

## 遗传性痉挛性截瘫伴胼胝体发育不良的遗传学研究进展

李爽, 刘小民

山东第一医科大学第一附属医院神经内科, 山东 济南 250014

**摘要:** 遗传性痉挛性截瘫伴胼胝体发育不良(HSP-TCC)是复杂型HSP的一种,临床特点为进行性双下肢痉挛伴胼胝体发育不良,多儿童及青少年发病,常伴智能障碍。HSP-TCC具有高度的遗传异质性,病理提示皮质脊髓束变性。目前已发现至少19个疾病基因,主要包括:SPG1、SPG11、SPG15、SPG21、SPG35、SPG44、PG47、SPG54、SPG56等。该文就近年来有关该病的遗传学研究进展进行了综述,以期有助于该病的鉴别与诊断。

**关键词:** 遗传性痉挛性截瘫;胼胝体发育不良;突变;发病机制

中图分类号:R742

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.05.019

### Research advances in genetics of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum

LI Shuang, LIU Xiao-Min. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250014, Shandong, China

Corresponding author: LIU Xiao-Min, Email: bosucn@163.com

**Abstract:** Hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum (HSP-TCC) is one of complex HSP forms, and clinically characterized by progressive spasticity of the lower limbs and thin corpus callosum. The onset of HSP-TCC occurs mainly in children and adolescents, and is frequently accompanied by intellectual disability. The pathological examination of HSP-TCC suggests degeneration of the corticospinal tract. Due to its vast genetic heterogeneity, at least 19 disease-related genes have been found so far, including SPG1, SPG11, SPG15, SPG21, SPG35, SPG44, PG47, SPG54, and SPG56. Here, we review the recent research progress in the genetics of this disease, aiming to provide a reference for the diagnosis and differential diagnosis of HSP-TCC.

**Key words:** hereditary spastic paraplegia; thin corpus callosum; mutation; pathogenesis

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)是一组以双下肢痉挛无力为特征的神经退行性疾病,病理上主要为皮质脊髓束变性,痉挛性截瘫是其主要表现。该病分为2型,单纯型仅表现为痉挛性截瘫;复杂型则伴多系统损害症状,如智力低下、共济失调、构音障碍、肌肉萎缩、癫痫、视神经萎缩、视网膜改变、鱼鳞病和周围神经病变等。HSP可呈常染色体显性(autosomal dominant, AD)、常染色体隐性(autosomal recessive, AR)或X连锁隐性遗传(X linked recessive inheritance, XR)<sup>[1-2]</sup>。遗传性痉挛性截瘫伴胼胝体发育不良(hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum, HSP-TCC)属

于复杂型AR-HSP,临床症状常始于婴儿期或青春期,伴认知障碍。磁共振成像以胼胝体发育不良、脑室周围白质高信号、额叶皮质萎缩为主要特点<sup>[3]</sup>。其诊断标准如下:①常染色体隐性遗传;②缓慢进行性痉挛性瘫痪和精神损害;③CT/MRI显示胼胝体发育不良;④实验室和影像学检查排除其他疾病<sup>[4]</sup>。HSP具有高度的遗传异质性,目前已克隆80多个疾病基因,其中19个疾病基因与HSP-TCC相关,即SPG1、SPG11、SPG15、SPG21、SPG30、SPG32、SPG35、SPG44、SPG45(65)、SPG46、SPG47、SPG48、SPG49、SPG50、SPG52、SPG54、SPG56、SPG63和SPG71<sup>[5]</sup>。

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2013HQ016);山东省重点研发计划项目(2015GGH318011);山东省中医药科技发展计划项目(2015-287)  
收稿日期:2020-05-06;修回日期:2020-09-27  
作者简介:李爽(1993-),女,山东第一医科大学在读研究生,主要从事神经遗传变性病的研究。

## 1 SPG1 与 L1CAM

SPG1 定位于 Xq28, 编码 200 ~ 220 kDa 的 L1CAM 蛋白<sup>[6]</sup>。该蛋白表达于神经元轴突表面, 含有胞内、跨膜和胞外结构域, 参与神经元分化和髓鞘形成过程<sup>[6-7]</sup>。L1CAM 还与细胞外配体结合, 参与多种细胞内外间的相互作用<sup>[6]</sup>。SPG1 主要表现为 TCC、发育迟缓、拇指内收、痉挛性瘫痪和脑积水, 智力障碍是主要临床特征<sup>[6-7]</sup>。X 连锁遗传形式在 HSP-TCC 中很少见, 在临床工作中要注意与合并脑积水的疾病相鉴别<sup>[5]</sup>。

