

## 2例婴儿CDKL5基因新发突变致早发性癫痫脑病的临床特征与遗传学分析

董玲<sup>1a</sup>, 谢云<sup>1a</sup>, 杨少青<sup>2</sup>, 刘鸿丽<sup>1b</sup>, 王琪<sup>3</sup>, 宋婷婷<sup>1b</sup>, 姜永生<sup>1b</sup>, 张小鸽<sup>1b</sup>

(1. 西北妇女儿童医院 a. 检验科; b. 神经内科, 西安 710061; 2. 军事口腔医学国家重点实验室, 口腔疾病国家临床医学研究中心, 陕西省口腔医学重点实验室 / 空军军医大学口腔医学院口腔罕见病与遗传病门诊 / 口腔生物学教研室, 西安 710032; 3. 西安交通大学第二附属医院检验科, 西安 710004)

**摘要:** **目的** 探讨细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase-like 5, CDKL5) 基因新发突变导致患儿早发性癫痫脑病的临床特征及分子遗传学特点。 **方法** 收集西北妇女儿童医院儿童神经内科确诊的 2 例早发性癫痫脑病患儿的临床资料, 应用二代测序技术对核心家系成员进行全外显子测序分析, 并用 Sanger 测序法进行突变验证。 **结果** 例 1 患儿出生后 20 天出现强直阵挛、不典型痉挛形式的癫痫发作, 两种抗癫痫药物联合治疗后效果较好; 例 2 患儿出生后 1 个月出现全面性强直阵挛发作, 并伴显著的上下肢屈曲抖动, 进展为难治性痉挛发作及严重精神发育迟滞和语言运动发育障碍, 多种抗癫痫药物及生酮饮食联合治疗效果差。两例患儿全基因组基因拷贝数变异 (copy number variations, CNVs) 检测未见明确致病变异。核心家系全外显子组测序结果发现, 例 1 患儿 CDKL5 基因第 12 外显子上存在一杂合新发无义突变: NM\_003159.2: c.1307C>G (p. Ser436\*), 其父母该位点未见异常; 例 2 患儿该基因第 13 外显子存在 c.1974\_1975del (p.Val659GlyfsTer23) 新发杂合移码突变, 其父母该位点未见异常。根据 2015 年美国医学遗传学与基因组学学会 (the American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南, 以上变异均为致病突变。 **结论** CDKL5 基因 c.1307C>G 无义突变和 c.1974\_1975del 移码突变是先证者早发性癫痫脑病遗传学病因的新发致病变异, 扩充了致病基因 CDKL5 的基因变异谱。

**关键词:** 婴儿; 细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 基因; 新发突变; 早发性癫痫脑病

**中图分类号:** R742.1; Q754 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 05-050-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.011

## Clinical Features and Genetic Analysis of 2 Infant Cases with Early Epileptic Encephalopathies Caused by CDKL5 Gene Novel Mutations

DONG Ling<sup>1a</sup>, XIE Yun<sup>1a</sup>, YANG Shao-qing<sup>2</sup>, LIU Hong-li<sup>1b</sup>, WANG Qi<sup>3</sup>, SONG Ting-ting<sup>1b</sup>,  
JIANG Yong-sheng<sup>1b</sup>, ZHANG Xiao-ge<sup>1b</sup>

(1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Pediatric Neurology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061, China; 2. State Key Laboratory of Military Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases/Department of Oral Biology, Clinic of Oral Rare and Genetic Diseases, School of Stomatology/the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features and molecular genetic characteristics of cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) novel mutations in 2 cases with early epileptic encephalopathies. **Methods** The clinical data of two cases with early epileptic encephalopathies in Northwest Women's and Children's Hospital of Xi'an were retrospectively analyzed. The whole exome sequencing was performed on the core members of the family, and the characteristics of gene mutations were analyzed by Sanger sequencing. **Results** On the 30th day after birth, case one began to have a variety of forms of seizures, such as tonic clonus and atypical spasm. The child was treated with two kinds of antiepileptic drugs and showed a relatively good therapeutic effect. Case two began to have tonic clonus seizure on the 30th day after birth, and accompanied by a significant flexion and shaking of upper and lower limbs. The child was treated with a combination of antiepileptic drugs with poor efficacy, which resulted in refractory spasmodic seizures, severe developmental delay and language and motor delay. No pathogenic copy number variations (CNVs) was found in the two cases, while whole exome sequencing identified a nonsense mutation c.1307C>G (p.

