

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181183110-14>

Атаксия с окуломоторной апраксией 4-го типа, диагностированная методом панельного экзомного секвенирования

Г.Е. РУДЕНСКАЯ^{1*}, Е.И. СУРКОВА², Ф.А. КОНОВАЛОВ²¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия; ²ООО «Геномед», Москва, Россия

Атаксии с окуломоторной апраксией (АОА) — группа аутосомно-рецессивных атаксий, объединенных по характерному симптому окуломоторной апраксии: нарушенной координации движений глаз, не связанной со слабостью глазодвигательных мышц. Секвенирование нового поколения NGS принципиально расширило возможности ДНК-диагностики редких болезней и обнаружения новых форм, включая АОА. В 2015 г. в группе португальских больных выделена новая АОА 4-го типа (АОА4), связанная с мутациями гена *PNKP*. Мы диагностировали АОА4 у ребенка 9 лет в белорусской семье. Клиническая картина включала атаксию с 2 лет (ухудшение в 8 лет), окуломоторную апраксию, дистонические гиперкинезы, дизартрию, полинейропатию, пограничный/слегка сниженный интеллект, атрофию мозжечка при МРТ, умеренную гиперхолестеринемию. Панельное NGS выявило две мутации *PNKP*: с.1123G>Т (р.Gly375Trp), частую у португальских больных, и новую с.1270_1283dupACAAACCCAGACGC (р.Ala429fs). Это один из немногих случаев АОА4 в мире и первый с частой «португальской» мутацией вне Португалии. Он иллюстрирует информативность NGS в диагностике редких наследственных болезней, особенно генетически гетерогенных.

Ключевые слова: атаксия с окуломоторной апраксией 4-го типа (АОА4), ген *PNKP*, частая мутация, секвенирование нового поколения (NGS).

Ataxia with oculomotor apraxia type 4 detected by next-generation sequencing

G.E. RUDENSKAYA, E.I. SURKOVA, F.A. KONOVALOV

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia; «Genomed» Ltd, Moscow, Russia

Ataxias with oculomotor apraxia (AOA) belong to autosomal recessive ataxias. Their common feature is oculomotor apraxia: inability to coordinate eye movements not due to muscle weakness. Next-generation sequencing (NGS) gives unique opportunities of rare disorders diagnostics and discovering of new forms, including AOA. In 2015, AOA type 4 produced by *PNKP* mutations was delineated in a group of Portuguese patients. We diagnosed AOA4 in a 9-year-old boy from Byelorussian family. He presented with ataxia since 2 years and deterioration in 8 years, oculomotor apraxia, dystonic hyperkinesia, dysarthria, polyneuropathy, borderline/mildly impaired intelligence, cerebellar atrophy on MRI and moderate hypercholesterolemia. Panel NGS detected two *PNKP* mutations: c.1123G>T (p.Gly375Trp) common in Portuguese patients, and novel c.1270_1283dupACAAACCCAGACGC (p.Ala429fs). This is one of a few world AOA4 cases and first non-Portuguese case with «Portuguese» common mutation. The case illustrates NGS diagnostic value, particularly in rare heterogeneous disorders like AOA.

Keywords: ataxia with oculomotor apraxia, type 4 (AOA4), *PNKP* gene, common mutation, next-generation sequencing (NGS).

Атаксии с окуломоторной апраксией (АОА) — группа аутосомно-рецессивных атаксий, выделенная по характерному симптому ОА: нарушенной координации движений глаз (трудность переноса и фиксации взгляда, неспособность направить глаза в нужную сторону), не вызванной слабостью глазодвигательных мышц. До недавнего времени были известны АОА 1-го типа (АОА1), начинающаяся в детстве, 2-го типа (АОА2) с типичным началом в юношеском возрасте и 3-го типа (АОА3), описанная лишь в одной семье из Саудовской Аравии; к АОА примыкает наиболее частая атаксия-телеангиэктазия Луи-Бар (А-Т), сходная с ними по наличию ОА и ряду других симптомов [1].

В последние годы благодаря стремительному развитию и внедрению секвенирования нового поколения (англ.:

Next Generation Sequencing — NGS) в разных вариантах — панельное, полноэкзомное, полногеномное — возможности диагностики наследственных болезней качественно изменились. Буквально ежедневно появляются новые клинико-генетические формы, в том числе в обширной группе наследственных атаксий [2, 3]. Это относится и к АОА. В 2015 г. в португальских семьях с ранней АОА выделена форма, связанная с геном *PNKP* (англ.: Polynucleotide Kinase 3-Prime Phosphatase). Из найденных мутаций *PNKP* частой оказалась миссенс-мутация с.1123G>Т (р.Gly375Trp) [4]. Новая форма, клинически наиболее сходная с АОА1, получила обозначение АОА4. За короткое время появились единичные наблюдения из разных стран.

