

原发性震颤的遗传学进展*

梁 卉¹⁾ 虢 毅^{2, 3)**} 邓 昊^{1)**}

(¹⁾ 中南大学湘雅三医院医学实验中心, 长沙 410013; (²⁾ 中南大学湘雅医学院生理系, 长沙 410078;

(³⁾ 中南大学湘雅医学院信息系, 长沙 410013)

摘要 就原发性震颤(essential tremor, ET)的遗传学基础作一探讨。ET 是最常见的神经疾病之一, 其临床表现复杂多样, 病因机制尚不清楚。常有家族史, 目前已定位 3 个疾病基因位点, 最近发现多巴胺受体 D3(the dopamine receptor D3 gene, *DRD3*) 和 *LINGO1* 基因变异可能与 ET 发病相关。

关键词 原发性震颤, 易感基因, *DRD3*, *LINGO1*, 动物模型

学科分类号 741

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00083

原发性震颤(essential tremor, ET)是最常见的运动疾病之一, 其发病机制和病因仍不清楚^[1]。ET 临床表现多样, 以姿势性震颤为主, 也存在其他运动性症状和非运动性症状。多数人认为 ET 是常染色体显性遗传性疾病, 但也不能排除其他遗传方式, 如线粒体遗传、伴性遗传、常染色体隐性遗传和非孟德尔遗传等^[1]。本文主要就 ET 遗传学研究新进展作一探讨。

1 ET 的临床表现

ET 是以姿势性和动作性震颤为主要特点的综合征^[2], 多数患者仅存在姿势性震颤, 可能是小脑-丘脑传出通路异常导致^[3]。一部分患者在饮用少量乙醇后震颤减轻或者消失, 但是乙醇作用消失后震颤更为严重, 且长期饮用高浓度的乙醇可以使 ET 症状加重^[4]。最近研究发现 ET 还表现为小脑运动障碍、人格改变、听力和嗅觉丧失, 甚至有研究表明 ET 患者中存在痴呆和寿命缩短等^[2], 一些患者体内发现病变的路易斯小体、蒲肯野细胞磷酸化和小脑的退行性病变^[2, 5], 提示 ET 是一种神经退行性疾病。ET 由于其临床特征复杂且缺乏诊断金标准, 常与其他神经性疾病(帕金森病、肌张力障碍、肌阵挛等)相混淆, 这些疾病误诊为 ET 的概率甚至超过 50%^[6]。许多研究认为一部分 ET 是帕金森病

(Parkinson's disease, PD)的基础, 主要依据有以下三点: a. 一些 ET 患者在 PD 发病前数年或者数十年常有手部的姿势性震颤; b. 影像学资料表明一部分 ET 患者中存在多巴胺能缺陷; c. 在一些家系中同时存在 ET 和 PD 患者或者共同发病, 并且在一些 ET 患者的尸解中发现在脑部存在路易斯小体^[1]。

2 流行病学特征

目前, 虽然 ET 备受临床和研究人员的关注, 但是由于疾病的复杂和其他不确定因素(如: 临床表现的多样, 没有明确的诊断标准, 研究人群的选取和样本量过少等)都导致了 ET 的患病率不精确。以往流行病学研究报道 ET 的患病率是 0.008%~22%(最高和最低几乎相差了 3 000 倍)^[1]。并且随年

* 国家自然科学基金(30871351, 30971534), 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-080563), 湖南省杰出青年基金(09JJ1005), 教育部留学归国人员科研启动基金(邓昊), 中南大学“升华学者计划”特聘教授岗位(邓昊)和湖南省高校科技创新团队资助项目。

** 通讯联系人。

邓 昊: Tel: 15874146728, E-mail: denghao0008@hotmail.com

虢 毅: Tel: 15211097411, E-mail: yiguo0816@yahoo.com

收稿日期: 2010-06-01, 接受日期: 2010-08-11

龄的增长, ET 的患病率增加, 曾有报道 60~69 岁患者的患病率为 0.058%, 70~79 岁患者的患病率为 0.076%, ≥ 80 岁患者患病率为 0.84%。上述研究诊断标准较为严格, 因此在实际人群的患病率应该更高^[7]。最新的研究表明, ET 在成人中患病率超过 5%, 并且有 5%~30% 的患者起病于儿童期(平均发病年龄为 6 岁, 男孩: 女孩 = 3: 1)^[8], 成人 ET 尚无明显的种族和性别差异, 但可能存在表型的差异(如女性 ET 更容易发生头部震颤)^[1]。流行病学研究有助于判断 ET 在人群中的患病率和确定其遗传方式, 用于 ET 的预防和治疗。