**作者简介:** 董玲 (1984-), 女, 本科, 主管技师, 研究方向: 临床检验技术, E-mail: ling.21@qq.com。

**通讯作者:** 张小鸽 (1977-), 女, 本科, 研究方向: 临床神经病学, E-mail: zxge007@163.com。

Ser436\*) in CDKL5 in case one, and case two was found to have a de novo frame shift mutation c.1974\_1975del (p.Val659GlyfsTer23). The same variants were not found in their parents. According to the 2015 guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) for medical genetics and genomics, all the above mutations are pathogenic mutations. **Conclusion** CDKL5 gene nonsense mutation c.1307C>G and frameshift mutation c.1974\_1975del are new pathogenic variants of the genetic cause of early onset epileptic, which could expand the mutation spectrum of CDKL5 gene.

**Keywords:** infant; cyclin-dependent kinase-like 5 gene; novel mutation; early-onset epileptic encephalopathy

细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶5 (cyclin-dependent kinase-like 5, CDKL5) 缺乏症 (CDD) 是一种严重的神经发育性疾病, 由位于X染色体的CDKL5 (OMIM 300203) 基因突变导致<sup>[1]</sup>。大多数CDKL5基因变异的个体表现出相似表型, 包括早发难治性癫痫<sup>[2]</sup>、严重的全身性发育迟缓和运动功能明显受损<sup>[3]</sup>。CDKL5基因变异致癫痫通常开始于出生后的前三个月, 表现为对抗癫痫药物治疗反应不佳的各种癫痫发作<sup>[4]</sup>。由于治疗手段有限, CDD患者可能会经历癫痫性脑病的永久性症状和显著的发育障碍<sup>[5]</sup>。本研究回顾性分析2例CDKL5基因新发突变致患儿早发性癫痫脑病的临床特征及基因变异特点。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 病例1, 女, 1月17天, 因反复抽搐发作26天入院。患儿出生后20天无明显诱因出现抽搐发作, 表现为双手握拳、肢体强直, 持续时间约10s后可自行缓解, 发作1~2次/天。出生后24天患儿抽搐较前频繁, 多达10余次/天, 表现为: 双眼向上凝视、眨眼、口唇发绀、牙关紧闭、双手握拳、口唇及四肢抖动, 持续时间15~40s。患儿系第1胎第1产, 足月剖宫产, 出生体重4.04kg, 无病理性黄疸, 家族史无异常。体格检查: 发育正常、神志清楚、精神尚可、皮肤及面容未见异常、心肺腹无异常、四肢肌张力正常、病理征阴性。实验室检查: 血细胞检测、尿常规、生化(肝功、肾功、心肌酶、电解质、血氨、铜蓝蛋白)、甲状腺功能等检查均无异常。染色体核型无异常。头颅核磁共振成像(MRI)示双侧额前极脑外间隙增宽。长程视频脑电监测显示发作间期可见中央、顶导为著较多量中-高波幅尖波、棘波、尖棘慢复合波、慢波及活动发放, 两侧不同步。发作期有两种表现形式: 第一种形式为全面强直阵挛发作, 第二种发作形式为不典型痉挛发作。患儿采用左乙拉西坦与苯巴比妥联合治疗, 治疗后发作次数明显减少。

病例2, 女, 1月26天, 因发作性抽搐20天入院。患儿出生后1月睡眠过程中出现一次抽搐, 表现为双眼凝视、双上肢上抬、双下肢屈曲抖动, 持续约10s后缓解。其后一周患儿抽搐发作频繁, 最多7~8次/天, 每次持续10~20s。患儿系第1胎第1产, 足月剖宫产, 出生体重3.05kg, 无出

