

IRF2BPL 基因突变相关临床表型和分子生物学机制

章 鸯 戴美珍 何丹丹 陈雪娇

摘要 IRF2BPL 基因是一种无内含子基因,又称为 C14orf4、EAP1 或 NEDAMSS 基因,该基因编码的蛋白质被命名为干扰素调节因子-2 结合蛋白样蛋白(interferon regulatory factor 2-binding protein-like protein, IRF2BPL)。IRF2BPL 基因遗传学变异的临床表型主要表现为进展性神经发育退化性变、语言发育障碍以及运动性疾病等。本综述阐述了 IRF2BPL 基因及蛋白质的结构和分子生物学机制、IRF2BPL 基因突变的临床表型、影像学特征以及遗传学特征,为临床遗传咨询提供理论基础。

关键词 IRF2BPL 基因 进展性神经发育退化性变 大脑萎缩

中图分类号 R394

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.10.005

IRF2BPL 基因是一种无内含子基因,又称为 C14orf4、EAP1 或 NEDAMSS 基因,该基因编码的蛋白质被命名为干扰素调节因子-2 结合蛋白样蛋白。IRF2BPL 基因遗传学变异相关疾病是一种进展性神经退化性变疾病,是一种少见而且至今没有有效治疗手段的疾病,属于常染色体显性遗传病。主要表现为认知障碍、语言障碍以及运动疾病如小脑共济失调等。近年来由于诊断技术的发展,通过全外显子测序技术对于 IRF2BPL 基因遗传学变异的研究取得了一些进展。本文从 IRF2BPL 基因及蛋白质的结构和分子生物学机制、IRF2BPL 基因突变的临床表型、影像学特征、遗传学特征方面进行综述,为临床遗传咨询提供理论基础。

一、IRF2BPL 基因及其蛋白质的结构特点

IRF2BPL 基因是一种无内含子基因,序列保守,又称为 C14orf4、EAP1 或 NEDAMSS 基因,该基因编码的蛋白质被命名为干扰素调节因子-2 结合蛋白样蛋白。2000 年, Rampazzo 等^[1]在染色体 14q24.3 区域检测到一个总长 4859bp,开放阅读框总长度为 2388bp,可编码含有 796 个氨基酸的蛋白质的基因,将其命名为 C14orf4。该基因启动子区域包含 CREB 和 AP-2 的结合位点,5'侧翼区没有 TATA 盒和 CAAT 盒但是含有 Sp1 的结合位点,该基因编码的蛋白质的 N 端有一个多谷氨酰胺和多丙氨酸束,C 端含有一个 C₃HC₄ RING 指结构域,此外该蛋白质还包含 3 个 PEST 序列。根据 C14orf4 基因及其所包含的结

构,Rampazzo 等推测 C14orf4 编码的蛋白可能是一种核蛋白,这种蛋白的功能可能包括以下 3 点:①容易被降解或者磷酸化,可能对信号通路起到快速的调节作用;②通过结合蛋白和介导核蛋白之间的相互作用,可能与转录调节有关;③由于含有 RING 指结构域,可能是一种转录抑制因子,并且与泛素化有关。

二、IRF2BPL 基因在生长发育过程中的分子生物学机制

IRF2BPL 基因主要表达于心脏,其次是骨骼肌和胰腺,最后是大脑、肾脏、肝脏以及睾丸等。以前的研究表明 IRF2BPL 基因参与生长、发育等多种生理过程。2000 年, Li 等^[2]在酵母双杂交系统中证实了 ETS1 与 EAP1/Daxx 相互作用,并且研究发现 ETS1 与 EAP1/Daxx 共定位于哺乳动物的细胞核,ETS1 N 端 139 位氨基酸和 EAP1/Daxx C 端 173 位氨基酸是两者相互作用的结构域,它们的相互作用对 MMP1 和 Bcl-2 基因的转录有抑制作用。2007 年, Heger 等^[3]研究表明在动情期灵长类猴子和小鼠下丘脑中 EAP1 表达量增加,并且它的表达可以促进 GNRH 基因的表达和抑制前脑啡肽原的产生。该研究还通过 EAP1 siRNAs 抑制小鼠下丘脑 EAP1 的表达后,发现小鼠的动情期延迟、动情周期紊乱以及卵巢发育异常。这些结果进一步证明 EAP1 基因是一种转录调节因子,可能通过调节神经内分泌控制女性的生殖功能。为了证明 EAP1 基因是否是神经内分泌控制哺乳动物动情期的关键点, Mueller 等^[4]对 TTF-1 基因、YY1 基因、CUX1 基因、EAP1 基因之间的相互作用进行了研究,发现 EAP1 基因的表达受到反式激活因子(TTF-1)和两个阻遏因子(YY1 和 CUX1)的双重转录调控,

