

精准医学应用于罕见神经疾病的现状与前景

刘爽¹, 冯时¹, 徐平¹, 弓孟春¹, 彭斌²

1. 中国医学科学院北京协和医院中心实验室, 北京 100730

2. 中国医学科学院北京协和医院神经科, 北京 100730

摘要 罕见神经疾病往往具有病因不明、疾病进行性发展、表型差异性大等特点,在诊治方面始终面临着巨大挑战。近年来,精准医学在罕见神经疾病中的应用愈加广泛,在探索发病机制、细化诊断分型、改善治疗手段、评估风险与积极预防等方面显现出良好的前景。此外,精准医学可以连接基础和临床,对于创新疾病诊治思路有重要提示作用。尽管罕见病信息资源整合程度有限、组学数据释读仍存在困难,但随着生物信息学和计算技术的飞速发展,精准医学在罕见神经疾病方面的应用前景仍然值得期待。精准医学研究有望促成罕见神经疾病诊疗水平的飞跃。

关键词 罕见病;精准医学;神经疾病

精准医学是一种充分考虑患者在基因、环境、生活方式等多维度的个体差异以期达到更好的预防、诊断及治疗效果的医学模式^[1]。随着生物医学数据采集和分析技术的发展,更广大的人群可以被纳入研究范围,从而实现对人体疾病状态和演进过程的进一步精细描绘和透彻理解。精准医学的飞速发展,对疾病机制探索、诊断分型、个性化治疗、药物研发、预防评估等方面的进步具有重要意义。

罕见病在不同国家、地区的认定标准存在一定差异,一般指在人群中发病率小于6.5/10000的疾病^[2],目前全世界范围内已定义5000~8000种罕见病,其中约80%与遗传缺陷相关^[3]。由于单一疾病样本量小、患者分散等限制,多种罕见病的发病机制不清,治疗手段也较为局限,95%的罕见病目前仍缺乏有效治疗药物。神经系统罕见病种类多样、表型复杂、难诊难治、预后不良、疾病负担重,是现代神经病学发展的重大瓶颈问题,也是精准医学临床实践的重要领域。本文就精准医学应用于神经系统罕见疾病的现状与前景进行介绍。

1 探索罕见神经系统疾病的发病机制

明确疾病发生机制是细化诊断分型、开展精准治疗、进行疾病风险个体化评估及预防的基础,而组学技术的发展为

人们从分子水平上认识疾病发病机制、探索发病原因提供了核心支撑。

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种主要累及大脑皮层、脑干和脊髓运动神经元的罕见神经系统变性疾病,目前发病机制尚未完全清楚,缺乏有效治疗手段^[4]。ALS的进展速度在患者间存在较大的差异,发病年龄、起病部位、从症状出现到确诊的时间间隔、基线ALSFRS-R评分等均可影响预后^[5-6]。近年来,针对家族性和散发性ALS患者进行的遗传连锁研究、候选基因研究和全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)等,发现了20多个ALS相关基因^[7]。这些基因的发现为ALS发病机制研究提供了良好的模型,其在运动神经元细胞中的固有功能对理解ALS的病理生理学基础具有重要意义。*SOD1*是首个被发现的ALS相关基因,目前*SOD1*缺陷小鼠已经成为ALS研究的标准模型^[8]。近年来一系列基于*SOD1*缺陷小鼠的实验发现了多种在ALS病理过程中表达水平发生变化的分子,提示RNA代谢异常、兴奋性毒性、胶质细胞介导毒性、蛋白降解和运输异常、轴突运输异常等可能在ALS的发病机制中扮演重要角色^[9],同时提示ALS是一类在分子机制和病理过程中具有异质性的疾病。不同基因突变相关的ALS往往在表型和

收稿日期:2017-06-20;修回日期:2017-07-31

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC0901500);上海市出生缺陷防治重点实验室开放课题(16DZKF1007);国家卫生计生委2016年信息化与统计项目

作者简介:刘爽,博士研究生,研究方向为临床医学,电子信箱:liu0521shuang@163.com;彭斌(通信作者),主治医师,研究方向为脑血管及神经系统危重疫病,电子信箱:pengbin3@hotmail.com

引用格式:刘爽,冯时,徐平,等.精准医学应用于罕见神经疾病的现状与前景[J].科技导报,2017,35(16):37-42;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2017.16.005

