

先天性颅神经异常支配性疾病的致病基因及其分子机制研究进展

赵安迪 综述 刘虎 审校

南京医科大学第一附属医院眼科, 南京 210029

通信作者: 刘虎, Email: liuhu@njmu.edu.cn

【摘要】 先天性颅神经异常支配性疾病 (CCDDs) 是由于特定的颅神经核/颅神经发育异常或缺如, 轴突生长导向异常, 从而引起原发或继发肌肉异常支配的一组先天性眼球运动障碍。CCDDs 呈散发或家族性遗传, 目前已报道了数个致病基因, 包括先天性眼外肌纤维化的致病基因 *KIF21A*、*TUBB3*、*TUBB2B*、*PHOX2A*, 引起 Duane 眼球后退综合征的致病基因 *CHN1*、*MAFB*、*SALL4*、*HOXA1*, 引起水平注视麻痹伴进行性脊柱侧弯的基因 *ROBO3* 等。本文基于编码蛋白的亚细胞定位及功能将这些基因分为以下 3 类: 参与微管的生长及组装 (*KIF21A*、*TUBB3*、*TUBB2B*)、调控基因转录 (*PHOX2A/ARIX*、*MAFB*、*SALL4*、*HOXA1*、*HOXB1*) 和影响信号转导 (*CHN1*、*ROBO3*)。本文就 CCDDs 的分子遗传学及致病机制研究进展进行综述。

【关键词】 先天性颅神经异常支配性疾病; 转录因子; 信号转导; 微管; 轴突导向

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82273159)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210508-00298

Research progress on pathogenic gene and molecular mechanism of congenital cranial dysinnervation disorders

Zhao Andi, Liu Hu

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Liu Hu, Email: liuhu@njmu.edu.cn

【Abstract】 Congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs) refer to a collection of congenital ocular motility disorders resulting from defects or abnormalities in the development of specific cranial nerves/nuclei with axonal guidance that cause primary or secondary dysinnervation. CCDDs may be familial or sporadic. Currently, multiple genes have been identified as pathogenic. For example, variants of *KIF21A*, *TUBB3*, *TUBB2B* and *PHOX2A* may cause congenital fibrosis of extraocular muscle, variants of *CHN1*, *MAFB*, *SALL4* and *HOXA1* may cause Duane retraction syndrome, and variants of *ROBO3* may cause horizontal gaze palsy with progressive scoliosis. Based on the reported subcellular locations and functional classifications of these coded proteins, pathogenic genes have been grouped into three categories: promoting microtubule growth and assembly (*KIF21A*, *TUBB3*, *TUBB2B*), regulating gene transcription (*PHOX2A/ARIX*, *MAFB*, *SALL4*, *HOXA1*, *HOXB1*), and affecting signal transduction (*CHN1*, *ROBO3*). This article reviews recent insights into the genetics and molecular mechanisms of CCDDs.

【Key words】 Congenital cranial dysinnervation disorders; Transcription factors; Signal transduction; Microtubules; Axon guidance

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82273159)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210508-00298

先天性颅神经异常支配性疾病 (congenital cranial dysinnervation disorders, CCDDs) 是由于一条或多条颅神经发育异常或完全缺如而引起的一组先天性、非进行性眼球运动障碍, 伴或不伴全身系统异常^[1-2]。由于临床表现多样、病因复杂且异质性高, CCDDs 的诊断与治疗面临诸多挑战。近年来, 随着分子机制研究和动物模型的建立, 对于 CCDDs 的认识取得

了重要进展。多种基因变异可通过影响神经元迁移和神经肌肉连接, 从而引发该病。本文就 CCDDs 的分子遗传学及致病机制研究进展进行综述。

1 CCDDs 的临床类型和常见致病基因

CCDDs 呈散发或者家族性遗传, 按异常神经分为主要由动

眼神经 (CN III) 和/或滑车神经 (CN IV) 支配异常引起的运动障碍,如先天性眼外肌纤维化 (congenital fibrosis of extraocular muscle, CFEOM); 由外展神经 (CN VI) 发育异常引起的运动障碍,如 Duane 眼球后退综合征 (Duane retraction syndrome, DRS) 和水平注视麻痹伴进行性脊柱侧弯 (horizontal gaze palsy with progressive scoliosis, HGPPS); 以及由面神经 (CN VII) 发育异常引起的运动障碍,如 Moebius 综合征 (Moebius syndrome, MBS) 和遗传性先天性面神经麻痹 (hereditary congenital facial paresis, HCFP), 其中 MBS 患者还常伴有 CN VI 的发育异常。

CFEOM 的发病率约为 1:230 000。神经病理学及影像学提示眼外肌的改变继发于 CN III 或 CN IV 神经异常支配^[2]。CFEOM 根据临床表型和分子遗传学特征,目前被分为 5 个亚型: CFEOM1 (CFEOM1A、CFEOM1B)、CFEOM2、CFEOM3 (CFEOM3A、CFEOM3B、CFEOM3C)、伴有多小脑回的 CFEOM3 和 Tukel 综合征^[3]。目前,较为公认的前 4 型的致病基因分别为 *KIF21A/TUBB3*、*PHOX2A*、*TUBB3/KIF21A*、*TUBB2B*, Tukel 综合征致病变异定位于第 21 号染色体^[4-10]。

DRS 在 CCDDs 中最为常见,发病率约为 0.1%。病理解剖发现,DRS 患者 CN VI 核先天性缺失或者发育不良,继而引起 CN III 分支对外直肌的错误支配。DRS 可分为 2 类,一类为单独发病的单纯型 DRS; 另一类为系统型 DRS, Duane 桡侧列综合征 (Duane radial ray syndrome, DRRS) 伴随其他部位的发育异常,包括桡骨发育异常、面部发育异常、听力缺陷、心血管系统和肾