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY349)

作者单位:317000 浙江省台州医院

通讯作者:陈雪娇,主任技师,电子信箱:chenxj@enzemed.com

这两个阻遏因子被认为是青春期控制基因网络的上游调节因子。另外, EAP1 本身通过一个负反馈回路机制来控制自己的表达。但是, EAP1 表达量的增加并不受卵巢相关激素的调节^[5]。2012年, Gregory等^[6]开展的一项研究证明, EAP1 基因在下丘脑特定区域的表达对于高等灵长类月经周期的维持是必需的, 并推断 EAP1 可能通过抑制生殖功能神经内分泌相关的抑制基因的表达机制而控制生殖周期。随后, Alejandro等^[7]研究报道 EAP1 5'侧翼区单核苷酸多态性变异会导致灵长类动物绝经或月经稀少, 以此类推 EAP1 的多态性变异可能增加人类功能失调性下丘脑性闭经的发病风险。2019年, Mancini等^[8]在两个青春期发育延迟家系中发现 EAP1 基因发生突变, 这两个突变都位于高度保守序列, 并且证明该基因突变后产生的蛋白激活 GnRH 启动子的活性要低于野生型以及在灵长类动物动情期结合 GnRH 启动子的 EAP1 增加。

近年来, 世界上性早熟的发生率不断增加, 其仅次于肥胖患者。促性腺素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 释放异常导致下丘脑-垂体性腺轴紊乱是引起中枢性早熟的可能原因, 但是该神经生物学机制依然知之甚少。自2003年开始, Kisspeptin/GPR54 信号通路相关的研究表明该通路在青春期发育过程中起到了关键作用^[9,10]。KISS1 基因编码的亲肽素可以结合 GPR54 受体刺激 GnRH 的释放, 并且, KISS1 基因对 GnRH 释放和表达的调节位于 EAP1 和 CUX1 基因的下游^[11,12]。2016年, Jing等^[13]的研究进一步证实 KISS1 的表达可以刺激 GnRH 的产生, EAP1 基因的表达在动情早期有明显的增加, 这与 KISS 基因表达在该时期增加的结果一致。与之相反, Chenxi等^[14]研究发现, EAP1 表达的抑制可以导致青春期延迟、卵巢功能不全以及下丘脑 GnRH 分泌减少, 但是 KISS1 基因的转录与表达量并没有随着 EAP1 表达的抑制而改变。因此, EAP1 基因是否通过 Kisspeptin/GPR54 信号通路控制女性的青春期发育和维持生殖内分泌系统的稳态有待进一步的研究。

2018年, Marcogliese等^[15]对果蝇中 IRF2BPL 同源基因 pits 的功能进行了研究, 发现无论是发育过程中的果蝇还是成年的果蝇其神经系统中都富含 pits 蛋白, 并且发现通过 RNAi 敲除 pits 基因的果蝇其症状与 IRF2BPL 基因发生截短突变的患者相似: ①截短突变的患者表现为癫痫, pits 基因敲除的果蝇表现

为癫痫样麻痹; ②截短突变的患者表现为进行性运动障碍, pits 基因敲除的果蝇其神经元的 pits 蛋白表达减少表现为爬行能力减退; ③截短突变的患者表现为脑萎缩, pits 基因敲除的果蝇由于感受器 pits 蛋白表达下降而表现为神经元完整性受损; ④截短突变的患者表现为小脑萎缩, pits 基因敲除的果蝇触角和运动中枢的 pits 蛋白表达下降从而使果蝇出现听力、平衡能力以及运动协调出现问题。以上现象足以证明 IRF2BPL 蛋白和 pits 蛋白在神经系统的发育和维持中起着至关重要的作用。