发病机制上存在差异,例如 *C9orf72*、*TARDBP*、*FUS* 基因与 RNA 代谢相关, *UBQLN2*^[9]、*SQSTM1*^[10]、*OPTN*^[11] 和 *VAPB*^[12] 基因异常提示自噬和蛋白降解功能障碍,而具有 *TARDBP*^[13]、*FUS*^[14]、*C9orf72*^[15] 和 *UBQLN2*^[9] 基因突变的患者大多伴有认知功能障碍。理解疾病的发病机制和病理生理基础为进一步开发精准治疗方案提供支撑,例如针对 *SOD1* 突变的反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)疗法在动物实验中显著延长了疾病模型动物存活时间^[16],并在 I 期临床试验显示 ASO 可以通过血脑屏障且机体耐受性良好^[17]。因此,从分子水平入手研究疾病机制对认识疾病本身、实现精准治疗具有重要意义。

额颞叶变性(frontotemporal lobar degeneration, FTL D)是一组以进行性精神行为异常、执行功能障碍和语言损害为主要特征的痴呆症候群;年发病率约为(1.61~4.1)/100000^[18]。FTL D 主要包含 3 种神经病理学类型,即与 Tau 蛋白异常聚集相关的 FTL D-TAU、与 TDP-43 相关的 FTL D-TDP 以及与 FUS 蛋白相关的 FTL D-FUS。各种 FTL D 的临床表现和发病机制存在显著差异,但现行的临床标准并不能在尸检前对病理过程做出可靠的判断^[19]。近年来,一系列研究使 FTL D 的遗传背景逐渐明晰,例如 *MAPT* 突变与 FTL D-TAU 相关,而 *GRN*、*C9orf72*、*VCP* 和 *TARDBP* 与 FTL D-TDP 相关^[19]。类似的研究增进了人们对 FTL D 在分子层面发病机制的理解,对于提高诊断精度十分重要。

总体来说,精准医学强调纳入患者多维度的数据,从基因、环境、生活方式等多个维度进行分析比较,这将为认识发病机制,厘清遗传因素、环境因素对疾病的贡献值以及相互作用提供有力支持。

2 罕见神经系统疾病的精准诊断及分型

2.1 精准分型是精准治疗的基础

许多传统意义上的疾病实际上是一组在分子机制、疾病预后方面具有显著异质性的疾病。除了传统的检验、影像等临床数据,基因组、转录组、代谢组、暴露组等组学数据也是对现有诊疗手段的有效补充,有利于阐释疾病表现及预后中的各种变异^[20],以及针对患者的精准分型制定合理治疗方案。

以线粒体病(mitochondrial disease)为例,这是一组以核基因缺陷、线粒体基因缺陷或线粒体基因与核基因间信号传递障碍引起线粒体呼吸链氧化磷酸化功能障碍为特点的疾病^[21]。致病基因产物可参与能量代谢、内稳态维持、磷脂代谢、tRNA 修饰等多个重要生理过程,导致不同亚型线粒体病在症状或体征上存在巨大差异,病情复杂多变^[22]。线粒体病可累及单个或多个器官、系统,导致癫痫发作、眼外肌麻痹、耳聋、共济失调、糖尿病、心脏传导阻滞、肝肾功能损害等多种临床表现^[23]。二代测序技术的进步和分子遗传学的发展为线粒体病的精准诊断提供了基础^[24]。不同亚型线粒体病在治疗上也存在一定差异,因此在理解病理机制、明确诊断的基础上对病人进行个体化精准治疗是理想模式^[23]。

2.2 精准分型有助于开展临床研究

疾病的精准分型对临床研究的顺利开展亦有重要意义。过去 50 年间,研究人员开展了近 50 项针对各种 ALS 发病机制假说的随机对照实验(randomized clinical trial, RCT),但大多以阴性结果告终^[25]。同时,帕金森病(Parkinson disease, PD)尽管在遗传背景、病理机制、药物研发领域均取得重要突破,但在临床治疗方面仍然进展缓慢,主要停留在症状管理的阶段^[26]。目前的临床指南一般基于大规模 RCT 的结果,临床试验通常有严格的纳入标准和排除标准,纳入研究的患者未必能代表整个群体,而且基于循证医学临床研究的治疗方案难以针对患者个体差异实现个性化治疗。许多在细胞和动物模型中显示出良好前景的药物在临床试验中表现不佳,可能与 PD 患者入组时黑质多巴胺神经元丢失过多相关,即大量处于病程晚期的患者可能掩盖了一些针对早期症状改善的药物疗效^[27]。精准医学强调关注患者在病理进程、临床表现和治疗反应上的个体差异,对病人的精准分型有助于提高临床试验效率,这对实现精准治疗、改善疾病预后十分关键。