脏异常等。根据患者水平运动受限程度的差异,单纯型 DRS 又被分为 3 个亚型。大多数 DRS 为散发病例,其中 5%~10% 具有家族遗传性,如 DURS1 型的致病变异位于染色体 8q13, DURS2 型和 DURS3 型可分别由基因 *CHN1* 和 *MAFB* 变异引起,DRRS 常由 *SALL4* 变异引起^[11-12]。HGPPS 是另一种由 CN VI 障碍引起的 CCDDs。该病较为罕见,影像学检查表明水平注视麻痹与 CN VI 神经通路的交叉缺陷有关。HGPPS 可由基因 *ROBO3* 变异引起^[13]。

MBS 和 HCFP 均为罕见的先天性面神经麻痹。MBS 患者还常伴有不同程度的双眼外转受限,头颅 MRI 检查表现为 CN VI 和 CN VI 发育不良或者缺失^[4]。目前研究对于 MBS 发病原因的解釋有 2 种:(1) 孕早期使用米索前列醇;(2) 遗传原因。MBS 患者中有常染色体 13q12.2-13 相互易位,但明确的致病基因尚无定论^[14]。HCFP 曾被认为是 MBS 的一种,但二者病理机制不同。病理解剖表明,HCFP 患者 CN VII 神经核数量明显减少,可能与 *HOXB1* 和 *GATA2* 基因变异有关^[15-16]。

CFEOM、DRS、HGPPS、MBS 和 HCFP 各自特征性的临床表现和遗传模式见表 1。

2 CCDDs 遗传分子机制

人类大脑脑干运动神经元发出的轴突束沿着精准路径形成神经连接,并在导向信号因子的引导下到达靶组织和器官,其中任何环节的障碍都可能导致神经异常支配引起 CCDDs。

表 1 CCDDs 的主要临床特征及其相关基因

CCDDs	基因	孟德尔遗传数据库编号	遗传模式	主要临床特点
CFEOM				
CFEOM1	<i>KIF21A</i> 、 <i>TUBB3</i>	135700	AD	双侧上睑下垂,上转受限,眼球固定于下转位,水平运动不同程度受限,斜视性和屈光不正性弱视 ^[3]
CFEOM2	<i>PHOX2A</i>	602078	AR	双侧上睑下垂,眼球固定于大角度外展位,水平和垂直眼球运动均严重受限,斜视性和屈光不正性弱视,不规则瞳孔缩小,伴眼底疾病 ^[17-18]
CFEOM3	<i>TUBB3</i> 、 <i>KIF21A</i>	600638	AD	单侧/双侧受累,伴/不伴上睑下垂,水平及垂直运动受限程度多样,轻者第 1 眼位可为正位 ^[19]
CFEOM3 伴有多小脑回	<i>TUBB2B</i>	614039	AD	CFEOM3 表型,伴有多小脑回畸形 ^[9]
Tukel 综合征		609428	AR	CFEOM3 表型,伴有指(趾)畸形,如少指或并指等异常 ^[10]
DRS				
DURS1		126800	AD	眼球外转显著受限,向内转时睑裂变窄和眼球后缩,试图外转时睑裂开大 ^[4]
DURS2	<i>CHN1</i>	604356	AD	眼球内转显著受限,向内转时睑裂变窄和眼球后缩,试图外转时睑裂开大 ^[4]
DURS3	<i>MAFB</i>	617041	AD	眼球内外转均明显受限,向内转时睑裂变窄和眼球后缩,试图外转时睑裂开大 ^[4]
DRRS	<i>SALL4</i>	607232	AD	上述症状,伴桡骨发育异常、面部发育异常、听力缺陷、心血管系统和肾脏异常等 ^[20]
HGPPS	<i>ROBO3</i>	607313	AR	先天性双眼水平注视麻痹,儿童时期发病的进行性脊柱侧弯 ^[21]
MBS		157900		面神经麻痹,双眼外转受限,伴不同程度的内转受限,舌咽功能障碍,四肢畸形,智力发育迟滞 ^[14]
HCFP	<i>HOXB1</i> 、 <i>GATA2</i>	601471	AD	中面部发育不全,上睑下垂,伴/不伴共同性内斜视,面部功能障碍 ^[15-16]

注:CCDDs:先天性颅神经异常支配性疾病;CFEOM:先天性眼外肌纤维化,DRS:Duane 眼球后退综合征;DRRS:Duane 桡侧列综合征;HGPPS:水平注视麻痹伴进行性脊柱侧弯;MBS:Moebius 综合征;HCFP:遗传性先天性面神经麻痹;AD:常染色体显性遗传;AR:常染色体隐性遗传

目前研究已鉴定出数个影响颅运动神经元分化形态和轴突生长导向的致病基因,其中 *KIF21A*、*TUBB3*、*TUBB2B* 基因在微管的生长及组装方面有重要作用,*PHOX2A/ARIX*、*MAFB*、*SALL4*、*HOXA1*、*HOXB1* 基因主要影响基因转录,而 *CHN1*、*ROBO3* 基因在信号转导方面发挥作用(图 1A)。

2.1 影响微管功能

微管是神经元细胞骨架的主要成分,对轴突结构调整和生长导向起重要作用,其主要功能为参与信号传递,作为运输轨道协助微管驱动蛋白发挥运输功能(图 1B)。

2.1.1 *KIF21A*-CFEOM1A/CFEOM3B *KIF21A* (OMIM * 608283) 基因位于 12q12,是 CFEOM1 的主要致病基因,与 CFEOM1A 分型有关,少数亦可引起 CFEOM3B^[8]。*KIF21A* 蛋白是驱动蛋白超家族成员之一,后者被认为是神经元轴突运输分子马达,以微管为运输轨道发挥功能。