3 遗传学研究

目前认为 ET 是由遗传因素和环境因素共同造成的疾病^[1]。至少有 30%~50% 的患者存在 ET 阳性家族史, 普遍认为声音震颤在遗传性 ET 中最为常见, 表现为疾病发生数年后的痉挛性发声困难, 且女性比男性更容易出现^[9]。Louis 等发现 ET 患者的部分亲属存在轻微的震颤, 这可能是 ET 的亚临床表现。ET 患者亲属比正常人的亲属患病率高 5 倍, 如果先证者于 50 岁以前患病, 其亲属的危险系数将提高 10 倍, 且其亲属震颤的严重程度与先证者震颤的严重程度相一致^[10]。一个大样本量 ($n=2\,448$, 年龄 > 70 岁) 的双胞胎研究发现, 疾病的共患率同卵双胞胎为 77%, 异卵双胞胎为 59%, 提示 ET 为遗传性疾病, 且此研究中 93%~95% 的患者可能由遗传因素引起^[11]。另外一些双胞胎和家系研究发现, 环境和易感基因在 ET 的发病过程中共同起着作用^[12]。

虽然 ET 是遗传性疾病, 但其遗传模式还存在着争议。多数人认为是常染色体显性遗传, 但是在一个基于群体的研究中发现 ET 患者的一级亲属患病率为 4.7%, 远远低于 50% 的常染色体显性遗传外显率, 也低于 25% 的常染色体隐性遗传外显率。提示 ET 是一种常染色体遗传外显率低的疾病, 或者存在其他的遗传方式, 或是需要环境和易感基因的共同作用^[1]。一些资料报道其遗传方式包括常染色体隐性遗传、X 性连锁遗传、线粒体遗传和多基因遗传等。最近 Ma 等^[13]在一些家系受累成员中发现受累等位基因的一个非孟德尔优势遗传。ET 发病是由于遗传因素或环境因素, 或两者共同作用所致^[1]。目前, 已有 3 个基因位点 (*ETM1*、*ETM2* 和 *ETM3*) 和 2 个基因 (*DRD3*、*LINGO1*) 可能与 ET 发病相关(图 1)。

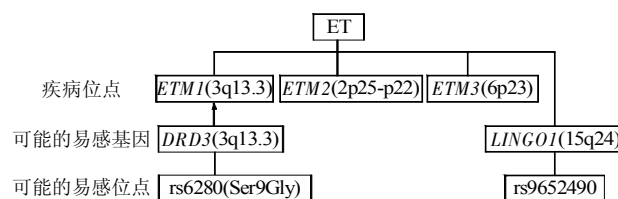


Fig. 1 Possible loci and susceptibility genes of ET

图 1 ET 可能的易感基因和位点

ET 的发病可能与 3 个疾病位点 (*ETM1*、*ETM2* 和 *ETM3*) 和 2 个易感基因 (*DRD3* 和 *LINGO1*) 相关。 *DRD3* rs6280(Ser9Gly) 变异和 *LINGO1* (rs9652490) 变异可能与 ET 相关。

3.1 ET 相关基因位点

3.1.1 *ETM1*. Gulcher 等^[14]对 16 个冰岛家系中 75 个 ET 患者全基因组分析后, 定位了一个常染色体显性遗传位点 (*ETM1*, 3q13.3)。多巴胺受体 D3 基因 (the dopamine receptor D3 gene, *DRD3*) 定位在 *ETM1* 区域内, Jeanneteau 等^[15]发现 *DRD3* Gly9 (rs6280) 等位基因与遗传性 ET 相关, 且 *DRD3* Gly9 纯合子比杂合子表现出更早的发病年龄和更为严重的临床症状。在 HEK-293 转染细胞中, 功能性 Gly9 变异提高多巴胺亲和力 4~5 倍, 且使得多巴胺介导的 cAMP 反应和有丝分裂原相关蛋白激酶 (mitogen-associated protein kinase, MAPK) 信号延长, 提示 ET 患病可能是一个获得性功能增强的结果。但是随后在德国、丹麦和法国人群的回顾性研究中发现, *DRD3* Gly9 基因型和 *DRD3* Gly9 基因突变频率在 ET 患者和正常人群中并没有明显的差异^[16]。最近, García-Martín 等^[17]利用等位基因特异性 PCR 和 Ms II 多态性分析发现, 白种人 ET 患者中 *DRD3* Gly9 基因频率和 *DRD3* Gly9 等位基因变异率高于正常人群, 且在女性患者和早期发病的患者中变异率更高, 同时还发现白种人 ET 患者的声音震颤表型可能与 *DRD3* Gly9 变异有关, 提示 *DRD3* Gly9 变异可能与特定人种特定临床亚型的 ET 相关。