同年, Higashimori等^[16]对 IRF2BPL 在胃癌中的作用进行了一系列的研究, 得出以下结果: ①抑癌基因 FOXF2 基因表达上调的情况下, IRF2BPL 基因的 mRNA 水平上调, 并增加了 β -连环蛋白质泛素化; ②通过免疫沉淀检测发现 IRF2BPL 直接作用于 β -连环蛋白, 对 IRF2BPL 基因进行 siRNAs 干扰实验以后, 发现 FOXF2 基因对 β -连环蛋白的下调和抑制作用依赖 IRF2BPL 的存在; ③通过 ChIP-PCR 检测 FOXF2 可能与 IRF2BPL 4 个启动子区 (#3、#4、#6、#7) 中的“AAACA”DNA 结合序列结合; ④IRF2BPL 还抑制了 LEF1 基因启动子荧光素酶的活性和 c-myc 基因 mRNA 的表达; ⑤胃癌组织中 IRF2BPL 基因 mRNA 的表达水平明显要低于正常组织, 并且 FOXF2 基因的表达与 IRF2BPL 基因的表达呈正相关。总结以上的结果, 研究者得出 FOXF2 是通过直接结合 IRF2BPL 基因的启动子上调 IRF2BPL 基因的表达, 然后 IRF2BPL 再作用于 β -连环蛋白导致其泛素化并降解, 从而抑制 Wnt 信号通路发挥抑癌作用。

三、IRF2BPL 基因突变的临床表型、影像学特征及遗传学特征

IRF2BPL 基因遗传学变异的临床表型在发育早期往往没有很明显的发育异常, 或者可能只出现轻微的运动发育迟缓或语言发育迟缓, 但随着患者年龄的增加症状会加重, 如出现运动性疾病、发音困难、癫痫、认知障碍或智力障碍等。运动性疾病主要包括肌张力低下、舞蹈手足徐动症、小脑共济失调、动眼异常、双下肢瘫痪、容易跌倒等^[15]。Tran等^[17]研究了 11 例存在 IRF2BPL 基因截短变异的患者, 发现除了以上的一些相关症状外, 其中 7 例存在癫痫, 年龄跨度较大(6个月~26岁), 大部分属于难治性癫痫, 其中有小部分对抗癫痫治疗有效, 癫痫的类型包含了婴儿痉挛、肌阵挛以及强直-阵挛性癫痫。此外, IRF2BPL 基因遗传学变异的患者还可能存在视力不