目前已报道 10 个以上 *KIF21A* 基因变异与 CFEOM1 相关。多数变异通过减弱 *KIF21A* 的第 3 个卷曲螺旋和运动马达之间的分子内相互作用,破坏 *KIF21A* 原有的自抑制状态,导致 *KIF21A* 活性增强^[22]。*KIF21A* 具有抑制微管动力学的功能,变异带来的功能增强使微管生长更受抑制,继而出现轴突生长锥停滞、CN III 上支发育不良等改变。这一机制已在 *Kif21a* p. R943W^{K1/K1} 的小鼠模型中得到验证^[4]。对蛋白的深入研究发现,在微管形成过程中,衔接蛋白 KANK1 识别并结合 *KIF21A* 形成 KANK1/*KIF21A* 复合物,从而诱导 *KIF21A* 向细胞膜转移,进而促进微管生长^[23-24]。尽管目前尚未发现 CFEOM 致病变异影响这一关键复合物的形成,但上述研究和 Weng 等^[25] 研究的发现提示了 CFEOM 潜在的致病基因及分子机制。此外,有研究者报道 *KIF21A* 基因变异导致的 CFEOM 疾病可伴随其他神经异常表型,如合并 MBS、下颌瞬目综合征以及伴发育迟缓等系统性异常^[26-28]。这些发现进一步扩展了 *KIF21A* 基因变异的疾病表型谱,肯定了 *KIF21A* 基因在其他颅神经发育中的作用。

2.1.2 *TUBB3*、*TUBB2B*-CFEOM3A/CFEOM1B、CFEOM3 伴多小脑回 *TUBB3* (OMIM#600638) 基因位于常染色体 16q24.3,其变异主要引起 CFEOM3A^[29]。*TUBB2B* (OMIM * 612850) 基因位于 6q25.2,其变异可能导致伴有多小脑回的 CFEOM3 表型。*TUBB3* 和 *TUBB2B* 均编码一种 β 微管蛋白,后者与 α 微蛋白构成微管蛋白异二聚体,是微管的主要组成部分。此外,*TUBB3* 作为关键分子参与 netrin-1 介导的轴突生长导向过程^[30]。

与其他致病基因不同,*TUBB3* 基因不同变异所致表型差异较大(表 2)^[3]。部分变异(p. R262C、p. A302T、p. R62Q)仅导致轻度至中度的 CFEOM3 表型,另一些变异

(p. R262H、p. D417H、p. E410K)除引起严重的眼部表型外,还会引起面神经麻痹、智力行为障碍以及进行性的轴突感觉运动多发性神经疾病,MRI 检查可见患者的胼胝体、前联合、基底神经节和皮质脊髓束等异常改变^[31-32]。近期,有研究者在单眼上转不足一家系中发现了 1 个新变异 *TUBB3* c. 1263G>C (p. E421D),进一步拓展了 CFEOM 的致病表型谱^[33]。

微管发挥功能主要基于微管的动态性,R262、D417、E410 氨基酸改变影响微管蛋白的动态性,同时改变微管和肌动蛋白的相互作用^[31];R262C、A302V 和 R62Q 破坏 netrin-1 介导的轴突导向信号,干扰轴突生长^[34-35]。R262C 与 R262H 疾病表型差异性的原因可能与 R262H 能更有效形成异二聚体并引入微管有关。这些发现证实了 *TUBB3* 在介导肌动蛋白与微管结合上起关键作用。*TUBB3* 作为神经元特异表达的微管蛋白亚型,在轴突导向和成熟期时表达丰富;在成年中枢神经系统中表达水平大幅下降,这种特殊的动态变化和时空表达模式强调了正常 *TUBB3* 对轴突生长和大脑发育的重要性。在 *TUBB2B* 中,p. E421K 是被报道的唯一能引起 CFEOM 表型的变异,其原因可能与该变异改变肌动蛋白结合位点,影响微管动态性,诱导神经轴突的生长失调有关^[9]。

随着研究的深入,研究者们不断完善 *TUBB3* 基因不同变异类型与临床表型的对应关系,但在广泛表达的蛋白质中,这些特异的氨基酸变异产生相应特殊的轴突导向缺陷的原因仍有待确定。

2.2 影响基因转录

在神经发育过程中,基因通过转录和翻译将遗传信息传递给蛋白质,执行各种生物学功能。因此,基因转录是基因表达中的关键环节。转录因子可以激活或抑制转录,控制基因表达的时间、位置和程度,是转录环节中的重要分子(图 1C)。

表 2 *TUBB3* 基因不同变异位点相关表型

<i>TUBB3</i> 基因变异位点	表型
R62Q	中度 CFEOM3
R262C	中度 CFEOM3
A302T	轻度至中度 CFEOM3
R262H	重度 CFEOM3,面部麻痹,关节挛缩
D417H	重度 CFEOM3,面部麻痹,感觉运动神经元轴突的多神经病变
R380C	中度 CFEOM3,发育迟滞
E410K	重度 CFEOM3,发育迟滞,面肌麻痹,中脸发育不全,Kallmann 综合征(嗅觉降低、低促性腺激素性腺功能减退症),进行性感运动神经元轴突的多神经病变,声带麻痹和周期性呕吐
D417N	轻度至重度 CFEOM3,进行性感运动神经元轴突的多神经病变
G71R	中度 CFEOM3,发育迟缓,肌张力减退,基底神经节和丘脑发育不全,脑干发育不全,视神经和动眼神经发育不全
G98S	中度 CFEOM3,发育迟缓,肌张力低下,皮质回增加及异常,基底神经节和丘脑发育不良,脑干发育不全,海马旋转不完全,小脑蚓部发育不全伴畸形,视神经和动眼神经发育不全