3.1.2 *ETM2*. Higgins 等^[18]通过家系连锁分析将 *ETM2* 定位于 2p25-p22 上 *D2S168* 和 *D2S224* 之间 15 cM 的区域内, 随后, 在对 4 个美国家庭的连锁分析后, 将最小临界区域限制在 2.18 cM 的区域内。Higgins 等^[19]进一步研究发现一个古老的 ET 单体型存在于 29% 的美国家系中。Kim 等^[20]在 2005 年发现 3 个短串联重复 (*STS-etm1240*、*STS-etm1231* 和 *STS-etm1234*) 与 ET 相关, 且 7 种不同的序列

变异出现在典型 ET 中, 而在非典型 ET 和正常对照者中并没有发现任何 *ETM2* 区域内的变异. 2005 年 Higgins 等^[21]报道 HS1 结合蛋白 3 基因 (HS1-binding protein 3 gene, *HS1BP3*)A265G 为 ET 疾病突变. 但 Deng 等提出 Higgins 研究的家系数数据分析存在问题, 在一个不大的家系中的 *D2S2150* 到 *etm1234* 的小于 1 cM 的区域内不可能存在 4 个重组发生, 因此最小关键区应重新评估^[21-22]. 且在家系研究中发现 *HS1BP3* A265G 并不是 ET 的疾病易感因素, *ETM2* 很可能位于 *D2S224* 到 *D2S405* 之间 9.1 cM 区域内^[1].

3.1.3 *ETM3*. Shatunov 等^[23]应用全基因组参数和非参数连锁分析 7 个北美 ET 家系, 发现 2 个家系与常染色体 6p23 连锁, 从而鉴定了第三个 ET 疾病基因位点(*ETM3*), 单倍体分析发现, 在两个家系中共同存在一个 600 kb 的区域, 但测序该区域所有的 15 个候选基因均未发现突变^[23], 提示: a. 可能漏掉了突变; b. 非编码区的突变可能导致疾病; c. 表观遗传学因素可能参与 ET 致病.

3.2 ET 相关基因

由于 ET 和其他神经性疾病(包括 PD、肌张力障碍、肌阵挛和遗传周边神经病等)的部分表型重叠^[1], 所以导致这些神经性疾病的疾病基因可能是 ET 的致病基因. 虽然有报道 *NACP-Rep1*、*LRRK2* (the leucine rich repeat kinase 2 gene) 基因突变以及细胞色素(cytochrome)P450IID6 变异均为 PD 的危险因子, 但目前这些基因变异并未证明可以增加 ET 的易感性^[24-25]. 组胺 N-甲基化转移酶基因(the histamine N-methyltransferase gene, *HNMT*) Thr105Ile 变异是另一个 PD 的危险因素, 其纯合子与 ET 的发病相关, 在迟发型 ET 患者中频率更高^[26]. 一些家系中存在 ET 和肌张力障碍共同患病现象, 有研究表明肌张力障碍致病基因 *DYT1* (the dystonia 1 gene) 与 ET 发病相关, 但是随后的研究排除了这种相关性^[27]. X 染色体上雄激素受体基因(the androgen receptor gene, *AR*)CAG 重复序列突变导致肯尼迪病, 在一名 ET 患者中也检测到 *AR* 基因上 CAG 重复序列增多, 但由于这名患者也符合肯尼迪病的诊断标准, 因此这个重复序列与 ET 的相关性还有待进一步的研究证明^[28]. 小脑共济失调-12 (Spinocerebellar ataxia type 12, SCA-12)型通常也表现出手和上肢的震颤, 但是在对 30 名 ET 患者的研究中并没有发现 *SCA-12* 基因突变^[29]. 因此, 虽

然 ET 与这些神经性疾病的表型类似, 但是遗传学基础可能存在着差异, 还需要更深入的研究才能确定这种相关性.