## 2 SPG11 与 spatacsin

SPG11 定位于 15q13-15, 编码在小脑、大脑皮质、海马和松果体显著表达的 Spatacsin 蛋白<sup>[5]</sup>。SPG11 是 AR-HSP 最常见的形式, 占有 ARHSP-TCC 的 41% ~ 77%<sup>[1]</sup>。Spatacsin 的功能尚不明确, 它与衔接蛋白复合物 5 的成员 AP5Z1 (SPG48) 相互作用, 在细胞内运输, 特别是维持内溶酶体的稳态中起作用。最近, 其对溶酶体的更新和调节自噬的作用也得到了证实, 即在 SPG11 突变的成纤维细胞中, 观察到溶酶体的积累、自噬体的增加<sup>[2]</sup>。已经描述了 4100 个 SPG11 突变, Denora 等<sup>[8]</sup>首次报道了 SPG11 在神经元中的病理特征, 幕上区域的胞浆内存在颗粒溶酶体样结构, 幕下区域观察到类似于肌萎缩侧索硬化症的物质, 如泛素和 p62 聚合物。Pérez-Brangulí 等<sup>[9]</sup>第 1 次将 SPG11/Spatacsin 与 Wnt/ $\beta$ Cat 通路在三维脑系统中的作用联系起来。药物抑制  $\beta$ GSK3 可减少 SPG11 相关神经祖细胞 NPCs (neural progenitor cells, NPCs) 中的神经母细胞数量, 阻止神经元过早的变性, Spatacsin 的功能障碍干扰了 GSK3 信号系统的平衡, GSK3 的激活反过来又显著促进了 NPC 的增殖、神经生成和神经元成熟, 研究表明抑制  $\beta$ GSK3 对 NPCs 是有益的<sup>[9]</sup>。

## 3 SPG15 与 ZFYVE26

SPG15 定位于 14q24.1, 由 42 个外显子组成, 编码 270 ~ 280 kDa 的锌指蛋白 ZFYVE26, 该蛋白也与 Spatacsin (SPG11) 和 KIAA0415 (SPG48) 相关<sup>[10]</sup>。ZFYVE26 分布于内质网、小泡、内质体和溶酶体。自噬体成熟需要 ZFYVE26 蛋白的参与<sup>[2]</sup>。Vantaggiato 等<sup>[2]</sup>发现在 SPG15 突变细胞中 RAB11 的激活以及与磷脂酰肌醇-3-激酶的相互作用都发生了改变, 导致自噬体与多泡小体融合的缺陷。ZFYVE26 与三磷酸鸟苷结合的 RAB5A 相互作用, 在 SPG15 突变存在的情况下, RAB5A 不能与

BECN1 (beclin 1) 及其相互作用蛋白衔接。这些相互作用的丧失导致了内源性融合和自噬体融合的缺陷, 造成未成熟自噬体的积累。SPG15 细胞内体的融合、自噬体融合缺陷的修复可能是自噬障碍的原因。研究表明 ZFYVE26 在自噬和内吞途径的连接步骤中起作用, 自噬功能障碍和溶酶体结构的积累只发生在疾病的晚期<sup>[2]</sup>。

## 4 SPG21 与 ACP33

SPG21 定位于 15q22.31, 编码位于细胞内体与高尔基体运输小泡中 Maspardin 蛋白, 发挥运输和分类的作用。SPG21 又称肥大综合征, 是极罕见的 HSP, 起病于儿童时期, 以痴呆伴缓慢进行性痉挛为特征<sup>[5]</sup>。Scarlato 等<sup>[11]</sup>发现了一个新的纯合单碱基缺失 c.118delC 突变, 使 Maspardin 蛋白具有相互作用活性的功能结构域, 即  $\alpha$ - $\beta$  水解酶结构域的 N 端提前截断, 导致患者发病。位点 p. R40EfsTer27 的纯合突变, 导致只有 40 个氨基酸残基的蛋白丧失功能结构域, 使蛋白质功能完全丧失<sup>[11]</sup>, 引发一系列临床症状。