2.3 寻找生物标志物是精准诊断的重要任务

寻找有效的生物标志物也是精准诊断的重要任务之一。生物标志物可以提示疾病进展的程度,对临床干预方式及治疗时间的选择十分关键。例如,某几个血液中的 microRNA 在家族性 ALS 患者及突变基因携带者与健康对照之间存在差异表达^[28],脑脊液突触核蛋白与尿酸水平在帕金森病亚型分类上也有一定提示意义^[29-30]。各种测序技术的发展引领临床医学进入组学时代,基因组、转录组、蛋白组、代谢组、表型组和暴露组等多维度的数据大大丰富了临床数据的内容,为识别高敏感、高特异性的生物标志物提供有利条件,这对于早期诊治、改善预后十分关键^[20]。然而,生物标志物与临床表型之间复杂的关系对多组学融合分析技术提出了挑战,已发现的生物标志物也需要在更大样本研究中加以验证。

3 罕见神经疾病的精准治疗

3.1 基于分子通路异常治疗疾病

许多罕见神经疾病由于发病机制未明、病理变化复杂、患者异质性大等原因,目前仍缺乏可有效逆转或阻止疾病进展的治疗方案。多组学信息对患者的病理变化和病程进展有重要提示作用,有助于精准地进行症状修饰和神经保护。

脊髓小脑共济失调(spinocerebellar ataxias, SCA)是一组累及小脑及相关通路的罕见神经系统变性病,目前已发现超过 30 种致病因素,却罕有对症治疗或疾病修饰治疗方案^[31]。尽管 SCA 的遗传背景尚未完全明确,针对各型 SCA 中神经元病变共同通路的治疗方法却显示出良好的应用前景。例如,激活 Hsp 家族成员可能会下调毒性蛋白寡聚体^[32],降低 RNA 聚集和转录调节紊乱可能对延缓疾病进展具有积极意义^[31]。此外,抑制浦肯野神经元兴奋性、降低胞外钙离子释放的化合物已经在多种 SCA 模型中证实有效^[33-34]。深入认识疾病的

分子机制、寻找紊乱的细胞通路,并采取精确的干预方式,有助于提高治疗效率、真正实现精准医疗。

3.2 分子机制指导药物研发

精准医学对疾病分子机制的探索对靶向药物研发具有重要指导意义。药物靶点发现通常需要通过大量前期基础研究^[35],研发周期长、投入大,因此发现高效的靶点对提高药物的研发效率具有重要意义。例如,ALS目前的临床用药十分局限,长期以来利鲁唑(Riluzole)是美国食品药品监督管理局(FDA)唯一批准的药物。利鲁唑的作用靶点至今仍未完全明确,该药仅能延长患者中位生存期数月,不能从根本上治愈ALS^[36],因此研发新的ALS药物迫在眉睫。近年来,一系列基于发病机制假说研发的ALS药物在临床试验中取得了令人瞩目的进展。其中自由基清除剂依达拉奉(Edaravone)已于2017年5月获美国FDA批准^[37],而口服酪氨酸激酶抑制剂马替尼(Masitinib)也已经被美国FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency)授予治疗ALS的孤儿药地位^[38],有望对ALS治疗方案进行补充。

3.3 组学信息指导精准用药

全方位采集患者的组学信息是科学开展个性化治疗的基础:明确个体间药物反应差异相关重要基因变异有利于制定安全有效的给药策略^[39]。药物基因组学(pharmacogenomics, PGx)是这一精准医学理念的实践,通过应用基因标记来预测药物反应,以便为患者选择合适的药物及剂量、识别危险因素、减少不良反应^[40],近年来在2型糖尿病^[41]、高血压^[42]、多发性硬化^[43]等疾病中取得了令人瞩目的进展。