Представленный случай АОА4 в белорусской семье — один из немногих в мире, причем единственный за преде-

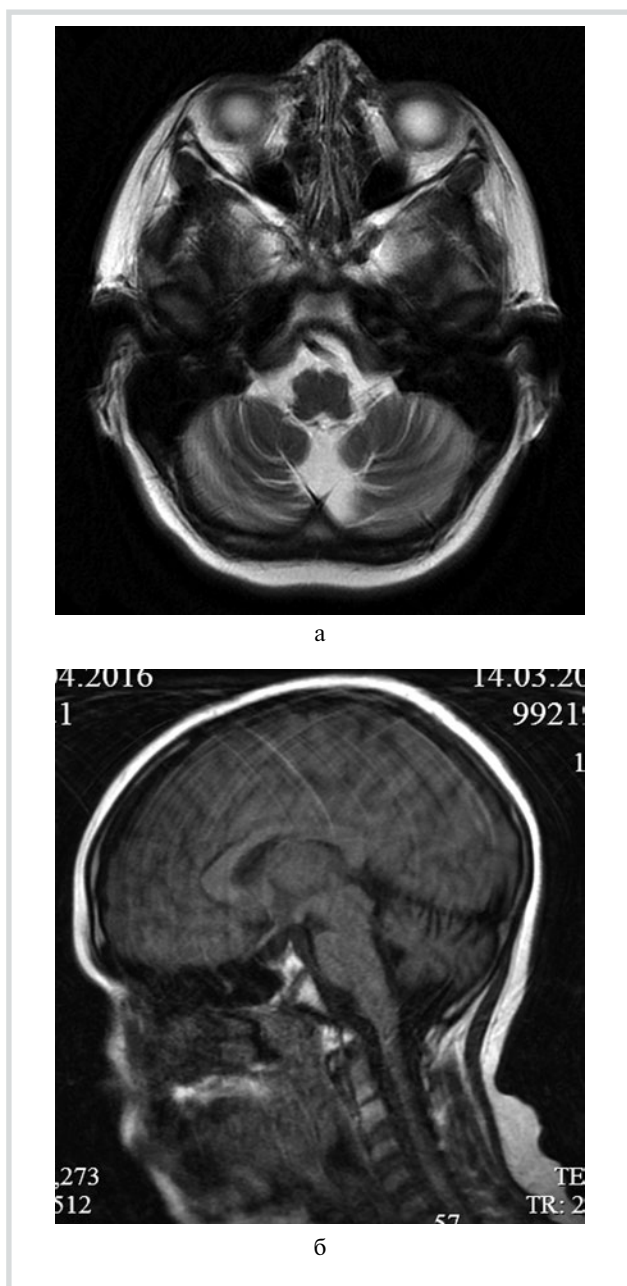


Рис. 1. МРТ больного П.: атрофия полушарий мозжечка. Диагноз: АОА4.

а — горизонтальный срез; б — сагиттальный срез.

лами Португалии с частой «португальской» мутацией *PNKP*.

Приводим наше наблюдение.

Семья П., проживающая в Белоруссии, обратилась в консультативный отдел Медико-генетического научного центра (МГНЦ) с подозрением на наследственную атаксию у сына 9 лет. Родословная не отягощена, брак родителей-белорусов неродственный, сестра 15 лет здорова. Перинатальной патологии у ребенка не было, пошел в 10 мес. В 2 года заметили неустойчивость походки, почти не нарастающую до 8 лет: ходил без опоры, ездил на велосипеде. Негрубо отставал в речевом развитии, с возраста становления речи была непрогрессирующая дизартрия. Наблюдался с диагнозом «последствия органического пора-

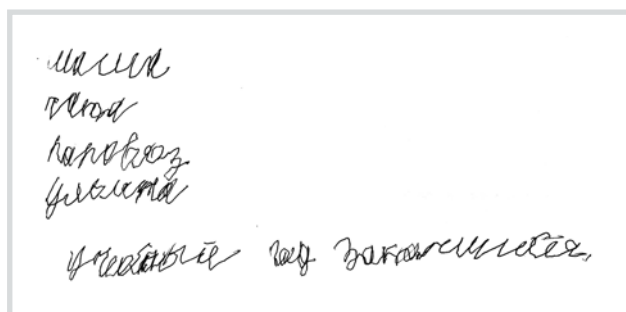


Рис. 2. Почерк больного П.