## 5 SPG35 与 FA2H

SPG35 定位于 16q21-q23, 编码 372 个氨基酸的膜结合蛋白, 即脂肪酸 2-羟化酶 (FA2H)<sup>[5]</sup>。FA2H 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸依赖的单加氧酶, 催化髓鞘内半乳糖基神经酰胺和硫脂的羟化反应。羟化酶结构域是蛋白质的催化单位, 破坏这一区域的突变可能严重影响酶的活性<sup>[12]</sup>。已经报道了 19 个家系, 总计 51 名患者<sup>[13]</sup>。最近, Rattay 等<sup>[14]</sup>应用扫描电子显微镜在患者的发干中发现纵向凹槽, 这在轴突神经病患者中具有相对特异性。随着扫描电子显微镜的广泛应用, 毛发可作为一种生物标记物帮助 SPG35 的诊断。FA2H 蛋白参与髓鞘中含量最丰富的脂类 2-羟基脂肪酸半乳糖脂的合成。FA2H 缺乏的小鼠模型证明, FA2H 蛋白对维持髓鞘和轴突的功能至关重要。1 例小脑受累最终发展为感觉运动障碍的患者, 在直肠活检的巨噬细胞中发现异常脂质储存, 与该组织中 FA2H 缺乏导致底物蓄积相关, 异常脂质可能也成为新的生物标记物<sup>[15]</sup>。Uhrova 等<sup>[16]</sup>报道了 c.130C > T 位点突变, 在捷克少数民族中出现的频率较高, 具有遗传隔离特征。

## 6 SPG44 与 GJC2

SPG44 定位于 1q42.13, 编码缝隙连接蛋白-47 (Connexin 47, Cx47)<sup>[5]</sup>。该蛋白由 4 个跨膜区、

2个胞外区和3个胞内区组成<sup>[17]</sup>。到目前为止,SPG44的报道并不多。SPG44起病较晚,临床症状多不典型。连接蛋白形成缝隙连接通道,允许小分子通过相邻细胞之间的直接耦合进行物质交换。少突胶质细胞特异性缝隙连接蛋白47由缝隙连接蛋白 $\gamma 2$ (gap junction protein gamma 2, GJC2)基因编码。超过30个隐性GJC2突变与神经系统疾病有关,表现一种婴儿起病的低髓鞘性白质营养不良症<sup>[17]</sup>。GJC2纯合子错义突变与表型有关,近年来,Kuipers等<sup>[17]</sup>报道了位点(c. 820G > C, p. Val274Leu)纯合错义突变,表现出晚发的共济失调和锥体障碍,其中一个具有帕金森病症状。

## 7 SPG47与AP4B1

SPG47定位于1p13.2-1p12,编码739个氨基酸,与囊泡形成和分选有关的接头蛋白复合物4(adaptor protein 4, AP-4)的成员AP4B1(adaptor-related protein complex AP-4, AP4B1)<sup>[5, 18]</sup>。自2011年以来,已经报道了6个家系共11例AP4B1突变,其中9例为纯合突变。2017年,Ebrahimi-Fakhari等<sup>[19]</sup>报道了8例AP4B1相关SPG47患者,临床特征为进行性下肢痉挛、新生儿低眼压、发育迟缓和语言障碍、特异的哭声。AP-4亚单位中任何一个亚基的双等位功能丧失都会导致痉挛性截瘫和智力障碍。AP-4参与跨高尔基体膜蛋白的转运,介导细胞内的囊泡运输<sup>[18]</sup>。由于AP4B1-SPG47与先天性自噬障碍之间有重叠症状,SPG47的发病机制与神经元自噬障碍存在极大的联系,因此儿童期SPG47患者可能会误诊为脑瘫<sup>[19]</sup>。Ebrahimi-Fakhari等<sup>[19]</sup>发现了5例复合杂合突变,检测的位点c. 664delC(p. Leu222Cysfs \* 31)是AP4B1中最常见的,这种突变只出现在具有阿拉伯或土耳其血统的纯合体中,而c. 1216C > T和c. 1328T > C的变异则很罕见的。在神经元模型中,AP-4介导AMPA受体的转运,Ap4B1小鼠证实AMPA受体定位于轴突远端的自噬体<sup>[18-19]</sup>。自噬是大分子物质循环利用以维持细胞内稳态的过程,有丝分裂后的细胞不能通过细胞分裂来克服蛋白毒性,因此完整和有效的自噬对于有丝分裂后的细胞尤为关键<sup>[18]</sup>。