帕金森病是一种以静止震颤、肌张力增高、运动迟缓、步态异常等为主要特征的神经变性病,好发于中老年人群^[44]。45岁以前发病者为早发型帕金森病(early-onset Parkinson's disease, EOPD)^[45],国外(芬兰)流行病学资料显示EOPD的平均年发病率约为3.3/100000^[46]。EOPD的药物基因组学实践是组学信息指导精准用药的典型例子。尽管以左旋多巴(L-dopa)为代表的一系列针对黑质纹状体多巴胺能神经元的抗帕金森病药物陆续问世,目前EOPD的治疗仍主要停留在用多巴胺能药物控制症状的阶段^[47]。不同患者对各种抗帕金森病药物的反应有所不同,内在(遗传背景、性别)和外在因素(药物相互作用)均有可能影响药物疗效。近年来,一系列药物基因组学研究解释了多种抗帕金森病药物的作用机制、相关基因及表观遗传学修饰情况,对临床用药具有重要指导作用。例如,研究人员从雷沙吉兰(Rasagiline)临床试验中采集了692份DNA样品,并对其中30个参与雷沙吉兰药物代谢或与EOPD相关的基因进行检测,发现2型多巴胺受体(Dopamine D2 receptor, DRD2)基因的2种单核苷酸多态性与雷沙吉兰治疗效果好相关^[47]。多维度组学信息有助于厘清各种抗帕金森病药物的药理作用、转运、代谢相关基因及其他影响因素,有助于实现对药效、合理剂量、药物相互作用及不良反应的精准预测。

3.4 基因治疗

基因治疗在罕见神经系统疾病治疗中具有广阔的发展前景。对疾病分子机制、基因组学的深入认识和基因编辑、载体递送技术的发展,为基因治疗向临床应用的转化提供了新思路。

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是一组以脊髓前角运动神经元和脑干运动神经核团变性导致肌肉萎缩为特征的疾病,在新生儿中发病率约为1/11000^[48]。20世纪90年代以前,人们对SMA的发病机制不甚了解,治疗手段非常有限;自1995年阐明SMA的遗传和分子基础以来,一系列针对SMN基因及表达产物的治疗方案陆续问世^[49]。SMN1和SMN2基因均编码神经元存活蛋白(survival motor neuron 1, SMN),其中SMN1 mRNA表达全长SMN,而SMN2基因由于选择性剪接,只有10%~15%的mRNA可以表达全长SMN蛋白^[49]。95%的SMA患者存在SMN1基因突变^[50],而SMN2基因不足以产生足够数量的活性SMN蛋白,因此患者的运动神经元变性,导致肌肉无力以至骨骼变形。目前SMA的治疗思路主要是利用小分子药物、RNA、病毒载体等增加SMN蛋白表达。例如,用反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)封闭SMN2基因中的内含子剪接沉默子N1(intronic splicing silencer N1, ISS-N1),可以改变SMN2基因的剪接方式,得到更多全长SMN mRNA,这一方法已在动物实验中显示出良好的效果^[51]。基于ISS-N1开发的药物Spinraza已于2016年12月获美国FDA批准用于治疗SMA^[52],成为第一个获批用于治疗SMA的药物,这对其他反义寡核苷酸类药物的研发很有借鉴意义。

杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是一种X连锁遗传病,其编码抗肌萎缩蛋白(dystrophin)的DMD基因突变导致骨骼肌、心肌退变^[53]。DMD在男性新生儿中占1/3802~1/6291,女性新生儿极少发病^[54]。DMD基因含有79个外显子,其突变方式可引起患者体内抗肌萎缩蛋白缺失或不足,使患者表现出近端肌肉无力、腓肠肌肥大、步态蹒跚等症状^[53]。DMD病因明确,但突变类型复杂多样,除常见的大段缺失和重复外,亦存在点突变、小缺失、插入突变等突变方式,因此在对DMD进行精准诊断的基础上选择合理的治疗方案十分重要^[55]。近年来,DMD的基因治疗方面进展迅速,无义突变忽略(nonsense suppression)、外显子跳读(exon skipping)等策略均显示出良好前景^[53]。人们也在积极探索基因编辑技术(如CRISPR/Cas9)用于治疗DMD的可能:研究人员利用单个或多个向导RNA(small guide RNA, sgRNA)靶向突变热点(45~55外显子),在体外和小鼠实验中成功恢复抗肌萎缩蛋白的表达,这有望在未来成为DMD治疗的重要补充^[56]。

此外,针对帕金森病^[57]、亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)^[58]、脊髓小脑共济失调^[51]的基因治疗也展现出良好的前景。不同于传统的神经保护和疾病修饰疗法,基因治疗