生缺氧窒息史、家族史无异常。体格检查: 发育正常、神志清楚、精神反应一般、头颅无畸形, 面容、皮肤未见异常, 心肺腹无异常, 四肢肌张力正常, 病理反射(-)。实验室检查: 患儿谷氨酸氨基转移酶(ALT)为69.9 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶(AST)为70.6 U/L, 其余血细胞检测、尿常规、生化(肾功、心肌酶、电解质、血氨、无机磷、铜蓝蛋白)、甲状腺功能等检查均无异常。染色体核型无异常。MRI无异常。长程视频脑电监测显示发作间期清醒和睡眠期可见较多量多灶性中-高波幅尖波、棘波、尖棘慢复合波及活动发放, 发作期表现为全面性强直阵挛发作。患儿采用托吡酯、苯巴比妥联合治疗, 治疗效果欠佳, 后患儿家属要求出院。

**1.2 仪器与试剂** BloodGen Midi Kit 基因组提取试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司); NimbleGen 序列捕获实验建库试剂盒(罗氏诊断公司); Illumina hiseq2500 第二代测序仪(美国Illumina公司); ABI 3730XL 测序仪(美国应用生物系统公司(Applied Biosystems))。

## 1.3 方法

**1.3.1 基因组DNA提取:** 研究通过西北妇女儿童医院伦理委员会审批, 经患儿家长知情同意后, 抽取患儿与其父母外周血, 采用血液DNA提取试剂盒, 按照试剂盒说明书步骤提取血液基因组DNA。

**1.3.2 目标基因捕获和全外显子组测序:** 参考相关文献与OMIM数据库信息, 将与癫痫相关遗传病基因的基因组外显子区域应用罗氏NimbleGen捕获探针进行目标基因全外显子捕获。采用Illumina hiseq2500平台进行测序, 平均测序深度 $100\times\sim 200\times$ , 测序得到图像原始数据, 采用basecall分析软件BclToFastq得到原始数据。应用BWA软件将测序数据与参考基因组(hg19基因组)序列进行比对统计。

**1.3.3 数据筛选及生物信息学分析:** 分别采用分析软件samtools和pindel进行SNP及Indel检测及注释。根据测序深度、突变质量对检测得到的SNP, Indel进行过滤筛选, 得到高质量可靠的突变。使用人类基因组变异软件Provean, SIFT2等软件基于同源比对, 蛋白结构的保守性等算法, 预测筛选出的变异对蛋白质的影响。对剪切位点附近的突

变,做剪切危害性预测。筛选千人基因组(1 000 Genomes)、ExAC数据库、ESP6500数据库中突变频率 $<0.001$ 且预测结果为致病性的位点。采用美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传变异分类标准与指南评价突变致病性。

**1.3.4 Sanger测序验证:**根据CDKL5基因验证位点序列设计引物,采用PCR方法进行扩增。PCR反应条件为:95℃预变性5 min;95℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃链延伸30s,扩增30个循环;最后72℃补充延伸10 min。PCR的体系均为50  $\mu$ l。例1测序引物序列为:正向:5'-TCCACTGCACACC AAAACCT-3',反向:5'-GAGGACGTTGCTGGGA AGAA-3'。例2测序引物序列为:正向:5'-CCGC TCAGAACCATGACTGT-3',反向:5'-ACTTATTTG TGGGAGACTGGGT-3'。

## 2 结果

外显子测序及Sanger测序结果显示例1患儿X染色体上CDKL5基因存在c.1307C>G(p.

Ser436\*)无义突变,导致蛋白质436位提前终止,见图1。例2患儿X染色体上CDKL5基因存在c.1974\_1975del(p.Val659GlyfsTer23)杂合移码突变,见图2。目前尚无数据库收录上述突变。根据ACMG遗传变异分类标准与指南,例1与例2患儿突变致病证据均为PVS1+PS2,综合判断属于致病突变(pathogenic variants)。

本研究2例患儿的临床特点汇总如下:①癫痫发作均在出生后1个月以内(最大30天);②发作形式均以部分运动性发作起病。例2患儿随访一年,目前联用3种抗癫痫药物(托吡酯,氨己烯酸片,吡仑帕奈片)治疗一年,加生酮饮食治疗8个月,患儿目前仍有癫痫发作,2~3天发作一次,发作形式无变化。患儿目前一岁,全面性发育落后,竖头稳,不会坐,翻身欠佳,偶可逗笑,反应慢。例1患儿随访2个月,因苯巴比妥导致睡眠增多的副作用,更换抗癫痫药为奥卡西平+左乙拉西坦治疗,目前控制较好,偶有癫痫发作。因其年龄小,目前尚不清楚对运动智力发育的影响,需继续随访。

