梁秀龄,张成.神经遗传病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2011:172-183.
Liu ZL, Liang XL, Zhang C. Neural genetic epidemiology (3rd edition). Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 172-183.
- [2] Mackenzie IR. The neuropathology of FTD associated with ALS [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2007, 21(4):S44-S49.
- [3] Oda M, Izumi Y, Kaji R, et al. Gene mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. Brain Nerve, 2011, 63(2):165-170.
- [4] 卢锡林,姚晓黎,张成,等.肌萎缩侧索硬化症SOD1基因突变特点[J].中山大学学报(医学科学版), 2006, 27(1):80-82.
Lu XL, Yao XL, Zhang C, et al. Feature of Mutation of SOD1 Gene in Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. J Sun Yat-sen Univ (Med Sci), 2006, 27(1):80-82.
- [5] Therrien M, Dion PA, Rouleau GA. ALS: Recent developments from genetics studies [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016, 16(6):59.
- [6] Finsterer J, Burgunder JM. Recent progress in the genetics of motor neuron disease [J]. Eur J Med Genet, 2014, 57(2-3):103-112.
- [7] McCann EP, Williams KL, Fifita JA, et al. The genotype-phenotype landscape of familial amyotrophic lateral sclerosis in Australia [J]. Clin Genet, 2017, doi: 10.1111/cge.12973
- [8] Higashi S, Tsuchiya Y, Araki T, et al. TDP-43 physically interacts with amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant Cu/Zn superoxide dismutase [J]. Neurochem Int, 2010, 57(8):906-913.
- [9] Valdmanis PN, Daoud H, Dion PA, et al. Recent advances in the genetics of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2009, 9(3):198-205.
- [10] Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: A genetic and histopathological analysis [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(5):409-416.
- [11] Kirby J, Goodall EF, Smith W, et al. Broad clinical phenotypes associated with TAR-DNA binding protein (TARDBP) mutations in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Neurogenetics, 2010, 11(2):217-225.
- [12] Buratti E, Baralle FE. Multiple roles of TDP-43 in gene expression, splicing regulation, and human disease [J]. Front Biosci, 2008, 13:867-878.
- [13] Mercado PA, Ayala YM, Romano M, et al. Depletion of TDP 43 overrides the need for exonic and intronic splicing enhancers in the human apoA-II gene [J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(18):6000-6010.
- [14] Abhyankar MM, Urekar C, Reddi PP. A novel CpG-free vertebrate insulator silences the testis-specific SP-10 gene in somatic tissues: Role for TDP-43 in insulator function [J]. J Biol Chem, 2007, 282(50):36143-36154.
- [15] Higashi S, Tsuchiya Y, Araki T, et al. TDP-43 physically interacts with amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant CuZn superoxide dismutase [J]. Neurochem Int, 2010, 57(8):906-913.

(编辑 刘清海)