佳、下肢张力增加以及腱反射增强,其中视力不佳表现圆锥角膜^[18,19]。
现为眼球震颤、外斜视、近视、散光、屈光不正亦或是

表 1 25 例 IRF2BPL 基因突变患者的相关临床表型

病例编号	突变位点	年龄	异常临床表型
1 ^[15]	c. 584G > T (p. Gly195Val) 和 c. 514G > T (p. Glu172 *)	7 岁	生长发育迟缓,运动发育退行性变,行走能力退化,语言障碍,喂养困难,癫痫,共济失调,张力障碍,舞蹈手足徐动症,EEG 异常
2 ^[15]	c. 562C > T (p. Arg188 *)	已逝	运动发育退行性变,行走能力退化,语言障碍,吞咽困难,神志恍惚,张力障碍,EEG 异常,MRI 示大量胼胝体和轻度的小脑容量流失
3 ^[15]	c. 562C > T (p. Arg188 *)	20 岁	运动发育退行性变,卧床,语言障碍,吞咽困难,肌阵挛,共济失调,MRI 示脑萎缩
4 ^[15]	c. 379C > T (p. Gln127 *)	16 岁	生长发育迟缓,运动发育退行性变,步态不稳,吞咽困难,癫痫,下肢张力障碍,EEG 异常
5 ^[15]	c. 376C > T (p. Gln126 *)	43 岁	运动发育退行性变,行走能力退化,癫痫,共济失调,张力障碍,舞蹈手足徐动症,EEG 异常,MRI 示大脑、小脑、脑干以及胼胝体萎缩
6 ^[15]	c. 1115C > G (p. Pro372Arg)	11 岁	生长发育迟缓,语言障碍,癫痫,EEG 异常
7 ^[15]	c. 1254G > C (p. Lys418Asn)	2.5 岁	婴儿痉挛,EEG 异常,语言障碍,能爬楼梯,能跑
8 ^[17]	c. 519C > G (p. Tyr173 *)	10 岁	特殊面容,语言发育迟缓,张力障碍,共济失调,眼球震颤,软骨病,癫痫,EEG 异常,MRI 示脑萎缩,肌肉活检显示 T ₂ 纤维萎缩
9 ^[17]	c. 361C > T (p. Gln121 *)	27 岁	语言发育迟缓,行走能力退化,椎体综合征,强直-肌阵挛性癫痫,EEG 异常
10 ^[17]	c. 376C > T (p. Gln126 *)	23 岁	特殊面容,语言发育迟缓,张力障碍,共济失调,椎体综合征,发音困难,痉挛,后转变为肌阵挛,EEG 异常
11 ^[17]	c. 496G > T (p. Glu166 *)	48 岁	共济失调,癫痫,肌阵挛,EEG 异常,MRI 示脑萎缩和室周异常,肌肉活检显示 COX 阴性纤维
12 ^[17]	c. 519C > G (p. Tyr173 *)	8 岁	特殊面容,语言障碍,张力低下,行走能力退化,吞咽困难,周期性傻笑,椎体综合征,EEG 异常,肌肉活检显示少量的红纤维
13 ^[17]	c. 562C > T (p. Arg188 *)	20 岁	行走能力退化,张力障碍,共济失调,眼球震颤,发音困难,强直性四肢轻瘫,吞咽困难,肌阵挛性反射,脑 MRI 示脑萎缩
14 ^[17]	c. 962delC (p. Ala321Glufs * 24)	10 岁	特殊面容,语言发育迟缓,无坐立行走能力,张力低下,共济失调,四肢轻瘫,眼球震颤,强直-阵挛性癫痫,EEG 异常,MRI 示脑萎缩
15 ^[17]	c. 2122delG (p. Ala708Profs * 59)	3 岁	张力障碍,走路时间延迟,共济失调,发音困难,吞咽困难,髌痉挛
16 ^[17]	c. 2135_2136delGT (p. Leu713Serfs * 56)	5 岁	特殊面容,张力低下,语言发育迟缓,走路时间延迟,自闭症,癫痫,EEG 异常,MRI 示脑萎缩和室周异常
17 ^[17]	p. Cys714Alafs * 49	3 岁	特殊面容,张力低下,语言发育迟缓,走路时间延迟,吞咽困难
18 ^[17]	c. 2152delT (p. Cys718Alafs * 48)	2 岁	特殊面容,语言发育迟缓,卧床,张力低下,West 综合征,EEG 异常,MRI 示脑萎缩
19 ^[18]	c. 215delT (p. C708Afs * 49)	10 岁	癫痫,张力减退,反射亢进,运动发育迟缓,语言障碍,MRI 示胼胝体偏薄、双侧眼积水以及视交叉
20 ^[19]	c. 581_599del (p. Gly194Alafs * 12)	54 岁	圆锥角膜,行走能力退化,语言障碍,抓握困难,张力障碍,上下肢痉挛,眼睑痉挛,深反射亢进,MRI 示脑萎缩
21 ^[20]	c. 373C > T (p. Gln125 *)	36 岁	癫痫,张力障碍,反射亢进,小脑综合征,舞蹈症,运动发育迟缓,可坐立,不能独立行走,MRI 示脑萎缩
22 ^[21,22]	c. 355C > T (p. Gln119 *) (先证者儿子)	27 岁	生长发育迟缓,走路时间延迟,认知障碍,10 岁开始步态不稳,吞咽困难,语言障碍,EEG 发现癫痫样改变
23 ^[21,22]	c. 355C > T (p. Gln119 *) (先证者)	51 岁	步态不稳,张力障碍,发音困难,光刺激可诱导肌阵挛性反射,焦虑症,MRI 示小脑萎缩 EEG 示癫痫样改变,脱髓鞘性神经病
24 ^[23]	c. 490_496delGCGGTGG	10 岁	语言发育迟缓,运动发育退行性变,经常跌倒,中度智力障碍,张力障碍,四肢轻瘫,舞蹈症,发音困难,双眼视敏度降低,四肢肌阵挛性反射,EEG 异常
25 ^[24]	c. 367C > T (p. Gln123Ter)	31 岁	生长发育迟缓,热性癫痫,后发展为肌阵挛-强直性癫痫,有时意识丧失,EEG 异常,语言障碍,张力低下,深反射亢进,小脑综合征,中度智力障碍,精神病,肠易激综合征,肥胖