具有阻止甚至逆转疾病的潜力,随着罕见神经系统疾病遗传背景的逐渐明确,基因治疗可能在未来发挥更重要的作用。

4 疾病风险的个体化评估及预防

针对具有疾病风险的个体进行风险评估及精准预防是精准医学在神经系统罕见疾病诊治中的重要应用,这对改善疾病预后具有关键意义。

以早发型帕金森病为例,研究显示帕金森病是遗传因素和环境因素共同作用的结果,目前发现与EOPD相关的基因有 *SNCA*、*PRKN*、*PINK1*、*DJI*、*LRRK2* 和 *GBA*^[59]。遗传检测有助于患者早期诊断治疗,以及对未发病的致病基因携带者进行症状前干预,这对延缓疾病进展具有重要意义。

ALS在出现临床表现前大多没有明显的前驱症状,但有研究发现部分患者可能会在临床症状出现前表现出上运动神经元受损^[60]、大脑皮层兴奋性增加^[61]、循环 microRNA 表达水平变化^[28]等。这些变化为早期诊断提供了重要参考,早检测、早干预有助于患者保留更多具有功能的运动神经元,从而延缓疾病进展、改善疾病预后。

尽管约 80% 的罕见病与遗传缺陷相关^[3],环境因素在疾病发生发展中的作用仍不容忽视^[62],遗传因素和环境因素的相互作用也是精准医学研究的重要任务。环境及生活方式的信息(包括活动量水平、营养信息、暴露信息及睡眠状态等)的有效连续整合不仅对个体健康决策制定十分关键,而且有助于流行病学研究识别出对疾病发生发展有显著影响的环境因素,从而为疾病风险的精准评估和个体的精准预防提供支持。

5 创新疾病治疗思路

5.1 精准医学连接基础与临床

测序技术、生物信息学技术和计算技术的突破带领人类进入“大数据时代”,然而分散的数据难以被有效利用,多学科、多维度的数据需要经过有效整合才能真正转化为临床应用。精准医学模式的成功开展有赖于在基础和临床之间建立成功连接:一方面基础研究成果需要在临床应用中检验有效性,另一方面利用临床决策支持系统为个体的健康决策提供及时、可靠的支持。标准用语系统通过构建规范术语、明确标准用法、构建逻辑层次等实现标准化、分层级、有逻辑的概念描述,如医学系统命名法-临床术语(systematized nomenclature of medicine-clinical term, SNOMED CT)、人类表型标准用语(human phenotype ontology, HPO)等标准用语系统在规范描述不同类别的临床数据方面发挥了重要作用,为医疗数据的有效融合提供基础^[63]。基于电子病历提取表型信息、持续抽取分析数据从而建立一个包含疾病亚型、疾病风险、诊断、预后等信息的知识库,将大大便利知识在基础与临床间的双向传递,为基础研究和临床诊疗提供有益启示。

5.2 微生物组学为诊疗方法提供新思路

近年来,微生物组学研究迅速发展,肠道菌群对机体广

泛而深刻的影响逐渐为人所知,并且为多种疾病(包括罕见神经系统疾病)的精准诊断和治疗提供了新思路。例如,在帕金森病发展过程中,肠脑轴和副交感神经是最早、最频繁地被 α -突触核蛋白影响的结构,而帕金森病患者往往在运动症状发作前数年即出现胃肠道功能障碍^[64]。2015年,对72名帕金森病患者和72名对照受试者的粪便微生物进行测序比较,发现帕金森病患者粪便中的普罗韦氏菌科(Prevotellaceae)的丰度降低了77.6%^[64]。其他研究提示 *Blautia* 菌属、粪球菌属(*Coprococcus*)和罗斯伯里菌属(*Roseburia*)在帕金森病患者粪便中的丰度亦有显著降低^[65]。此外,有RCT表明进行抗幽门螺旋杆菌药物治疗的帕金森病患者运动症状改善程度高于未服药的患者,尽管具体机制尚未明确^[66]。这些研究提示肠道菌群可能在帕金森病的发生发展过程中扮演重要角色,微生物组学研究可能为这一复杂疾病的诊疗提供新思路。