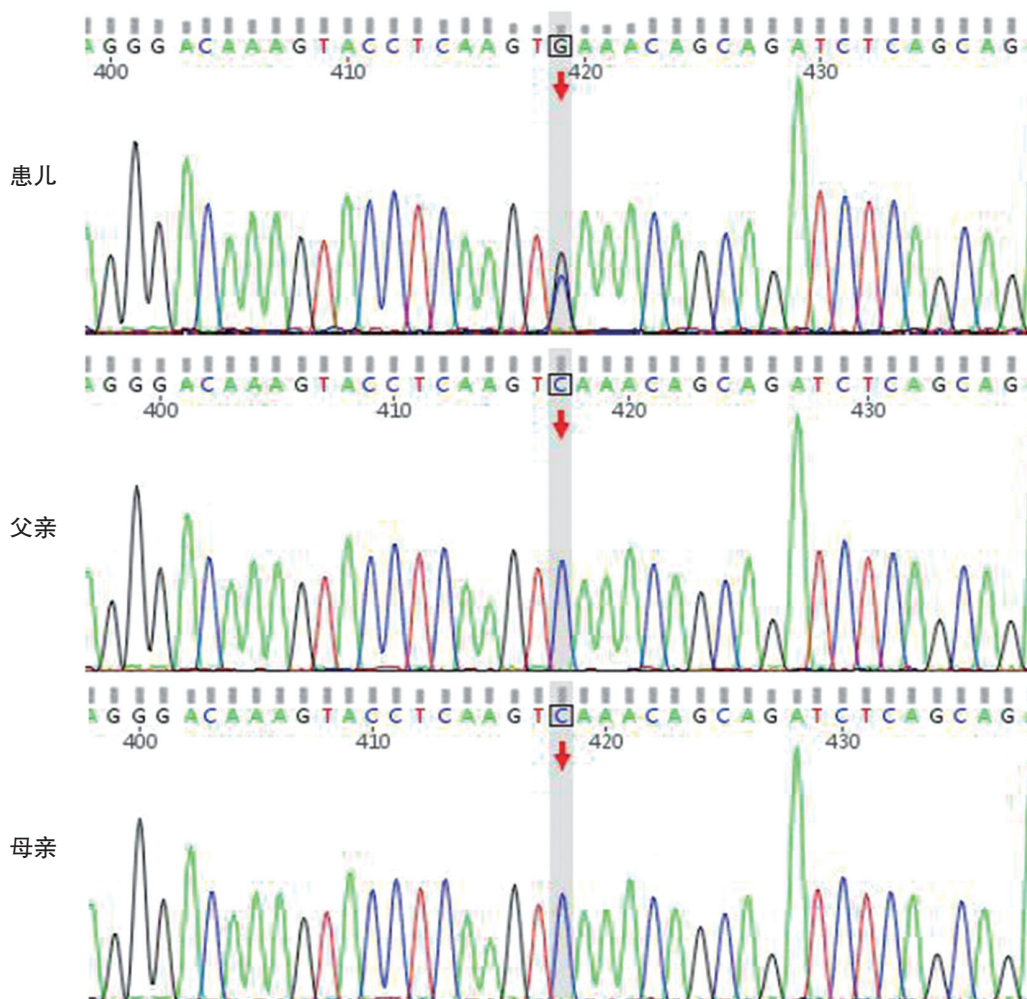


图1 例1家系CDKL5突变位点Sanger测序图



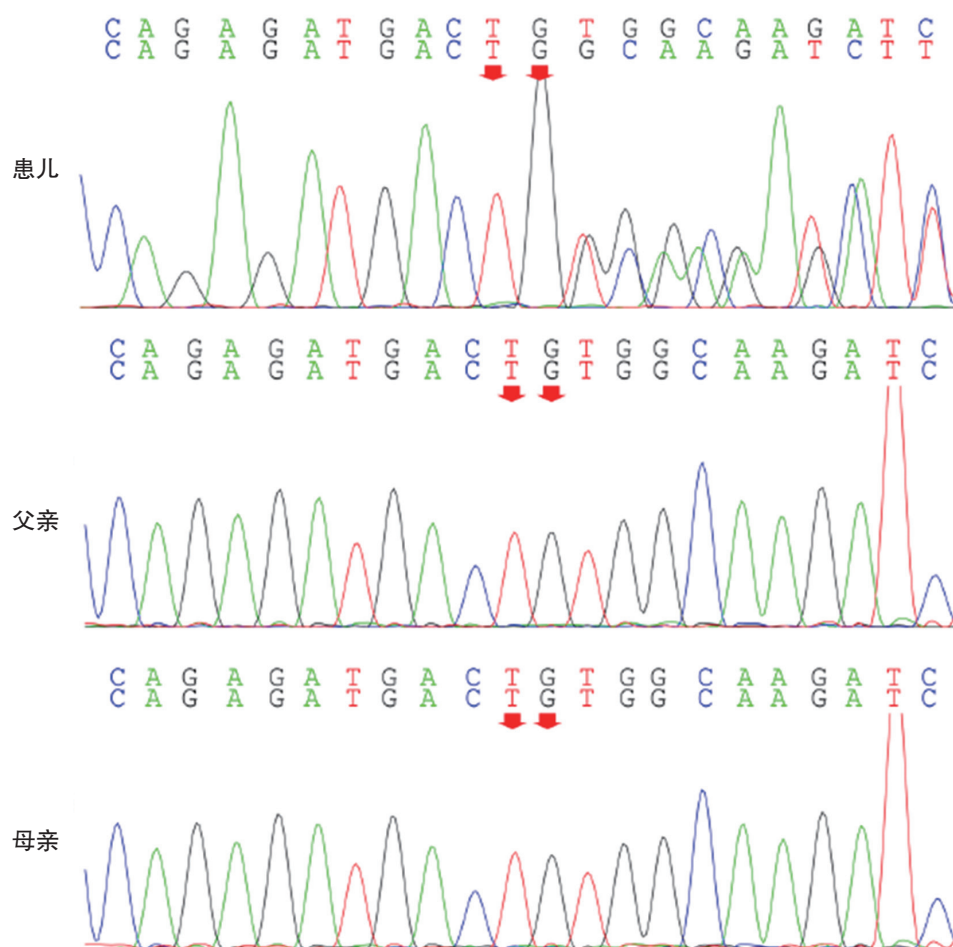


图2 例2家系CDKL5突变位点Sanger测序图

### 3 讨论

细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶5 (CDKL5) 蛋白属于类周期蛋白依赖性激酶家族成员, 该家族共有5个成员, 即CDKL1 ~ CDKL5。根据ProteomicsDB数据库汇总信息, 该家族成员中只有CDKL2和CDKL5在大脑中表达, 其中CDKL5在大脑皮质表达最高, 见图3。表明CDKL5基因突变对大脑皮质功能可能造成较大影响<sup>[6]</sup>。多篇研究也确认CDKL5在小鼠大脑皮层、海马、丘脑、纹状体和嗅球中表达最高, 表明CDKL5可能参与认知能力与随意运动的调控<sup>[7]</sup>。

CDKL5蛋白是分子量约为116 KDa的大分子蛋白。主要分为N端和C端两个区域, N端包括了ATP结合区与丝/苏氨酸蛋白激酶活性位点, 决定了CDKL5的激酶功能; C端约包括700个氨基酸, 它似乎是激酶活性的调节区域, 并且具有核定位序列<sup>[8]</sup>。2003年首次发现CDKL5突变会导致X连锁显性遗传的CDD<sup>[9]</sup>。后续临床研究发现CDD患者多为女性, 临床症状较为多样, 包括早发性癫痫、智力发育迟缓、肌张力减退、小头畸形、语言功能障碍、易激动、自闭症等, 部分患者症状与Rett综