## 8 SPG54与DDHD2

SPG54定位于8p11.23,编码80 kDa的多结构域丝氨酸水解酶(DDHD2),参与内质网和高尔基体之间的物质反应和跨膜运输<sup>[20-21]</sup>。正常脂肪组织、肝脏和肌肉中的脂滴(lipid droplets, LDs)用于

储存多余能量,而复杂型HSP患者的LD含量的调节是维持神经元正常生理功能的关键因素<sup>[21]</sup>。DDHD2可调节大脑三酰甘油(triacylglycerol, TAG)水平,在DDHD2缺失的小鼠中观察到HSP-TCC表现和脂质堆积,小鼠脑部LD积累可能是由于DDHD2产生的脂肪酶活性不足所致;另一方面,DDHD2的缺失导致线粒体产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),加速细胞凋亡<sup>[22]</sup>。已经报道的34例患者,大部分来自亚洲。Bogdanova-Mihaylova等<sup>[23]</sup>分析了一个爱尔兰家系,除了小脑性共济失调,动眼神经麻痹,肌张力障碍,吞咽困难,神经病变和癫痫,所有患者均表现色盲,这是首次SPG54色觉缺陷的报道。Nicita等<sup>[20]</sup>报道了9例新突变,突变导致DDHD2基因mRNA开放阅读框中提前出现终止密码子,编码出非活性蛋白,造成功能缺失。研究表明DDHD2具有阻止ROS产生和保护细胞免受氧化应激的作用,但具体机制尚不清楚,阻断ROS形成可能改善HSP的症状<sup>[22]</sup>。

## 9 SPG56与CYP2U1

SPG56定位于4q25,编码细胞色素P450中的CYP2U1。该蛋白主要在脑和胸腺表达,功能定位于内质网和线粒体,参与脂肪酸的羟基化和磷脂的降解。CYP2U1突变导致血红素与蛋白质结合障碍、蛋白质结构改变。目前共发现11个CYP2U1突变<sup>[5, 24]</sup>。Minase等<sup>[25]</sup>检测到两个新的杂合错义突变位点:c. 1055C4T(p. Ala352Val)和c. 1616T4G(p. Ile539Arg)。Durand等<sup>[26]</sup>鉴定出3个新的CYP2U1错义突变,即纯合变体c. 1469G > A p. (Cys490Tyr)、错义变体c. 343G > A p. (Gly115Ser)和c. 1151G > T p. (Arg384Ile)。线粒体功能障碍是SPG56的一种致病机制,CYP2U1是最保守的细胞色素P450蛋白之一,参与花生四烯酸及其相关脂肪酸的羟基化过程。CYP2U1的代谢产物可介导信号传递,通过调节线粒体呼吸作用和能量产生的受体,间接影响线粒体功能;基因突变可能导致线粒体膜结构异常,使细胞呼吸失调。近期研究表明CYP2U1对维持皮质脊髓束中神经元功能非常重要<sup>[25]</sup>,CYP2U1突变导致星形胶质细胞产生20-HETE(一种血管收缩剂)受抑制,影响神经元动态平衡<sup>[26]</sup>。

## 10 小结

近年来,人们对HSP-TCC研究逐渐深入,各种药理学机理的研究、细胞及动物的临床前模型越来越多。SPG1、SPG11、SPG15、SPG21、SPG35、

SPG44、PG47、SPG54、SPG56 新基因的检测及研究较为丰富。细胞膜稳定性紊乱、脂质代谢异常、线粒体功能障碍和自噬、溶酶体降解途径失调等,与大部分的 HSP-TCC 致病机制相关,且易受到小分子的调节,是特别有吸引力的研究方向。