3.3 富含亮氨酸重复序列和含勿动蛋白 Ig 域的受体作用蛋白基因 (the leucine-rich repeat- and Ig domain-containing NOGO receptor-interacting protein gene, *LINGO*) 成员 *LINGO1* 和 *LINGO2*

最近对 452 个冰岛 ET 患者的全基因组相关分析后发现, ET 与 *LINGO1* 基因内含子 3 上的单核苷酸多态(single nucleotide polymorphism, SNP) rs9652490 相关^[30]. *LINGO1* 基因定位于染色体 15q24, 包含 4 个外显子, 编码 614 个氨基酸 LRRN6A 蛋白, 这种蛋白质在所有中枢神经系统均有表达(如: 扁桃体、海马区、丘脑和大脑皮层等的跨膜蛋白)^[31]. *LINGO1* 基因的活性降低时, 可以下调 RhoA 的活性, 并且促进少突胶质细胞的分化, 增加体外联合培养的神经元轴突髓鞘数量. 反之, *LINGO1* 的表达导致 RhoA 的激活和抑制少突胶质细胞分化及髓鞘的形成^[32]. 酪氨酸羟化酶阳性和阴性神经元中有 *LINGO1* 基因表达, *LINGO1* 基因裸鼠在药物诱导的多巴胺细胞神经性退变后, 酪氨酸阳性神经元存活率高于对照组. 缺乏 *LINGO1* 基因的神经元有较长的神经纤维, 并且增强了丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶和表皮生长因子受体途径的活性. 均说明 *LINGO1* 基因缺乏或者降低对神经系统有一定的保护作用^[33]. 其他学者对欧洲、亚洲和北美 ET 人群研究均支持 *LINGO1* rs9652490 变异增加了 ET 易患^[34-36], 且 *LINGO1* 基因中其他变异可能与发病年龄相关^[36]. Vilarino-Güell 等^[37]发现 *LINGO2* (*LINGO1* 的同源基因)rs1412229 与 ET 发病相关.

4 ET 动物模型

动物模型的建立对疾病病理生理机制和药物筛选等研究有重要作用. 合适的动物模型和人类疾病的表型、病理和药物敏感性等相吻合. ET 的大鼠和小鼠动物模型目前主要有两类: a. 药物毒性诱导动物模型. 骆驼蓬碱(作用于低级橄榄核神经元的一种增强神经同步性和节律性的药物)可以选择性地诱导小脑蒲肯野细胞死亡, 引起 ET 样震颤. 由骆驼蓬碱诱导的啮齿动物 ET 震颤的严重程度与药物剂量的多少相关, 治疗 ET 的临床一线药物均可以减轻骆驼蓬碱诱导的 ET 样震颤, 提示骆驼蓬碱是一种诱导 ET 动物模型较好的药物. 同样, 作

用于全身的胆碱和作用于纹状体的毒蕈碱受体也可诱导 ET 形成^[38]。b. 基因敲除的小鼠模型。由于 ET 是一种遗传性疾病, 因此对基因敲除动物模型的研究更有利于探讨 ET 的发病机制。Kralic 等^[39]发现, *Gabra1* 基因(the gamma-aminobutyric acid receptor alpha-1 gene)敲除小鼠表现出姿势性、运动性和酒精敏感性震颤等 ET 典型症状。突触和外生 GABA(gamma-amino-butyric acid)受体的活性降低, 但数量、形态及自发突触活性均无明显改变。尽管这两种动物模型均有 ET 的特征性表现, 但理论上遗传缺陷的可能更能反映疾病的病因, Deng 等^[40]在 76 个 ET 家系患者中并没有发现 *GABRA1* 基因上的编码区突变, 提示 *GABRA1* 基因编码区突变不是人 ET 主要原因。 *Scn8a* (the sodium channel voltage-gated type VIII alpha subunit gene)突变小鼠存在先天性的四肢和头部震颤, 但是 Sharkey 等^[41]对 95 例高加索 ET 患者 *SCN8A* 基因检测并未发现突变。鉴定人的主要 ET 基因有助于构建更合适的 ET 遗传动物模型, 深入研究 ET 病理遗传学机制。

5 展 望

尽管目前认为 ET 是一种复杂的遗传学疾病, 主要表现为常染色体显性遗传。但是由于无明确的临床诊断标准以及亚临床症状的干扰, 容易与其他一些神经性疾病重叠和混淆, 人们对疾病的认识不足, 缺乏真实的家族资料, 使得 ET 的遗传学研究相对滞后。统一、明确、细致的诊断和深入研究 ET 的遗传学机制, 定位新的 ET 疾病基因位点及鉴定 ET 疾病基因和易感基因, 将有助于基因诊断、治疗和遗传咨询。