合征以及Angelman综合征非常类似<sup>[10]</sup>。CDKL5参与人体磷酸化信号通路, 一些致病性CDKL5变体表现出磷酸化活性降低或缺失, 导致严重的早发性神经发育疾病<sup>[11]</sup>。已有研究表明, 上游信号使CDKL5在细胞核和细胞质之间穿梭, 且定位依赖于细胞周期<sup>[12]</sup>。因此, CDKL5定位是不断变化的, 这些变化使CDKL5能够磷酸化细胞各部分中的多种蛋白质。由于CDD与甲基化CpG结合蛋白2 (MECP2) 突变导致的Rett综合征症状非常类似, 研究者长期以来推测CDKL5介导MECP2磷酸化, 但后续实验表明CDKL5催化MECP2磷酸化的活性并不强<sup>[13]</sup>。有文献表明, CDKL5可能是通过催化DNA甲基转移酶1 (DNMT1), 以及组蛋白去乙酰化酶4 (HDAC4) 的磷酸化, 从而间接影响MECP2活性, 乃至影响机体神经功能<sup>[14-15]</sup>。此外, 研究表明, CDKL5缺乏会干扰170 kDa (CLIP170) /Rac1三元复合物形成的IQGAP1/细胞质连接蛋白, 并对CLIP170的微管结合产生负面影响<sup>[16]</sup>。敲除CDKL5可阻止锥体生长, 抑制轴突延长, 并减少极化神经元。神经活性类固醇孕烯醇酮合成衍生物孕烯醇酮甲醚 (3 $\beta$ -甲氧基孕烯醇酮) 已被确证可

通过恢复 CLIP170 的微管结合修复 CDKL5 缺陷神经元的形态学缺陷<sup>[16-17]</sup>。因此, 此类药物的开发和使用可能是一种有效的治疗策略。

Cyclin-dependent kinase-like 与 mRNA expression

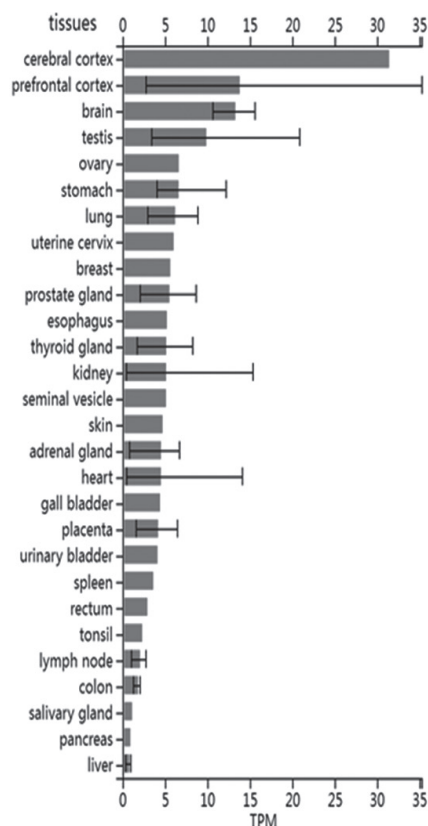


图3 CDKL5 基因转录表达谱

到目前为止, 已有超过 265 种 CDKL5 基因的致病性突变被报道。大约 50% 的变异是点突变, 错义突变是最常见的 (38%)。然而, 只有 27% 被认为是致病性的, 致病性错义突变发生在编码 CDKL5 催化结构域的区域, 导致酶的活性降低, 特别是其修饰氨基酸残基的能力大幅度降低<sup>[18]</sup>。移码突变与无义突变通常会导致 CDD, CDKL5 C 末

端区域包含一个对调节该蛋白在细胞内定位至关重要的序列, CDKL5 的无义突变使得缺乏 C 末端的蛋白质形成, 从而造成异常的定位模式, 如在体外瞬时表达<sup>[19]</sup>。此外, 过早终止密码子触发 CDKL5 mRNA 的无义介导衰变 (NMD) 导致 CDKL5 的表达缺失也可能引起 CDD<sup>[20]</sup>。CDKL5 突变位置与 CDD 症状具有一定的相关性。目前认为 N 端突变的患者有更严重的运动障碍, 包括难治性癫痫与小头症, 而 C 末端突变的患者症状较轻<sup>[21]</sup>。