注:CFEOM3:先天性眼外肌纤维化 3 型

2.2.1 PHOX2A/ARIX-CFEOM2 与 CFEOM1 和 CFEOM3 不同,CFEOM2 为常染色体隐性遗传。*PHOX2A*(OMIM * 602753) 是 CFEOM2 的主要致病基因,位于常染色体 11q13.4。*PHOX2A* 基因编码同源结构域转录因子蛋白 PHOX2A,后者对自主神经系统的发育起着核心调节作用^[36]。*PHOX2A* 基因的大多变异改变保守短轴样结构域内的氨基酸,引起蛋白质截断从而导致功能完全丧失,影响 CN III 及 CN IV 发育^[6]。在动物模型中,*Phox2a* 基因除影响 CN III 和 CN IV 等运动神经元的发育外,同时在肾上腺素能神经元及脑干运动神经元的功能传递及存活中发挥重要作用^[36-37]。这些结果说明 *PHOX2A/ARIX* 在中脑运动神经核发育中发挥关键作用,表明 CFEOM2 也是由 CN III 和 CN IV 异常支配引起的。截至目前,尚未发现 CFEOM2 与 CFEOM1 或 CFEOM3 有相同致病基因的报道,且 *PHOX2A* 基因与 *KIF21A/TUBB3* 基因等致病机制不同,提示 CFEOM2 可能与 CFEOM1 和 CFEOM3 有着本质区别。

2.2.2 MAFB-DRS *MAFB*(OMIM * 608968) 基因变异可以引起单纯型和系统型 DRS。*MAFB* 基因位于 20q12,编码一种具有锌指拉链结构的转录因子 MafB,后者通过锌指拉链形成同源/异源二聚体,为后续与 DNA 结合创造条件。动物研究表明,*Mafb* 基因主要通过原钙黏蛋白介导的细胞排斥作用引导颅神经与肌肉连接,识别 CN VI 的细胞池,使其排列后支配外直肌^[38]。目前,已报道 5 个与 DRS 有关的 *MAFB* 变异,其中 *MAFB* 全基因缺失和 2 种移码变异(p. G147Afs * 78、p. Q215Rfs * 10)可引起单纯型 DRS^[13],移码变异(p. N268Mfs * 125)可引起伴耳聋的系统型 DRS,杂合错义变异(p. L239P)可引起伴有局灶节段性肾小球硬化症及耳聋的系统型 DRS^[39]。胚胎期时 MafB 在菱脑原节 5 和 6 中表达,CN VI 同时在此处发育。若 *Mafb* 基因功能缺失,CN VI 会停止发育^[38]。而 CN III 核在中脑发育,不会受到 *Mafb* 基因功能缺失的影响。*Mafb*^{KO/KO} 小鼠模型证实了 *Mafb* 基因变异通过功能缺失和显性负变异作用机制引起 DRS^[12]。

除影响 CN IV 发育外,MafB 在其他细胞或组织,如肾脏足细胞、甲状旁腺、胰岛和巨噬细胞的分化和功能维持中也发挥着重要作用。患者表型差异的原因,可能与不同组织对 *MAFB* 基因功能缺失的敏感性不同有关,或者由于器官发育过程中 *MAFB* 基因与调节元件的相互作用基于不同的时空需求而表现出差异性。对携带 *L239p* 基因变异小鼠的研究发现,DNA 结合域 239 位点处的亮氨酸残基在 *Mafb* 行使功能时起关键作用,或将为携带该变异的疾病诊断与治疗提供新思路^[40]。

2.2.3 SALL4-DRRS *SALL4*(OMIM * 607343) 基因是 DRRS 中首个被发现并报道的系统型 DRS 的致病基因,位于常染色体 20q13.2。除 DRRS 外,*SALL4* 基因变异还可以引起其他综合征,如 Holt-Oram 综合征、心-肾-眼综合征等^[20]。*SALL4* 基因相关疾病表现为常染色体显性遗传,目前已发现约 11 个与系统型 DRS 相关的 *SALL4* 基因变异。*SALL4* 基因编码一种含有锌指结构的转录因子 SALL4,后者在人类胚胎形成期起重要的转录作用。实验表明,*SALL4* 在小鼠胚胎的中脑和鳃弓处高度表达,因此致病变异可能干扰 *SALL4* 蛋白表达,继而抑制 CN IV 发育^[41]。虽然其机制尚不明确,但研究报道 *SALL4* 被沙利度

胺降解后,会导致人或动物产生伴有 DRS 表型的畸形,辅证了这一猜测^[42-43]。

2.2.4 HOX 基因 *HOX* [*HOXA1*(OMIM * 142955)、*HOXB1*(OMIM * 142968)] 基因在个体发育中编码转录调节器的活性,具有开启其他基因级联作用的功能。其中,*HOXA1* 基因变异可以引起 DRS 表型^[44],但其并非 DRS 的常见致病基因。*HOXB1* 基因与 HCFP 相关^[15,45],其纯合变异还可以导致听力异常和共同性斜视^[46]。对于 *HOX* 基因变异引起颅神经异常的机制,相关功能研究表明 R207C 变异影响了 *HOXB1* 对转录协同调节因子 PBX1 和 DNA 的结合能力^[46],但其具体分子机制仍需要更多研究。

2.3 影响受体信号转导

受体与信号分子在细胞内信息传递中起着极为重要的作用。在神经细胞发育过程中,它们通过酶促级联反应影响细胞内有关酶的活性,达到调节神经细胞的整合及轴突定向生长的作用(图 1D)。

2.3.1 CHN1-DURS2 *CHN1*(OMIM#604356) 基因位于常染色体 2q31,是单纯型 DRS 最常见的致病基因^[47]。其编码的 $\alpha 2$ -嵌合蛋白是一种 GTP 酶激活蛋白(Rac GAPs),参与细胞骨架调节。激活后 $\alpha 2$ -嵌合蛋白 GAP 域诱导 Rac GTP 水解为无活性的 Rac GDP,从而抑制 Rac GTP 酶的活性。Rac GTP 酶作为下游细胞信号级联反应的调控因子促进肌动蛋白丝的聚合,介导板状伪足与膜泡的形成,对轴突导向发挥正向作用。此外,动物实验发现,在轴突穿越中线的过程中, $\alpha 2$ -嵌合蛋白通过介导排斥作用使轴突避开中线^[48]。*CHN1* 基因致病变异可超活化其编码的 $\alpha 2$ -嵌合蛋白的活性,降低细胞内 Rac GTP 水平,从而抑制相应轴突生长^[49],这种功能获得机制已在动物模型上得到证实^[11]。作为 $\alpha 2$ -嵌合蛋白的上游信号分子受体,EphA4 在神经元轴突导向系统中也起重要作用。EphA4 与配体在相互作用后,受体与配体均发生酪氨酸磷酸化并且双向激活下游的底物分子 $\alpha 2$ -嵌合蛋白,引起生长锥塌陷。CN IV 神经元生长受到双向 ephrin 分子信号的调控,对于变异影响极为敏感,提示运动神经元选择性脆弱的机制^[48-49]。目前 *CHN1* 基因变异尚无法解释全部散发的单纯型 DRS 的病因,仍有很多散发 DRS 患者未找到具体致病基因,有待进一步探索。