жения ЦНС». Начал учебу в общеобразовательной школе. За последний год без видимых причин значительно усилилась неустойчивость, ухудшился почерк, стали явными гиперкинезы, особенно рук (возможно, они были раньше, но возраст появления не уточнен; в описаниях статуса до 8 лет гиперкинезы не указаны). Мальчик перешел на домашнее обучение, с учебой справляется. Соматически здоров, подверженности бронхолегочным инфекциям нет. Неоднократно проводили МРТ, в 9 лет впервые выявили атрофию полушарий мозжечка (рис. 1). Электроэнцефалография (ЭНМГ) выявила аксональную полинейропатию. Общий белок сыворотки 68 г/л, альбумин 39 г/л (норма); умеренная гиперхолестеринемия: холестерин сыворотки 6,60 ммоль/л (норма 3,08—5,23); α -фетопrotein 17,72 МЕ/мл (норма <7,29 МЕ/мл). Ранее была исключена гепатолентикулярная дегенерация.

Мальчик обычного телосложения, телеангиэктазий нет; ограничение конвергенции, вертикальный офтальмопарез, ОА; рефлексы с рук и коленные снижены, ахилловы отсутствуют; перонеальный парез (с трудом ходит на пятках), нарушений чувствительности не выявлено; в позе Ромберга неустойчив, походка атактико-паретическая, медленная, с широким расставлением ног, пошатыванием; умеренно выраженные дистонические гиперкинезы — генерализованные, больше в руках, усиливающиеся при целенаправленных движениях; замедлено письмо, изменен почерк (рис. 2); дизартрия; интеллект ограниченный (слегка снижен?).

Были предположены АОА1 или А-Т (с меньшей вероятностью). Так как рутинная ДНК-диагностика этих болезней в МГНЦ не проводится, а родители были настроены на лабораторную верификацию (хотя не планировали деторождение и были информированы о неспецифическом характере лечения), рекомендовалось панельное NGS.

Исследование проводилось в лаборатории «Геномед» с применением технологии Illumina на приборе NextSeq 500; использована разработанная в лаборатории неврологической панели генов, включающая многочисленные гены болезней нервной системы.

Найдены две мутации в гене *PNKP*: с.1123G>T (p.Gly375Trp) в экзоне 16, частая у португальских больных, и новая с.1270_1283dupACAACCCAGACGC (p.Ala429fs) в экзоне 14. Соответствие молекулярно-генетической находки клинической картине позволило диагностировать АОА4.

Рекомендовано симптоматическое лечение у невролога, в связи с гиперхолестеринемией — наблюдение диетра (коррекция диеты). Генетический риск для потомства сестры низкий.

Клинико-генетические характеристики АОА и А-Т суммированы в **таблице**.

Случай АОА2 у больного 25 лет, подтвержденный анализом ДНК в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ, был описан нами ранее [5]. В той же лаборатории диагностировали АОА1 у больной 15 лет, клинически обследованной в других учреждениях. А-Т неоднократно встречалась в нашей практике, но диагноз был только клиническим, что не позволяло проводить генетическую профилактику в семьях; лишь недавно появилась возможность ДНК-верификации с использованием NGS.

АОА4 прежде была нам неизвестна и не предполагалась у больного П. до NGS.

Представление о болезни дает португальская выборка. Семьи с ранней АОА были выявлены в национальном генетико-эпидемиологическом исследовании атаксий [6] и после исключения АОА1–3 отобраны для дальнейших молекулярно-генетических исследований: полноэкзомного NGS, картирования по гомозиготности. В результате у 11 больных из восьми семей (четыре инбредные) были найдены мутации *PNKP*: в четырех семьях — в гомозиготном состоянии (одинаковые мутации в обеих копиях гена), в четырех — в компаунд-гетерозиготном (разные мутации). В общей сложности выявили пять различных мутаций. Частой оказалась мутация с.1123G>T (p.Gly375Trp), найденная в гомозиготном состоянии в трех инбредных семьях и компаунд-гетерозиготном с другими мутациями — в трех из пяти остальных (в том числе инбредной); эта мутация обнаружена и у нашего больного. Четыре мутации встретились в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими: мутация p.Thr408del — дважды, остальные — однократно. Болезнь начиналась в 1–9 лет