参 考 文 献

- [1] Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain*, 2007, **130**(Pt 6): 1456–1464
- [2] Deuschl G, Elble R. Essential tremor-neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord*, 2009, **24**(14): 2033–2041
- [3] Louis E D, Vonsattel J P, Honig L S, *et al.* Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum. *Arch Neurol*, 2006, **63**(8): 1189–1193
- [4] Louis E D, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Population-based study of baseline ethanol consumption and risk of incident essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, **80**(5): 494–497
- [5] Louis E D, Erickson-Davis C, Pahwa R, *et al.* Essential tremor with ubiquitinated Purkinje cell intranuclear inclusions. *Acta Neuropathol*, 2010, **119**(3): 375–377
- [6] Louis E D, Applegate L M, Rios E. ICD-9 CM code 333.1 as an identifier of patients with essential tremor: a study of the positive predictive value of this code. *Neuroepidemiology*, 2007, **28**(3): 181–185
- [7] Benito-León J. How common is essential tremor?. *Neuroepidemiology*, 2009, **32**(3): 215–216
- [8] Ferrara J, Jankovic J. Epidemiology and management of essential tremor in children. *Pediatr Drugs*, 2009, **11**(5): 293–307
- [9] Louis E D, Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov Disord*, 2006, **21**(11): 1980–1986
- [10] Lorenz D, Frederiksen H, Moises H, *et al.* High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology*, 2004, **62**(2): 208–211
- [11] Tanner C M, Goldman S M, Lyons K E, *et al.* Essential tremor in twins: an assessment of genetic *vs* environmental determinants of etiology. *Neurology*, 2001, **57**(8): 1389–1391
- [12] Louis E D. Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes?. *Mov Disord*, 2001, **16**(5): 822–829
- [13] Ma S, Davis T L, Blair M A, *et al.* Familial essential tremor with apparent autosomal dominant inheritance: should we also consider other inheritance modes?. *Mov Disord*, 2006, **21**(9): 1368–1374
- [14] Gulcher J R, Jonsson P, Kong A, *et al.* Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nature Genet*, 1997, **17**(1): 84–87
- [15] Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, *et al.* A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2006, **103**(28): 10753–10758
- [16] Lorenz D, Klebe S, Stevanin G, *et al.* Dopamine receptor D3 gene and essential tremor in large series of German, Danish and French patients. *Eur J Hum Genet*, 2009, **17**(6): 766–773
- [17] García-Martín E, Martínez C, Alonso-Navarro H, *et al.* Dopamine receptor D3 (DRD3) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. *Mov Disord*, 2009, **24**(13): 1910–1915
- [18] Higgins J J, Pho L T, Nee L E. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord*, 1997, **12**(6): 859–864
- [19] Higgins J J, Jankovic J, Lombardi R Q, *et al.* Haplotype analysis of the ETM2 locus in familial essential tremor. *Neurogenetics*, 2003, **4**(4): 185–189
- [20] Kim J H, Cho Y H, Kim J K, *et al.* Frequent sequence variation at the ETM2 locus and its association with sporadic essential tremor in Korea. *Mov Disord*, 2005, **20**(12): 1650–1653
- [21] Higgins J J, Lombardi R Q, Pucilowska J, *et al.* A variant in the HSI-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology*, 2005, **64**(3): 417–421
- [22] Deng H, Le W D, Guo Y, *et al.* Extended study of A265G variant of HSI-BP3 in essential tremor and Parkinson disease. *Neurology*, 2005, **65**(4): 651–652
- [23] Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J, *et al.* Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain*, 2006, **129**(Pt 9): 2185–2195