2.3.2 ROBO3-HGPPS *ROBO3*(OMIM * 608630) 基因位于常染色体 11q24.2,编码 Robo 家族成员 Robo3,是 HGPPS 的主要致病基因^[21]。Robo 家族是神经轴突导向因子 Slit 的受体,通过与 Slit 结合形成 Robo/Slit 复合体,参与调控胚胎中枢神经系统轴突导向。其中 Robo1 在轴突导向中起排斥作用。在轴突穿越中线过程中,Robo1 的胞外域与 Slit 结合,胞质域解读 Slit 的信号并使轴突避开中线。而 Robo3 在交叉神经元轴突跨过中线以前高表达,竞争性抑制 Robo1 与 Slit 的结合,消除 Robo1 的排斥作用,促使轴突接近中线^[21]。

近来有研究指出 YTHDF1 通过与 *ROBO3* 结合并介导 mRNA 的 N⁶-甲基化修饰,在转录后水平上调蛋白表达^[53]。而位于结合位点的变异会影响这一过程,导致 Robo3 蛋白表达水平降低,使 Robo3 不能抑制排斥因子 Robo1 与 Slit 结合,CN IV 神经元及内侧纵束的轴突无法穿越中线,进而引起水平注视麻痹表型。

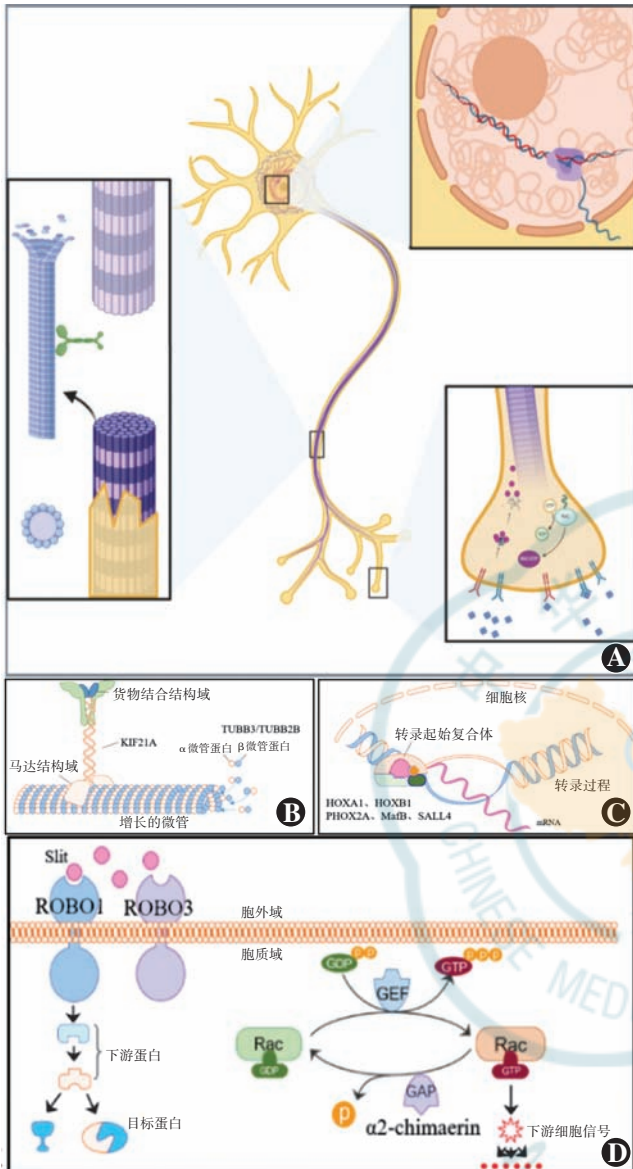


图1 CCDDs致病基因影响神经发育示意图(图例参考文献[1]) A:神经细胞在生长发育中的3个重要过程:微管延长是轴突生长的基础(左),基因转录调控蛋白表达(右上),受体信号分子引导轴突生长方向(右下) B:KIF21A与TUBB3/TUBB2B影响微管功能的作用 C:HOXA1、HOXB1、PHOX2A、MafB、SALL4影响基因转录的作用 D:ROBO3与 α 2-嵌合蛋白影响受体信号传导

3 其他基因

除上述报道外,研究者们仍在不断探索 CCDDs 新的致病基因。在 CFEOM 的致病基因研究中,研究者先后报道了 *RYR1*、*ECEL1*、*GRHL2* 和 *TUBA1A* 等基因^[51-54]。对于 DRS,研究者拓展了综合征型 DRS 的基因型和表型谱,*DMD*、*JAG1*、*MED13* 基因及染色体 19q13.4、22q 等变异可导致 DRS 伴腭裂、杜氏肌营养不良、肛门闭锁和智力障碍等表型^[55-59]。此外,*PLXND1*、*REV3L*、*STAC3* 和 *TUBB6* 等基因变异可能影响 CNVII 及 CNVI 的神经元发育,引起 MBS 或 HCFP^[60-62]。虽然上述基因的致病分子机制均未明确,但目前已探明的蛋白调节网络或为这些新发现的基因变异致病分子机制的研究提供新的思路。