(в среднем — в $4,3 \pm 2,3$ года); различия возраста начала в трех парах sibсов составили 1, 3 и 4 года. У 6 из 11 больных первым симптомом была дистония (ранее предполагались экстрапирамидные болезни), у 3 — атаксия, у 2 — ОА. На момент обследования ОА разной степени имела у всех, дистония — у 8, когнитивные расстройства — у 7 (у 5 легкие, у 2 умеренные, но прогрессирующие); во всех случаях наиболее тяжелым симптомом являлась полинейропатия с выраженным дистальным тетрапарезом, арефлексией; в большинстве случаев выявлены расстройства вибрационной чувствительности. Общим МРТ-признаком была атрофия мозжечка, у 2 больных — также ствола мозга. Гипоальбуминемия выявлена у 6 из 9 обследованных, гиперхолестеринемия — у 5 из 9; уровень α -фетопротеина в 6 случаях был нормальным, в 4 — повышен в 1,5 раза, в 1 — четырехкратно. У 4 больных из разных семей отмечено ожирение. Все были двигателью инвалидизированы, ходьба утрачивалась в 14–25 лет (через 7 — 21 год после начала), но лишь у 2 пациентов после 20 лет [4]. За счет АОА4 группа АОА вышла на второе место после атаксии Фридрейха в структуре аутосомно-рецессивных атаксий в Португалии [6].

Размеры гена *PNKP* (17 экзонов) и наличие генокопий делают NGS методом выбора ДНК-диагностики. Случаи АОА4 в других странах тоже выявлены методами NGS. При сходных основных симптомах эти наблюдения имеют индивидуальные особенности.

У 28-летней шведки в 5 лет появились дистонические и хореические гиперкинезы, исчезнувшие с возрастом. В начальной школе училась слабо, в 12 лет переведена в коррекционную школу, тогда же появилась прогрессирующая атаксия, в 15 лет отмечены мышечная слабость и арефлексия. При ЭНМГ в 17 лет выявлена выраженная

Клинико-генетические характеристики АОА и А-Т

Характеристики	АОА1	АОА2	АОА3	АОА4	АОА- <i>XRCC1</i>	А-Т [#]
Распространенность	Повсеместно, ↑ в Японии	Повсеместно, ↑ в Квебеке	4 больных в арабской семье	13 семей* ↑ в Португалии	1 больная-индианка	Повсеместно, 1:30 000–400 000
Ген	<i>APRX</i>	<i>STX</i>	<i>PIK3R5</i>	<i>PNKP</i>	<i>XRCC1</i>	<i>ATM</i>
Мутации	~40 есть частые	>70 есть частые	p.R6629Ser гомозиготность	>10 есть частая	p.Lys431Asn гомозиготность	~300 частых нет
Возраст начала (годы)	4–5 (1–16)	15–20 (3–30)	12–18	4–5 (1–14)	28	1–3
Атаксия	+	+	+	+	+	+
Дизартрия	+	+	+	+	+	+
Аксональная полинейропатия	+	+(90–100%)	+	++	+	+
Окуломоторная апраксия	+(100%)	+(~50%)	+	+	+	+
Гиперкинезы	+(60%)	+/- (15–20%)	—	+	—	+
МРТ: атрофия мозжечка	+	+	+	+	+	+
Утрата способности к самостоятельной ходьбе	Через 7–10 лет после начала	3-е десятилетие	3-е десятилетие	2–3-е десятилетия	В 47 лет ходит	1-е десятилетие
Когнитивные нарушения	+/-	+	—	+/-	—	+/-
Ожирение	—	—	—	+/-	—	—
Телеангиэктазы	—	—	—	—	—	+
Иммунодефицит	—	—	—	—	—	+
Онкологический риск ↑	—	—	—	—	—	+
α -Фетопротеин ↑	—	+	+	+/-	?	++
Гипоальбуминемия	+/-	—	—	+	?	—
Гиперхолестеринемия	+/-	+/-	—	+	?	—

Примечание. * — включая наше наблюдение; # — типичная А-Т.