6 结论与展望

精准医学有助于人们更好地理解疾病的发病机制、遗传背景和临床特点,从而实现在诊疗方式方面的精确化、个性化。精准医学在罕见神经疾病方面具有重要的应用前景,但仍面临诸多挑战。测序技术的速度和精度迅速提高,但组学数据的临床意义释读仍然较为困难。其次,精准医学模式的实现有赖于多学科协调,目前罕见病资源仍缺乏有机整合,实现多中心合作、信息互联互通仍有一定难度。此外,精准医学要求对多维度健康医疗大数据进行融合分析,对医学信息学也提出了新的挑战和任务。

尽管如此,精准医学在罕见神经疾病方面的应用前景仍然值得期待。随着测序技术、生物信息学技术和计算技术的飞速发展,多维度健康医疗数据的融合分析将有助于加深人们对罕见神经疾病发病机制和病理变化的认识。分子诊断技术、基因编辑技术的飞速发展有望在疾病诊断和治疗方面取得关键突破。连接基础研究与临床应用,将为评估个体、实现早诊早治提供基础,对改善患者预后具有重要意义。精准医学研究有望促成罕见神经疾病诊疗水平的飞跃。

参考文献(References)

- [1] Collins F S, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(9): 793-795.
- [2] De Vruet R, Be D H J. Priority medicines for Europe and the world: A public health approach to innovation[R]. WHO, 2013.
- [3] Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: Questions and misconceptions[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010, 9(12): 921-929.
- [4] Taylor J P, Brown R H, Jr, Cleveland D W. Decoding ALS: From genes to mechanism[J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 197-206.
- [5] Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study[J]. *Journal of the Neurological Science*, 2008, 268(1-2): 28-32.
- [6] Creemers H, Grupstra H, Nollet F, et al. Prognostic factors for the course of functional status of patients with ALS: A systematic review[J]. *Journal of Neurology*, 2015, 262(6): 1407-1423.