- 2318-2331
- [24] Carim-Todd L, Escarceller M, Estivill X, *et al.* LRRN6A/LERN1 (leucine-rich repeat neuronal protein 1), a novel gene with enriched expression in limbic system and neocortex. *Europ J Neurosci*, 2003, **18**(12): 3167-3182
- [25] Pigullo S, Di Maria E, Marchese R, *et al.* Essential tremor is not associated with alpha-synuclein gene haplotypes. *Mov Disord*, 2003, **18**(7): 823-826
- [26] Ledesma M C, García-Martín E, Alonso-Navarro H, *et al.* The nonsynonymous Thr105Ile polymorphism of the histamine N-methyltransferase is associated to the risk of developing essential tremor. *Neuromolecular Med*, 2008, **10**(4): 356-361
- [27] Illarioshkin S N, Rakhmonov R A, Ivanova-Smolenskaia I A, *et al.* Molecular genetic analysis of essential tremor. *Genetika*, 2002, **38**(12): 1704-1709
- [28] Kaneko K, Igarashi S, Miyatake T, *et al.* Essential tremor and CAG repeats in the androgen receptor gene. *Neurology*, 1993, **43** (8): 1618-1619
- [29] Nicoletti G, Annesi G, Carrideo S, *et al.* Familial essential tremor is not associated with SCA-12 mutation in southern Italy. *Mov Disord*, 2002, **17**(4): 837-838
- [30] Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, *et al.* Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet*, 2009, **41**(3): 277-279
- [31] Carim-Todd L, Escarceller M, Estivill X, *et al.* LRRN6A/LERN1 (leucine-rich repeat neuronal protein 1), a novel gene with enriched expression in limbic system and neocortex. *Europ J Neurosci*, 2003, **18**(12): 3167-3182
- [32] Mi S, Miller R H, Lee X, *et al.* LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes. *Nature Neurosci*, 2005, **8** (6): 745-751
- [33] Inoue H, Lin L, Lee X, *et al.* Inhibition of the leucine-rich repeat protein LINGO-1 enhances survival, structure, and function of dopaminergic neurons in Parkinson's disease models. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2007, **104**(36): 14430-14435
- [34] Thier S, Lorenz D, Nothnagel M, *et al.* LINGO1 polymorphisms are associated with essential tremor in Europeans. *Mov Disord*, 2010, **25**(6): 709-715
- [35] Tan E K, Teo Y Y, Prakash K M, *et al.* LINGO1 variant increases risk of familial essential tremor. *Neurology*, 2009, **73** (14): 1161-1162
- [36] Clark L N, Park N, Kisselev S, *et al.* Replication of the LINGO1 gene association with essential tremor in a North American population. *Eur J Hum Genet*, 2010, **18**(7): 838-843
- [37] Vilariño-Güell C, Wider C, Ross O A, *et al.* LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics*, 2010, **11**(4): 401-408
- [38] Miwa H. Rodent models of tremor. *Cerebellum*, 2007, **6**(1): 66-72
- [39] Kralic J E, Criswell H E, Osterman J L, *et al.* Genetic essential tremor in gamma-aminobutyric acidA receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Clin Invest*, 2005, **115**(3): 774-779
- [40] Deng H, Xie W J, Le W D, *et al.* Genetic analysis of the GABRA1 gene in patients with essential tremor. *Neurosci Lett*, 2006, **401**(1-2): 16-19
- [41] Sharkey L M, Jones J M, Hedera P, *et al.* Evaluation of SCN8A as a candidate gene for autosomal dominant essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, **15**(4): 321-323

Progress in Genetics of Essential Tremor*

LIANG Hui¹⁾, GUO Yi^{2,3)**}, DENG Hao^{1)**}

¹⁾ Center of Experimental Medicine of The Third Xiangya Hospital Central South University, Changsha 410013, China;

²⁾ Department of Physiology Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410078, China;

³⁾ Department of Medical Information, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract Essential tremor is one of the most common neurological disorders which the causes remain unknown. The clinical feature is heterogeneous and many ET patients have positive family history. Thus far, three gene loci have been identified and two susceptibility genes including *DRD3* (the dopamine receptor D3 gene) and *LINGO1* (the Leucine-rich repeat-and Ig domain-containing Nogo receptor-interacting protein 1 gene) have been reported recently. The genetics of essential tremor will be summarized.

Key words essential tremor, susceptibility gene, *DRD3*, *LINGO1*, animal models

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00083

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(30871351, 30971534), Trans-Century Training Program Foundation for the Talents by The State Education Commission (NCET-080563), The Fund for Distinguished Young Scholar of Hunan Province (09JJ1005), The Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry (H.D.), Sheng Hua Scholars Program and Outstanding Youth Foundation of Central South University, China (H.D.) and Aid program for Science and Technology Innovative Research Team in Higher Educational Institutions of Hunan Province.

**Corresponding author.

DENG Hao. Tel: 15874146728, E-mail: denghao0008@hotmail.com

GUO Yi. Tel: 15211097411, E-mail: yiguo0816@yahoo.com

Received: June 1, 2010 Accepted: August 11, 2010