IRF2BPL 基因突变患者头颅磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 容易出现大脑、小脑萎缩, 但一般发生在年龄较大的患者。Marcogliese 等^[15]报道了 2 例存在 MRI 异常的患者: 1 例在 13 岁时出现了严重的伴随脑室扩张的大脑萎缩、小脑轻度萎缩以及脑干和基底核的重度萎缩, 该患者到 20 岁时以上这些萎缩症状加重; 另 1 例患者 34 岁, 存在广泛的大脑和小脑萎缩, 脑干和胼胝体偏薄。Prilop 等^[19]则通过多巴胺转运蛋白成像技术发现存在双侧纹状体多巴胺转运蛋白减少的现象, 这可能与纹状体发生萎缩相关。近两年的研究表明伴随癫痫或痉挛的患者往往伴有脑电图异常, 典型的脑电图 (electroencephalograph, EEG) 特征包括不规则的 θ 波、高频的尖波以及尖慢复合波^[20]。

IRF2BPL 基因的遗传方式是常染色体显性遗传, 男女性别发病机会均等, 患者父母一般有一方是患者, 不过不排除是新发突变。目前人类数据库已经报道的与 IRF2BPL 基因突变相关的病例数量有限, 主要包括无义突变 (12 例)、错义突变 (5 例) 以及移码突变 (8 例)。这些报道的病例存在起病年龄、临床表型以及疾病进展的异质性, 不同患者的基因突变位点也不一致 (表 1)。

四、展 望

IRF2BPL 通过抑制生殖功能神经内分泌相关的抑制基因的表达控制生殖周期, 它表达的抑制可以导致青春期延迟、卵巢功能不全以及下丘脑 GnRH 分泌减少, 这一结论已在分子水平和灵长类动物或小鼠水平得到了证实, 这一理论为靶向药物的研究提供了理论依据, 但是 IRF2BPL 基因是通过怎样的信号通路控制女性的青春期发育和维持生殖内分泌系统的稳态还有待于进一步的研究。另外, IRF2BPL 基因在神经系统发育和维持中起着重要作用, 但是实现这一过程的分子机制依然不明确。IRF2BPL 抑制 Wnt 信号通路发挥抑癌作用的机制在分子层面和胃癌组织层面已经得到证实, 在这方面建立细胞和动物模型将是未来的研究方向。在临床中, IRF2BPL 基因病是种少见的并且无有效治疗手段的疾病。因此, 为患者父母提供已知的遗传学信息, 对于患者父母在产前诊断中和再生育方面做出决定至关重要。但是由于已报道的致病突变位点有限, 无论是针对产前诊断还是再生育, 家系研究尤其是对于有家族史的患者不可忽视。遗传学专家通过家系研究可以为患者父母提供再生育的发病风险以及更