- [7] Al-Chalabi A, Van Den Berg L H, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: Implications for clinical management[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2017, 13(2): 96–104.
- [8] Kaur S J, Mckeown S R, Rashid S. Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Gene*, 2016, 577(2): 109–118.
- [9] Deng H X, Chen W, Hong S T, et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia[J]. *Nature*, 2011, 477(7363): 211–215.
- [10] Fecto F, Yan J, Vemula S P, et al. SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Archives of Neurology*, 2011, 68(11): 1440–1446.
- [11] Wong Y C, Holzbaur E L. Optineurin is an autophagy receptor for damaged mitochondria in parkin-mediated mitophagy that is disrupted by an ALS-linked mutation[J]. *Proceedings of National Academy of Sciences of the U S A*, 2014, 111(42): E4439–E4448.
- [12] Chen H J, Anagnostou G, Chai A, et al. Characterization of the properties of a novel mutation in VAPB in familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(51): 40266–40281.
- [13] Kabashi E, Valdmanis P N, Dion P, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nature Genetics*, 2008, 40(5): 572–574.
- [14] Kwiatkowski T J, Jr., Bosco D A, Leclerc A L, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Science*, 2009, 323(5918): 1205–1208.
- [15] Renton A E, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD[J]. *Neuron*, 2011, 72(2): 257–268.
- [16] Smith R A, Miller T M, Yamanaka K, et al. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116(8): 2290–2296.
- [17] Miller T M, Pestronk A, David W, et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: A phase I, randomised, first-in-man study[J]. *Lancet Neurology*, 2013, 12(5): 435–442.
- [18] Olney N T, Spina S, Miller B L. Frontotemporal Dementia[J]. *Neurologic Clinics*, 2017, 35(2): 339–374.
- [19] Irwin D J, Cairns N J, Grossman M, et al. Frontotemporal lobar degeneration: defining phenotypic diversity through personalized medicine [J]. *Acta Neuropathologica*, 2015, 129(4): 469–491.
- [20] Gligorijevic V, Malod-Dognin N, Przulj N. Integrative methods for analyzing big data in precision medicine[J]. *Proteomics*, 2016, 16(5): 741–758.
- [21] Area-Gomez E, Schon E A. Mitochondrial genetics and disease[J]. *Journal of Child Neurology*, 2014, 29(9): 1208–1215.
- [22] Lightowler R N, Taylor R W, Turnbull D M. Mutations causing mitochondrial disease: What is new and what challenges remain?[J]. *Science*, 2015, 349(6255): 1494–1499.
- [23] 袁云. 重视线粒体病的诊断和治疗[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(12): 1043–1044.
Yuan Yun. Pay attention to the diagnosis and treatment of mitochondrial diseases[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2015, 48(12): 1043–1044.
- [24] Ma Y, Fang F, Yang Y, et al. The study of mitochondrial A3243G mutation in different samples[J]. *Mitochondrion*, 2009, 9(2): 139–143.
- [25] Mitsumoto H, Brooks B R, Silani V. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: Why so many negative trials and how can trials be improved?[J]. *Lancet Neurology*, 2014, 13(11): 1127–1238.
- [26] 陈生弟, 周海燕. 浅谈帕金森病的精准医疗 [J]. *中华神经科杂志* *Chinese Journal of Neurology*, 2017, 50(1): 3–5.
Chen Shengdi, Zhou Haiyan. Precise medical on Parkinson disease[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2017, 50(1): 3–5.
- [27] Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology[J]. *Cell and Tissue Research*, 2004, 318(1): 121–134.
- [28] Cloutier F, Marrero A, O'connell C, et al. MicroRNAs as potential circulating biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2015, 56(1): 102–112.
- [29] Malek N, Swallow D, Grosset K A, et al. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease: A systematic review[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2014, 130(2): 59–72.
- [30] Lolekha P, Wongwan P, Kulkantrakorn K. Association between serum uric acid and motor subtypes of Parkinson's disease[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2015, 22(8): 1264–1267.
- [31] Bushart D D, Murphy G G, Shakkottai V G. Precision medicine in spinocerebellar ataxias: treatment based on common mechanisms of disease[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2016, 4(2): 25.
- [32] Ogawa K, Seki T, Onji T, et al. Mutant gammaPKC that causes spinocerebellar ataxia type 14 upregulates Hsp70, which protects cells from the mutant's cytotoxicity[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013, 440(1): 25–30.
- [33] Shakkottai V G, Do Carmo Costa M, Dell'orco J M, et al. Early changes in cerebellar physiology accompany motor dysfunction in the polyglutamine disease spinocerebellar ataxia type 3[J]. *Journal of Neuroscience*, 2011, 31(36): 13002–13014.
- [34] Gao Z, Todorov B, Barrett C F, et al. Cerebellar ataxia by enhanced Ca(V)2.1 currents is alleviated by Ca²⁺-dependent K⁺-channel activators in Cacna1a(S218L) mutant mice[J]. *Journal of Neuroscience*, 2012, 32(44): 15533–15546.
- [35] Zhang F, Li M, Wang J, et al. Finding new tricks for old drugs: Tumoricidal activity of non-traditional antitumor drugs[J]. *AAPS PharmSci-Tech*, 2016, 17(3): 539–552.
- [36] Miller R G, Mitchell J D, Moore D H. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND)[J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(3): Cd001447.
- [37] FDA. FDA approves drug to treat ALS[EB/OL]. [2017-05-31]. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm557102.htm>.
- [38] Van Den Elzen M, Go M F, Knulst A C, et al. Efficacy of treatment of non-hereditary angioedema[J]. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 2016, doi: 10.1007/s12016-016-8585-0.
- [39] Chambliss A B, Chan D W. Precision medicine: from pharmacogenomics to pharmacoproteomics[J]. *Clinical Proteomics*, 2016, 13(1): 25.
- [40] Payami H, Factor S A. Promise of pharmacogenomics for drug discovery, treatment and prevention of Parkinson's disease. A perspective[J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(1): 111–116.
- [41] Kho A N, Hayes M G, Rasmussen-Torvik L, et al. Use of diverse electronic medical record systems to identify genetic risk for type 2 diabetes within a genome-wide association study[J]. *Journal American Medical Informatics Associations*, 2012, 19(2): 212–218.
- [42] Cooper-Dehoff R M, Johnson J A. Hypertension pharmacogenomics: In search of personalized treatment approaches[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2016, 12(2): 110–122.
- [43] Davis M F, Haines J L. The intelligent use and clinical benefits of electronic medical records in multiple sclerosis[J]. *Expert Reviews of Clinical Immunology*, 2015, 11(2): 205–211.
- [44] Kalia L V, Lang A E. Parkinson's disease[J]. *The Lancet*, 386(9996): 896–912.
- [45] Bertucci Filho D, Teive H A, Werneck L C. Early-onset Parkinson's disease and depression[J]. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 2007, 65(1): 5–10.
- [46] Ylikotila P, Tiirikka T, Moilanen J S, et al. Epidemiology of early-onset Parkinson's disease in Finland[J]. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2015, 21(8): 938–942.