4 展望

测序技术的更迭帮助我们鉴定出了更多的致病基因,动物模型的构建和可视化技术的发展帮助我们认识到胚胎期颅运动神经元发育和轴突导向与靶组织支配的进一步联系,建立了更加清晰的基因型和表型的关系。尽管如此,目前仍有相当多的散发和遗传性 CCDDs 未能找到致病基因,环境因素和体细胞变异或是此类患者发病的潜在原因,更多未知的变异有待探索。未来还需要更多的研究致力于构建颅运动神经元发育的蛋白质调控网络,探索颅运动神经元发育和轴突导向的信号级联反应。相信随着研究的不断深入,我们可以更好地了解这一庞大的谱系疾病,同时为疾病的临床治疗和预防提供新的思路及理论指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gutowski NJ, Chilton JK. The congenital cranial dysinnervation disorders [J]. Arch Dis Child, 2015, 100 (7) : 678 - 681. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307035.
- [2] Demer JL, Clark RA, Engle EC. Magnetic resonance imaging evidence for widespread orbital dysinnervation in congenital fibrosis of extraocular muscles due to mutations in KIF21A [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46 (2) : 530-539. DOI: 10.1167/iov.04-1125.
- [3] Price JM, Boparai RS, Wasserman BN. Congenital fibrosis of the extraocular muscles: review of recent literature [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2019, 30 (5) : 314-318. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000592.
- [4] Cheng L, Desai J, Miranda CJ, et al. Human *CFEOM1* mutations attenuate KIF21A autoinhibition and cause oculomotor axon stalling [J]. Neuron, 2014, 82 (2) : 334-349. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.038.
- [5] Wu J, Huang L, Zhou Y, et al. Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with congenital fibrosis of the extraocular muscles [J/OL]. Orphanet J Rare Dis, 2024, 19 (1) : 300 [2024-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39148141/>. DOI: 10.1186/s13023-024-03206-w.
- [6] Nakano M, Yamada K, Fain J, et al. Homozygous mutations in *ARIX* (*PHOX2A*) result in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2 [J]. Nat Genet, 2001, 29 (3) : 315-320. DOI: 10.1038/ng744.
- [7] Whitman MC, Barry BJ, Robson CD, et al. *TUBB3* Arg262His causes a recognizable syndrome including CFEOM3, facial palsy, joint contractures, and early-onset peripheral neuropathy [J]. Hum Genet, 2021, 140 (12) : 1709-1731. DOI: 10.1007/s00439-021-02379-9.
- [8] Yamada K, Chan WM, Andrews C, et al. Identification of *KIF21A* mutations as a rare cause of congenital fibrosis of the extraocular muscles type 3 (CFEOM3) [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45 (7) : 2218-2223. DOI: 10.1167/iov.03-1413.
- [9] Cederquist GY, Luchniak A, Tischfield MA, et al. An inherited *TUBB2B* mutation alters a kinesin-binding site and causes polymicrogyria, CFEOM and axon dysinnervation [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21 (26) : 5484-5499. DOI: 10.1093/hmg/dds393.
- [10] Tukul T, Uzumcu A, Gezer A, et al. A new syndrome, congenital extraocular muscle fibrosis with ulnar hand anomalies, maps to chromosome 21qter [J]. J Med Genet, 2005, 42 (5) : 408-415. DOI: 10.1136/jmg.2004.026138.
- [11] Zhang R, Jia H, Chang Q, et al. Two novel *CHN1* variants identified in Duane retraction syndrome pedigrees disrupt development of ocular motor nerves in zebrafish [J]. J Hum Genet, 2024, 69 (1) : 33-39.