精确的产前诊断咨询。

参考文献

- Rampazzo A, Pivotto F, Occhi G, *et al.* Characterization of C14orf4, a novel intronless human gene containing a polyglutamine repeat, mapped to the ARVD1 critical region [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(3): 766-774
- Li R, Pei H, Watson DK, *et al.* EAP1/Daxx interacts with ETS1 and represses transcriptional activation of ETS1 target genes [J]. *Oncogene*, 2000, 19(6): 745-753
- Heger S, Mastronardi C, Dissen GA, *et al.* Enhanced at puberty 1 (EAP1) is a new transcriptional regulator of the female neuroendocrine reproductive axis [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(8): 2145-2154
- Mueller JK, Koch I, Lomniczi A, *et al.* Transcription of the human EAP1 gene is regulated by upstream components of a puberty-controlling tumor suppressor gene network [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 351(2): 184-198
- Valerie M, Claudio M, Robert A, *et al.* Hypothalamic expression of Eap1 is not directly controlled by ovarian steroids [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(4): 1870-1878
- Dissen GA, Lomniczi A, Heger S, *et al.* Hypothalamic EAP1 (enhanced at puberty 1) is required for menstrual cyclicity in nonhuman primates [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(1): 350-361
- Alejandro L, Cecilia GR, Ranjani R, *et al.* A single-nucleotide polymorphism in the EAP1 gene is associated with amenorrhea/oligomenorrhea in nonhuman primates [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(1): 339-349
- Mancini A, Howard SR, Cabrera CP, *et al.* EAP1 regulation of GnRH promoter activity is important for human pubertal timing [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(8): 1357-1368
- Nicolas DR, Emmanuelle G, Jean CC, *et al.* Hypogonadotropichypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54 [J]. *Proceed Natl Acad Sci of the United States of America*, 2003, 100(19): 10972-10976
- Gretchen V. Reproductive biology. A powerful first KiSS-1 [J]. *Science (New York, N. Y.)*, 2005, 309(5734): 551-552
- Xavier AT, William HC. The role of kisspeptin signaling in reproduction [J]. *Physiology (Bethesda, MD)*, 2010, 25(4): 207-217
- Ojeda SR, Lomniczi A, Loche A, *et al.* The transcriptional control of female puberty [J]. *Brain Res*, 2010, 1364: 164-174
- Jing X, Pin L. Expression of EAP1 and CUX1 in the hypothalamus of female rats and relationship with KiSS1 and GnRH [J]. *Endocrine J*, 2016, 63(8): 681-690
- Chenxi L, Pin L. Enhanced at Puberty-1 (Eap1) expression critically regulates the onset of puberty independent of hypothalamic KiSS1 expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(4): 1402-1412
- Marcogliese PC, Shashi V, Spillmann RC, *et al.* IRF2BPL is associated with neurological phenotypes [J]. *Hum Genet*, 2018, 103(3): 456

(下转第 23 页)