### 参 考 文 献

- [1] Chen X, Liu J, Wei QQ, et al. Chinese families with autosomal recessive hereditary spastic paraplegia caused by mutations in SPG11 [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 2.
- [2] Vantaggiato C, Panzeri E, Castelli M, et al. ZFYVE26/SPASTIZIN and SPG11/SPATACSIN mutations in hereditary spastic paraplegia types AR-SPG15 and AR-SPG11 have different effects on autophagy and endocytosis [J]. *Autophagy*, 2019, 15(1): 34-57.
- [3] Blackstone C. Hereditary spastic paraplegia [J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 148: 633-652.
- [4] Patel S, Sethi PK, Anand I, et al. Hereditary spastic paraplegia with a thin corpus callosum due to SPG11 mutation [J]. *Neurol India*, 2016, 64(1): 171-172.
- [5] Boutry M, Morais S, Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(4): 18.
- [6] Isik E, Onay H, Atik T, et al. Clinical and genetic features of L1 syndrome patients: definition of two novel mutations [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 172: 20-23.
- [7] Muñoz A, Cabrera-López JC, Santana-Rodríguez A, et al. [X-linked hereditary spastic paraplegia due to mutation in the L1CAM gene: three cases reports of CRASH syndrome] [J]. *Rev Neurol*, 2016, 62(5): 218-222.
- [8] Denora PS, Smets K, Zolfaneli F, et al. Motor neuron degeneration in spastic paraplegia 11 mimics amyotrophic lateral sclerosis lesions [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 6): 1723-1734.
- [9] Pérez-Brangulí F, Buchsbaum IY, Pozner T, et al. Human SPG11 cerebral organoids reveal cortical neurogenesis impairment [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(6): 961-971.
- [10] Özdemir TR, Gençpınar P, Arıcan P, et al. A case of spastic paraplegia-15 with a novel pathogenic variant in ZFYVE26 gene [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(12): 1198-1202.
- [11] Scarlato M, Citterio A, Barbieri A, et al. Exome sequencing reveals a novel homozygous mutation in ACP33 gene in the first Italian family with SPG21 [J]. *J Neurol*, 2017, 264(9): 2021-2023.
- [12] Mari F, Berti B, Romano A, et al. Clinical and neuroimaging features of autosomal recessive spastic paraplegia 35 (SPG35): case reports, new mutations, and brief literature review [J]. *Neurogenetics*, 2018, 19(2): 123-130.
- [13] Soehn AS, Rattay TW, Beck-Wödl S, et al. Uniparental disomy of chromosome 16 unmasks recessive mutations of FA2H/SPG35 in 4 families [J]. *Neurology*, 2016, 87(2): 186-191.
- [14] Rattay TW, Lindig T, Baets J, et al. FAHN/SPG35: a narrow phenotypic spectrum across disease classifications [J]. *Brain*, 2019, 142(6): 1561-1572.
- [15] Axpe IR, Blanco Martín E, Garcia Ribes A, et al. Sensory-motor neuropathy in a case with SPG35: expanding the phenotype [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 380: 98-100.
- [16] Uhrova Meszarosova A, Safka Brozkova D, Vyhnalek M, et al. Autosomal recessive hereditary spastic paraplegia type SPG35 due to a novel variant in the FA2H gene in a Czech patient [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 59: 337-339.
- [17] Kuipers DJS, Tufekcioglu Z, Bilgiç B, et al. Late-onset phenotype associated with a homozygous GJC2 missense mutation in a Turkish family [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 66: 228-231.
- [18] Ivankovic D, Drew J, Lesept F, et al. Axonal autophagosome maturation defect through failure of ATG9A sorting underpins pathology in AP-4 deficiency syndrome [J]. *Autophagy*, 2020, 16(3): 391-407.
- [19] Ebrahimi-Fakhari D, Cheng C, Dies K, et al. Clinical and genetic characterization of AP4B1-associated SPG47 [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(2): 311-318.
- [20] Nicita F, Stregapede F, Tessa A, et al. Defining the clinical-genetic and neuroradiological features in SPG54: description of eight additional cases and nine novel DDHD2 variants [J]. *J Neurol*, 2019, 266(11): 2657-2664.
- [21] Inloes JM, Kiosses WB, Wang H, et al. Functional contribution of the spastic paraplegia-related triglyceride hydrolase DDHD2 to the formation and content of lipid droplets [J]. *Biochemistry*, 2018, 57(5): 827-838.
- [22] Maruyama T, Baba T, Maemoto Y, et al. Loss of DDHD2, whose mutation causes spastic paraplegia, promotes reactive oxygen species generation and apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8): 797.
- [23] Bogdanova-Mihaylova P, Austin N, Alexander MD, et al. Spastic ataxia associated with colour vision deficiency due to DDHD2 mutations [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(1): e9-e10.
- [24] Zulfiqar S, Tariq M, Ali Z, et al. Whole exome sequencing identifies novel variant underlying hereditary spastic paraplegia in consanguineous Pakistani families [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 67: 19-23.
- [25] Minase G, Miyatake S, Nabatame S, et al. An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination [J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(11): 997-1000.
- [26] Durand CM, Dhers L, Tesson C, et al. CYP2U1 activity is altered by missense mutations in hereditary spastic paraplegia 56 [J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(1): 140-151.