- DOI: 10.1038/s10038-023-01201-w.
- [12] Park JG, Tischfield MA, Nugent AA, et al. Loss of MAFB function in humans and mice causes Duane syndrome, aberrant extraocular muscle innervation, and inner-ear defects [J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 98(6): 1220–1227. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.03.023.
- [13] Günbey C, Çavdarlı B, Göçmen R, et al. Horizontal gaze palsy with progressive scoliosis; further expanding the ROBO3 spectrum [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2024, 11(8): 2088–2099. DOI: 10.1002/acn3.52129.
- [14] López Gutierrez D, Luna López I, Medina Mata BA, et al. Physiopathologic bases of moebius syndrome: combining genetic, vascular, and teratogenic theories [J]. *Pediatr Neurol*, 2024, 153: 1–10. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.01.007.
- [15] Vogel M, Velleuer E, Schmidt-Jiménez LF, et al. Homozygous *HOXB1* loss-of-function mutation in a large family with hereditary congenital facial paresis [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(7): 1813–1819. DOI: 10.1002/ajmg.a.37682.
- [16] Tenney AP, Di Gioia SA, Webb BD, et al. Noncoding variants alter GATA2 expression in rhombomere 4 motor neurons and cause dominant hereditary congenital facial paresis [J]. *Nat Genet*, 2023, 55(7): 1149–1163. DOI: 10.1038/s41588-023-01424-9.
- [17] Khan AO, Almutlaq M, Oystreck DT, et al. Retinal dysfunction in patients with congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2 [J]. *Ophthalmic Genet*, 2016, 37(2): 130–136. DOI: 10.3109/13816810.2014.926942.
- [18] Thomas MG, Maconachie G, Kuht HJ, et al. Optic nerve head and retinal abnormalities associated with congenital fibrosis of the extraocular muscles [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2575 [2024-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33806565/>. DOI: 10.3390/ijms22052575.
- [19] Balasubramanian R, Chew S, MacKinnon SE, et al. Expanding the phenotypic spectrum and variability of endocrine abnormalities associated with TUBB3 E410K syndrome [J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3): E473-477 [2024-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559402/>. DOI: 10.1210/jc.2014-4107.
- [20] Watson JA, Pantier R, Jayachandran U, et al. Structure of SALL4 zinc finger domain reveals link between AT-rich DNA binding and Okihiro syndrome [J/OL]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(3): e202201588 [2024-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36635047/>. DOI: 10.26508/lsa.202201588.
- [21] Pinero-Pinto E, Pérez-Cabezas V, Tous-Rivera C, et al. Mutation in *ROBO3* gene in patients with horizontal gaze palsy with progressive scoliosis syndrome: a systematic review [J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(12): 4467 [2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7345006/>. DOI: 10.3390/ijerph17124467.
- [22] Bianchi S, van Riel WE, Kraatz SH, et al. Structural basis for misregulation of kinesin KIF21A autoinhibition by CFEOM1 disease mutations [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30668 [2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4971492/>. DOI: 10.1038/srep30668.
- [23] Guo Q, Liao S, Zhu Z, et al. Structural basis for the recognition of kinesin family member 21A (KIF21A) by the ankyrin domains of KANK1 and KANK2 proteins [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(2): 557–566. DOI: 10.1074/jbc.M117.817494.
- [24] Pan W, Sun K, Tang K, et al. Structural insights into ankyrin repeat-mediated recognition of the kinesin motor protein KIF21A by KANK1, a scaffold protein in focal adhesion [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(6): 1944–1956. DOI: 10.1074/jbc.M117.815779.
- [25] Weng Z, Shang Y, Yao D, et al. Structural analyses of key features in the KANK1 · KIF21A complex yield mechanistic insights into the cross-talk between microtubules and the cell cortex [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(1): 215–225. DOI: 10.1074/jbc.M117.816017.
- [26] Ali Z, Xing C, Anwar D, et al. A novel de novo *KIF21A* mutation in a patient with congenital fibrosis of the extraocular muscles and Möbius syndrome [J/OL]. *Mol Vis*, 2014, 20: 368–375.
- [27] Kaçar Bayram A, Per H, Quon J, et al. A rare case of congenital fibrosis of extraocular muscle type 1A due to *KIF21A* mutation with Marcus Gunn jaw-winking phenomenon [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(6): 743–746. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.06.003.
- [28] Soliani L, Spagnoli C, Salerno GG, et al. A novel de novo *KIF21A* variant in a patient with congenital fibrosis of the extraocular muscles with a syndromic CFEOM phenotype [J/OL]. *J Neuroophthalmol*, 2021, 41(1): e85–e88 [2024-01-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141982/>. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000921.
- [29] Ceylan AC, Gursoy H, Yildirim N, et al. Clinical heterogeneity associated with *TUBB3* gene mutation in a Turkish family with congenital fibrosis of the extraocular muscles [J]. *Ophthalmic Genet*, 2017, 38(3): 288–290. DOI: 10.1080/13816810.2016.1193881.
- [30] Shao Q, Yang T, Huang H, et al. Uncoupling of UNC5C with polymerized tubb3 in microtubules mediates netrin-1 repulsion [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(23): 5620–5633. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2617-16.2017.
- [31] Tischfield MA, Baris HN, Wu C, et al. Human *TUBB3* mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance [J]. *Cell*, 2010, 140(1): 74–87. DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.011.
- [32] Grant PE, Im K, Ahtam B, et al. Altered white matter organization in the TUBB3 E410K syndrome [J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(8): 3561–3576. DOI: 10.1093/cercor/bhy231.
- [33] Thomas MG, Maconachie G, Constantinescu CS, et al. Congenital monocular elevation deficiency associated with a novel *TUBB3* gene variant [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(4): 547–550. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314293.
- [34] Huang H, Yang T, Shao Q, et al. Human *TUBB3* mutations disrupt netrin attractive signaling [J]. *Neuroscience*, 2018, 374: 155–171. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.01.046.
- [35] Shao Q, Yang T, Huang H, et al. Disease-associated mutations in human TUBB3 disturb netrin repulsive signaling [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218811 [2024-01-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588280/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0218811.
- [36] Roome RB, Bourojeni FB, Mona B, et al. Phox2a defines a developmental origin of the anterolateral system in mice and humans [J/OL]. *Cell Rep*, 2020, 33(8): 108425 [2024-01-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7713706/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108425.
- [37] Bell AM, Utting C, Dickie AC, et al. Deep sequencing of Phox2a nuclei reveals five classes of anterolateral system neurons [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(23): e2314213121 [2024-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38805282/>. DOI: 10.1073/pnas.2314213121.
- [38] Asakawa K, Kawakami K. Protocadherin-mediated cell repulsion controls the central topography and efferent projections of the abducens nucleus [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(6): 1562–1572. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.024.
- [39] Sato Y, Tsukaguchi H, Morita H, et al. A mutation in transcription factor *MAFB* causes focal segmental glomerulosclerosis with Duane retraction syndrome [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(2): 396–407. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.025.
- [40] Kanai M, Jeon H, Ojima M, et al. Phenotypic analysis of mice carrying human-type *MAFB* p. Leu239Pro mutation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(2): 452–457. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.12.033.
- [41] Pappas MP, Kawakami H, Corcoran D, et al. Sall4 regulates posterior trunk mesoderm development by promoting mesodermal gene expression and repressing neural genes in the mesoderm [J/OL]. *Development*, 2024, 151(5): dev202649 [2024-09-06]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38805282/>.