对比两例患儿症状与突变类型可以发现, 二者均属于 C 末端位置出现的功能缺失 (lost of function) 突变, 症状均为早发性癫痫, 未发现小头畸形等临床症状。但例 1 患儿癫痫发作频率较低, 治疗效果较好; 而例 2 患儿发作频率较高, 治疗效果不佳。本研究认为症状的差异与两例先证者 CDKL5 的突变类型相关。病例 1 突变导致 CDKL5 翻译在外显子 12 中段 (c.1307) 处提前终止; 病例 2 使 CDKL5 在外显子 13 (c.1974) 位发生移码突变, 导致 c.2043 位产生提前终止, 蛋白产物不仅被截短, 且 C 端 23 个氨基酸残基与野生型不同, 见图 4。如前所述, C 端对 CDKL5 蛋白的细胞内定位具有调控作用, 因此该突变很可能影响 CDKL5 蛋白细胞内定位。已有文献报道, CDD 患者移码突变与无义突变产生的错误 mRNA 会受到无义突变导致的 RNA 降解效应 (nonsense-mediated mRNA decay, NMD) 影响, 从而被细胞识别降解, 因此症状较错义突变更轻<sup>[22]</sup>。病例 2 的提前终止发生在 13 号外显子末端, 根据 NMD 降解效应的 50 边界规则<sup>[23]</sup>, 该突变不会触发 NMD 降解效应, 导致突变蛋白被翻译, 因此症状更重, 治疗效果较差。而病例 1 的提前终止出现在外显子 12 中段, 距离转录剪接点超过 50bp, 可以触发 NMD 效应, 导致突变蛋白被降解, 因此症状较轻。

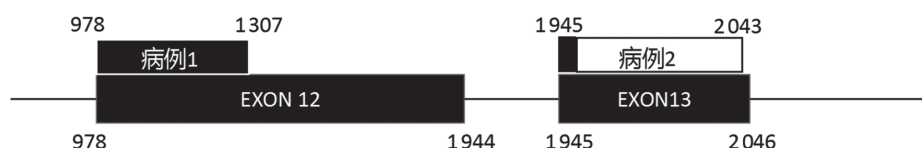


图4 两个突变的转录产物分析

综上所述, 本研究丰富了早发性癫痫脑病致病基因 CDKL5 的突变谱, 并讨论了突变类型与症状的相关性, 为遗传咨询和产前诊断提供了可靠的依据。

#### 参考文献:

- [1] DEMAREST S T, OLSON H E, MOSS A, et al. CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1733-1742.
- [2] 张玲如, 周美宁, 肖珊. CaBP4 基因突变与儿童

癫痫的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(6): 28-31.

ZHANG Lingru, ZHOU Meining, XIAO Shan. Study the relationship between CaBP4 gene mutation and epilepsy in children [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(6): 28-31.

- [3] JAKIMIEC M, PAPROCKA J, ŚMIGIEL R. CDKL5 deficiency disorder-A complex epileptic encephalopathy[J]. *Brain Sciences*, 2020, 10(2): 107.

(下转第 60 页)

- [18] 杨瑞, 李晓雪, 王垣苹, 等. LKB1-AMPK-TORC2 代谢通路干预糖尿病研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(9): 231-234.  
YANG Rui, LI Xiaoxue, WANG Yuanping, et al. The research progress of LKB1-AMPK-TORC2 metabolic pathway in intervention of diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2017, 21(9): 231-234.
- [19] 孙嫣, 黄晶晶, 业康, 等. 乌药叶提取物对高脂血症模型大鼠降脂作用以及肝脏 LKB1-AMPK 通路的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 821-825.  
SUN Yan, HUANG Jingjing, YE Kang, et al. Effect of linderaggregata extract on lipid-lowering and hepatic LKB1-AMPK pathway in hyperlipidemic rat model [J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2020, 37(7): 821-825.
- [20] MING Yi, YIN Youmin, SUN Zhaoli. Interaction of nuclear receptor subfamily 4 group a member 1(Nr4a1) and liver kinase B1(LKB1) mitigates type 2 diabetes mellitus by activating Monophosphate-Activated protein kinase(AMPK)/sirtuin 1(SIRT1) axis and inhibiting nuclear factor-kappa B(NF- $\kappa$ B) activation[J]. Medical Science Monitor, 2020, 26(1): e920278.
- 收稿日期: 2021-09-24  
修回日期: 2022-02-28

(上接第54页)