- [47] Masellis M, Collinson S, Freeman N, et al. Dopamine D2 receptor gene variants and response to rasagiline in early Parkinson's disease: A pharmacogenetic study[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 7): 2050-2062.
- [48] Sugarman E A, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of >72400 specimens[J]. *European Journal of Human Genetics*, 2012, 20(1): 27-32.
- [49] Kolb S J, Kissel J T. Spinal Muscular Atrophy[J]. *Neurologic Clinics*, 2015, 33(4): 831-846.
- [50] Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene[J]. *Cell*, 1995, 80(1): 155-165.
- [51] Hua Y, Vickers T A, Okunola H L, et al. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2008, 82(4): 834-848.
- [52] Ottesen E W. ISS-N1 makes the First FDA-approved Drug for Spinal Muscular Atrophy[J]. *Translational Neuroscience*, 2017, 8: 1-6.
- [53] Flanigan K M. Duchenne and Becker muscular dystrophies[J]. *Neurologic Clinics*, 2014, 32(3): 671-688.
- [54] Mendell J R, Shilling C, Leslie N D, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Annals of Neurology*, 2012, 71(3): 304-313.
- [55] Aartsma-Rus A, Ginjaar I B, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Journals of Medical Genetics*, 2016, 53(3): 145-151.
- [56] Ousterout D G, Kabadi A M, Thakore P I, et al. Multiplex CRISPR/Cas9-based genome editing for correction of dystrophin mutations that cause Duchenne muscular dystrophy[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6244.
- [57] Domanskyi A, Saarma M, Airavaara M. Prospects of Neurotrophic Factors for Parkinson's Disease: Comparison of Protein and Gene Therapy[J]. *Human Gene Therapy*, 2015, 26(8): 5505-9.
- [58] Ramaswamy S, Kordower J H. Gene therapy for Huntington's disease[J]. *Neurobiology of Disease*, 2012, 48(2): 2432-54.
- [59] Alcalay R N, Caccappolo E, Mejia-Santana H, et al. Frequency of known mutations in early onset PD; implication for genetic counseling: the CORE-PD study[J]. *Archives of Neurology*, 2010, 67(9): 1116-1122.
- [60] Carew J D, Nair G, Andersen P M, et al. Presymptomatic spinal cord neurometabolic findings in SOD1-positive people at risk for familial ALS[J]. *Neurology*, 2011, 77(14): 1370-1375.
- [61] Vucic S, Nicholson G A, Kiernan M C. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 6): 1540-1550.
- [62] Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, et al. Genetic basis of myasthenia gravis - a comprehensive review[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2014, 52: 146-153.
- [63] Mayer G, Jones A R, Binz P A, et al. Controlled vocabularies and ontologies in proteomics: overview, principles and practice[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, 1844(1 Pt A): 98-107.
- [64] Scheperjans F, Aho V, Pereira P A, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(3): 350-358.
- [65] Keshavarzian A, Green S J, Engen P A, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(10): 1351-1360.
- [66] Dobbs S M, Dobbs R J, Weller C, et al. Peripheral aetiopathogenic drivers and mediators of Parkinson's disease and co-morbidities: role of gastrointestinal microbiota[J]. *Journal of Neurovirology*, 2016, 22(1): 22-32.

Precision medicine in dealing with rare neurologic diseases: Current status and future prospects

LIU Shuang¹, FENG Shi¹, XU Ping¹, GONG Mengchun¹, PENG Bin²

1. Central Laboratories, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
2. Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract For rare neurologic diseases, a clear etiology is often not available, and one sees a progressive course of the diseases with a diversity in phenotypes, which poses great challenges for the diagnosis and the treatment. Recent years have witnessed a growing role of the precision medicine in dealing with rare neurologic diseases. The precision medicine has shown a great promise in exploring the pathogenesis, refining the diagnosis, improving the treatment and assessing the onset risk. In addition, the precision medicine can serve as the link between the basic medicine and the clinical practice, which provides an innovative model of the disease diagnosis and treatment. Despite difficulties in the resource integration and the omics data integration, the rapid progress of the bioinformatics and the information technology makes more promising the prospect of the precision medicine in dealing with rare neurologic diseases. The precision medical research is expected to have a leap forward in the diagnosis and treatment of neurologic diseases.

Keywords rare disease; precision medicine; neurologic disease

(责任编辑 刘志远)