- [J]. *Congenit Heart Dis*, 2017, 12(2): 226-235
- 11 Peglion F, Llense F, Etienne - Manneville S. Adherens junction treadmill during collective migration[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16: 639-651
 - 12 Tzima E, Irani - Tehrani M, Kiosses, *et al.* A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress[J]. *Nature*, 2005, 437: 426-431
 - 13 Williams G, Williams EJ, Doherty P. Dimeric versions of two short N-cadherin binding motifs (HAVDI and INPISG) function as N-cadherin agonists[J]. *Biol Chem*, 2002, 277: 4361-4367
 - 14 Hatanaka K, Lanahan AA, Murakami M, *et al.* Fibroblast growth factor signaling potentiates VE-cadherin stability at adherens junctions by regulating SHP2[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e37600
 - 15 Diamond ME, Sun L, Ottaviano AJ, *et al.* Differential growth factor regulation of N-cadherin expression and motility in normal and malignant oral epithelium[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121: 2197-2207
 - 16 Wen JH, Vincent LG, Fuhrmann A, *et al.* Interplay of matrix stiffness and protein tethering in stem cell differentiation[J]. *Nat Mater*, 2014, 13: 979-987
 - 17 Chopra A, Tabdanov E, Patel H, *et al.* Cardiac myocyte remodeling mediated by N-cadherin independent mechanosensing[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300: H1252-H1266
 - 18 Schiele NR, Koppes RA, Chrisey DB, *et al.* Engineering cellular fibers for musculoskeletal soft tissues using directed self-assembly[J]. *Tissue Eng*, 2013, 19: 1223-1232
 - 19 Augello A, Tasso R, Negrini SM, *et al.* Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 1175-1186
 - 20 Black M, Milewski D, Le T, *et al.* FOXF1 inhibits pulmonary fibrosis by preventing CDH2-CDH11 cadherin switch in myofibroblasts[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(2): 442-458
 - 21 Zhao G, Shi J, Xia J. Analysis of the association between CDH2 gene polymorphism and osteoarthritis risk[J]. *Med Sci (Paris)*, 2018, 34(Focus issue)F1: 105-112
 - 22 冯雪梅. Hey、MCP-1、VE-cadherin 和 NGB 对急性脑梗死的诊断价值研究[J]. *现代医药卫生*, 2019, 35(15): 2317-2319
 - 23 Borghi N, James Nelson W. Intercellular adhesion in morphogenesis: molecular and biophysical considerations[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2009, 89: 1-32
 - 24 Gavard J, Marthiens V, Monnet C, *et al.* N-cadherin activation substitutes for the cell contact control in cell cycle arrest and myogenic differentiation: involvement of p120 and beta-catenin[J]. *Biol Chem*, 2004, 279: 36795-36802
 - 25 Evans SF, Docheva D, Bernecker A, *et al.* Solid-supported lipid bilayers to drive stem cell fate and tissue architecture using periosteum derived progenitor cells[J]. *Bio Materials*, 2013, 34: 1878-1887
 - 26 Wang X, Song W, Kawazoe N, *et al.* The osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by controlled cell-cell interaction on micropatterned surfaces[J]. *Biomed Mater Res*, 2013, 101: 3388-3395
 - 27 Tian J, Andreadis ST. Independent and high-level dual gene expression in adult stem-progenitor cells from a single lentiviral vector[J]. *Gene Ther*, 2009, 16: 874-884
 - 28 Alimperti S, Lei P, Tian J, *et al.* A novel lentivirus for quantitative assessment of gene knockdown in stem cell differentiation[J]. *Gene Ther*, 2012, 19: 1123-1132
 - 29 Padmashali RM, Andreadis ST. Engineering fibrinogenbinding VSV-G envelope for spatially and cell-controlled lentivirus delivery through fibrin hydrogels[J]. *Biomaterials*, 2011, 32: 3330-3339
 - 30 Padmashali RM, Mistriotis P, Liang MS, *et al.* Lentiviral arrays for live-cell dynamic monitoring of gene and pathway activity during stem cell differentiation[J]. *Mol Ther*, 2014, 22: 1971-1982

(收稿日期: 2020-05-05)

(修回日期: 2020-05-05)

(上接第19页)

- 16 Higashimori A, Dong Y, Zhang Y, *et al.* Forkhead Box F2 suppresses gastric cancer through a novel FOXF2-IRF2BPL-β-Catenin signaling axis[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(7): 1643-1656
- 17 Tran Mau - Them F, Guibaud L, Duplomb L, *et al.* De novo truncating variants in the intronless IRF2BPL are responsible for developmental epileptic encephalopathy[J]. *Genet Med*, 2019, 21(4): 1008-1014
- 18 Shelkowitz E, Singh JK, Larson A, *et al.* IRF2BPL gene mutation: expanding on neurologic phenotypes[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(11): 2263-2271
- 19 Prilop L, Buchert R, Woerz S, *et al.* IRF2BPL mutation causes nigrostriatal degeneration presenting with dystonia, spasticity and keratoconus[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.03.030
- 20 Skorvanek M, Dusek P, Rydzanicz M, *et al.* Neurodevelopmental disorder associated with IRF2BPL gene mutation: expanding the phenotype? [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 62: 239-241
- 21 Ganos C, Zittel S, Hidding U, *et al.* IRF2BPL mutations cause autosomal dominant dystonia with anarthria, slow saccades and seizures[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 68: 57-59
- 22 Ganos C, Biskup S, Krüger S, *et al.* Dystonia with aphonia, slow horizontal saccades, epilepsy and photic myoclonus: a novel syndrome? [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(3): 328-331
- 23 Ginevrino M, Battini R, Nuovo S, *et al.* A novel IRF2BPL truncating variant is associated with endolysosomal storage[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(1): 711-714
- 24 Spagnoli C, Rizzi S, Salerno GG, *et al.* IRF2BPL gene variants: One new case[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(1): 255-256

(收稿日期: 2020-04-24)

(修回日期: 2020-05-13)