- [4] CHEN Pinfang, CHEN T, FORMAN T E, et al. Generation and characterization of human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from three male and three female patients with CDKL5 Deficiency Disorder (CDD) [J]. Stem Cell Research, 2021, 53: 102276.
- [5] FEHR S, WONG K, CHIN R, et al. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder[J]. Neurology, 2016, 87(21): 2206-2213.
- [6] SAMARAS P, SCHMIDT T, FREJNO M, et al. ProteomicsDB: a multi-omics and multi-organism resource for life science research[J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48(D1): D1153-D1163.
- [7] ZHU Yongchuan, XIONG Zhiqi. Molecular and synaptic bases of CDKL5 disorder[J]. Developmental Neurobiology, 2019, 79(1): 8-19.
- [8] OLSON H E, DEMAREST S T, PESTANA-KNIGHT E M, et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: clinical review[J]. Pediatric Neurology, 2019, 97: 18-25.
- [9] TERZIC B, DAVATOLHAGH M F, HO Y, et al. Temporal manipulation of CDKL5 reveals essential postdevelopmental functions and reversible CDKL5 deficiency disorder-related deficits[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2021, 131(20): e143655.
- [10] EYERS P A. A new consensus for evaluating CDKL5/STK9-dependent signalling mechanisms[J]. EMBO Journal, 2018, 37(24): e100848.
- [11] CHRISTIANO A, KATAYAMA S, KAMESHITA I, et al. A novel CDKL5 mutation in a Japanese patient with atypical Rett syndrome [J]. Clin Chim Acta, 2016, 459: 132-136.
- [12] BARBIERO I, VALENTE D, CHANDOLA C, et al. CDKL5 localizes at the centrosome and midbody and is required for faithful cell division[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 6228.
- [13] KADAM S D, SULLIVAN B J, GOYAL A, et al. Rett syndrome and CDKL5 deficiency disorder: from bench to clinic[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(20): 5098.
- [14] JDILA M B, TRIKI C C, GHORBEL R, et al. Unusual double mutation in MECP2 and CDKL5 genes in Rett-like syndrome: Correlation with phenotype and genes expression[J]. Clinica Chimica Acta, 2020, 508: 287-294.
- [15] TRAZZI S, FUCHS C, VIGGIANO R, et al. HDAC4: a key factor underlying brain developmental alterations in CDKL5 disorder[J]. Human Molecular Genetics, 2016, 25(18): 3887-3907.
- [16] BARBIERO I, PERONI D, TRAMARIN M, et al. The neurosteroid pregnenolone reverts microtubule derangement induced by the loss of a functional CDKL5-IQGAP1 complex[J]. Human Molecular Genetics, 2017, 26(18): 3520-3530.
- [17] BARBIERO I, PERONI D, SINISCALCHI P, et al. Pregnenolone and pregnenolone-methyl-ether rescue neuronal defects caused by dysfunctional CLIP170 in a neuronal model of CDKL5 deficiency disorder [J]. Neuropharmacology, 2020, 164: 107897.
- [18] KRISHNARAJ R, HO G, CHRISTODOULOU J R. Rett syndrome database update[J]. Human Mutation, 2017, 38(8): 922-931.
- [19] FAZZARI M, FRASCA A, BIFARI F, et al. Aminoglycoside drugs induce efficient read-through of CDKL5 nonsense mutations, slightly restoring its kinase activity[J]. RNA Biology, 2019, 16(10): 1414-1423.
- [20] KATAYAMA S, SUEYOSHI N, INAZU T, et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5): Possible cellular signalling targets and involvement in CDKL5 deficiency disorder[J]. Neural Plast, 2020, 2020: 6970190.
- [21] DEMAREST S T, OLSON H E, MOSS A, et al. CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development [J]. Epilepsia, 2019, 60(8): 1733-1742.
- [22] MACKAY C, WONG K, DEMAREST S T, et al. Exploring genotype-phenotype relationships in the CDKL5 deficiency disorder using an international dataset[J]. Clinical Genetics, 2021, 99(1): 157-165.
- [23] NAGY E, MAQUAT L E. A rule for termination-codon position within intron-containing genes: when nonsense affects RNA abundance[J]. Trends in Biochemical Sciences, 1998, 23(6): 198-199.
- 收稿日期: 2021-12-10  
修回日期: 2022-02-19