- nlm.nih.gov/38345319/. DOI:10.1242/dev.202649.
- [42] Donovan KA, An J, Nowak RP, et al. Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome[J/OL]. *Elife*, 2018, 7 : e38430 [2024-01-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067223/>. DOI:10.7554/eLife.38430.
- [43] Matyskiela ME, Couto S, Zheng X, et al. SALL4 mediates teratogenicity as a thalidomide-dependent cereblon substrate[J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(10) : 981-987. DOI:10.1038/s41589-018-0129-x.
- [44] Razeq A, Maher H, Kasem MA, et al. Imaging of congenital cranial dysinnervation disorders: what radiologist wants to know? [J]. *Clin Imaging*, 2021, 71 : 106-116. DOI:10.1016/j.clinimag.2020.10.055.
- [45] Murtazina A, Borovikov A, Kuchina A, et al. Expanding the phenotype of hereditary congenital facial paresis type 3[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1) : 129 [2024-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38203298/>. DOI:10.3390/ijms25010129.
- [46] Webb BD, Shaaban S, Gaspar H, et al. *HOXB1* founder mutation in humans recapitulates the phenotype of *Hoxb1*^{-/-} mice[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(1) : 171-179. DOI:10.1016/j.ajhg.2012.05.018.
- [47] Zhou TC, Duan WH, Fu XL, et al. Identification of a novel *CHN1* p.(Phe213Val) variant in a large Han Chinese family with congenital Duane retraction syndrome[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1) : 16225 [2024-01-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7531002/>. DOI:10.1038/s41598-020-73190-1.
- [48] Carretero-Rodríguez L, Guðjónsdóttir R, Poparić I, et al. The Rac-GAP alpha2-chimaerin signals via CRMP2 and stathmins in the development of the ocular motor system[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(31) : 6652-6672. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0983-19.2021.
- [49] Nugent AA, Park JG, Wei Y, et al. Mutant α 2-chimaerin signals via bidirectional ephrin pathways in Duane retraction syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(5) : 1664-1682. DOI:10.1172/JCI88502.
- [50] Zhuang M, Li X, Zhu J, et al. The m6A reader YTHDF1 regulates axon guidance through translational control of Robo3.1 expression[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(9) : 4765-4777. DOI:10.1093/nar/gkz157.
- [51] Shaaban S, Ramos-Platt L, Gilles FH, et al. *RYR1* mutations as a cause of ophthalmoplegia, facial weakness, and malignant hyperthermia[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(12) : 1532-1540. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.4392.
- [52] Khan AO, Shaheen R, Alkuraya FS. The *ECEL1*-related strabismus phenotype is consistent with congenital cranial dysinnervation disorder[J]. *J AAPOS*, 2014, 18(4) : 362-367. DOI:10.1016/j.jaapos.2014.03.005.
- [53] Abu-Amero KK, Kondkar AA, Khan AO. A microdeletion in the *GRHL2* gene in two unrelated patients with congenital fibrosis of the extra ocular muscles[J/OL]. *BMC Res Notes*, 2017, 10(1) : 562 [2024-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110737/>. DOI:10.1186/s13104-017-2888-y.
- [54] Jurgens JA, Barry BJ, Lemire G, et al. Novel variants in *TUBA1A* cause congenital fibrosis of the extraocular muscles with or without malformations of cortical brain development[J]. *Eur J Hum Genet*, 2021, 29(5) : 816-826. DOI:10.1038/s41431-020-00804-7.
- [55] Abu-Amero KK, Kondkar AA, Odan HA, et al. Duane retraction syndrome associated with a small X chromosome deletion[J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(3) : 445-447. DOI:10.1017/cjn.2015.358.
- [56] 程映, 赵书涛, 郭丽, 等. 1 个 Alagille 综合征家系中 *JAG1* 基因新突变的识别[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(11) : 1130-1135. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.015.
- Cheng Y, Zhao ST, Guo L, et al. Identification of a novel *JAG1* mutation in a family affected by Alagille syndrome[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2016, 18(11) : 1130-1135. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.015.
- [57] Snijders Blok L, Hiatt SM, Bowling KM, et al. De novo mutations in *MED13*, a component of the Mediator complex, are associated with a novel neurodevelopmental disorder[J]. *Hum Genet*, 2018, 137(5) : 375-388. DOI:10.1007/s00439-018-1887-y.
- [58] Abu-Amero KK, Kondkar AA, Al Otaibi A, et al. Partial duplication of chromosome 19 associated with syndromic duane retraction syndrome[J]. *Ophthalmic Genet*, 2015, 36(1) : 14-20. DOI:10.3109/13816810.2013.827218.
- [59] Jedraszak G, Braun K, Receveur A, et al. Growth hormone deficiency and pituitary malformation in a recurrent cat-eye syndrome: a family report[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2015, 76(5) : 629-634. DOI:10.1016/j.ando.2015.02.002.
- [60] Tomas-Roca L, Tsaalbi-Shtylik A, Jansen JG, et al. De novo mutations in *PLXND1* and *REV3L* cause Möbius syndrome[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6 : 7199 [2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648025/>. DOI:10.1038/ncomms8199.
- [61] Telegrafi A, Webb BD, Robbins SM, et al. Identification of *STAC3* variants in non-Native American families with overlapping features of Carey-Fineman-Ziter syndrome and Moebius syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(10) : 2763-2771. DOI:10.1002/ajmg.a.38375.
- [62] Fazeli W, Herkenrath P, Stiller B, et al. A *TUBB6* mutation is associated with autosomal dominant non-progressive congenital facial palsy, bilateral ptosis and velopharyngeal dysfunction[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(20) : 4055-4066. DOI:10.1093/hmg/ddx296.

(收稿日期:2024-01-20 修回日期:2024-09-07)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊对基金项目的证明和著录要求

文稿所涉及的课题如为国家级、部级、省级等基金资助项目,请分别用中英文表述并分别列于文章中英文摘要关键词之下,“基金项目:”进行标识,并注明基金项目名称,并在圆括号内注明基金项目编号。基金项目名称应按国家有关部门规定的正式名称填写,多个基金资助的项目请全部列出,按资助机构的等级顺序排列,并以“;”隔开。如:基金项目:国家自然科学基金(30271269);国家重点基础研究发展规划(973计划)项目(2013CB532002);Fund program:National Natural Science Foundation of China(30271269);National Key Basic Research Program of China(973 Program)(2013CB532002)。获得基金项目资助的论文投稿时请提供基金项目资助证明的复印件或扫描后发至编辑部信箱。

(本刊编辑部)