моторно-сенсорная полинейропатия, особенно в ногах, в дальнейшем доминировавшая в клинической картине: дистальная амиотрофия, стелпаж (ходила в ортезах), контрактура пальцев. С 25 лет пользуется коляской или с трудом ходит с поддержкой; утрачена проприоцептивная и вибрационная чувствительность. Отмечены нистагм и нарушение медленных следящих движений глаз, но ОА не было; при видеооциллографии — увеличенная латентность саккад, при МРТ — прогрессирующая атрофия мозжечка. Имелись ожирение, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, слегка повышенный уровень α -фетопротеина. Полноэкзомное NGS, проведенное после исключения ряда других наследственных атаксий, выявило две новые мутации *PNKP*: p.Leu399Pro и p.Arg462Pro [7].

У 50-летней норвежки с 6 лет отмечалась прогрессирующая неустойчивость, но симптомы полинейропатии появились только после 20 лет. С 30 лет передвигается в кресле. В неврологическом статусе отмечены дизартрия, нистагм, ОА, дистальный парез ног, гипестезия на руках и ногах, атаксия с дисметрией и адиадохокинезом, умеренные когнитивные нарушения; при МРТ — атрофия мозжечка, моста и коры, при ЭНМГ — полинейропатия (скорость распространения возбуждения по *n. medianus* пограничная между типами I и II). Соматическим симптомом была резкая отечность голени ног, вызванная гипоальбуминемией и уменьшившаяся при ее коррекции. Также выявлены гиперхолестеринемия и нормальный уровень α -фетопротеина в крови. При полноэкзомном NGS найдены две мутации *PNKP* в компаунд-гетерозиготном состоянии: p.Leu399Pro (та же, что у больной из Швеции) и новая p.Glu465*. Особенность неврологической картины — отсутствие экстрапирамидных расстройств; отеки описаны при АОА1, но при АОА4 отмечены впервые [8].

Несемейный случай в бразильской неинбредной семье имеет ряд отличий: у больного была картина изолированной аксональной полинейропатии с практически врожденным началом, стационарным течением до 9 лет и последующим ухудшением; в 12 лет появились легкая атаксия и нечеткость речи, при МРТ — негрубая атрофия мозжечка; ОА и гиперкинезов не было. Вначале исключали наследственные нейропатии, затем — атаксии. В 17 лет провели полноэкзомное NGS, выявившее гомозиготность по мутации *PNKP* p.Thr408del, найденной также в двух португальских семьях [9].

В инбредной арабской семье больны 2 сибса из 3: сестра 19 лет и брат 17 лет. Сестра была здорова до 14 лет, когда появилась неустойчивость, отмечены глазодвигательные расстройства; в 19 лет могла ходить с поддержкой, в основном передвигалась в кресле; когнитивных нарушений не было, училась в университете. В 16–17 лет появились спастическая кривошея, кифосколиоз. Страдает ожирением. В неврологическом статусе: нарушение саккад и следящих движений глаз (но не ОА), дизартрия, слабость в дистальных отделах конечностей и амиотрофия, арефлексия, утрата вибрационной чувствительности. Брат пошел в 14 мес, всегда были трудности при ходьбе, с 10 лет ходил в голеностопных ортезах, в 16 лет передвигался в кресле или с опорой о стену. Как и у сестры, отмечались ожирение, кифосколиоз, глазодвигательные нарушения, дизартрия, в отличие от нее — негрубые ког-

нитивные нарушения. У обоих выявлены атрофия мозжечка при МРТ, полинейропатия смешанного характера при ЭНМГ, гиперхолестеринемия, гипоальбуминемия, нормальный уровень α -фетопротеина. При NGS найдена новая мутация *PNKP* c.1189-15_119del18 в гомозиготном состоянии [10]. Особенность — внутрисемейные различия возраста начала и интеллекта.

Таким образом, АОА4 встречается повсеместно и может оказаться не столь редкой. Общими отличиями от других АОА являются тяжесть полинейропатии, а также ожирение у значительной части больных с разными генотипами.

Для всей группы АОА важны исследование и оценка глазодвигательных функций, в частности выявление ОА, требующее особых приемов. Глазодвигательные симптомы, а также методику их оценки при неврологическом обследовании описывает и наглядно демонстрирует «Информационный центр по глазодвигательным нарушениям», разработанный фармацевтической компанией «Actelion Pharmaceuticals Ltd» [11].

В 2010 г. ген *PNKP* был идентифицирован как ответственный за тяжелый аутосомно-рецессивный синдром микроцефалии, эпилепсии и задержки психомоторного развития (син.: эпилептическая энцефалопатия, тип 10, OMIM 613402) [12]. Две столь разные болезни имеют точки пересечения. Еще до выделения АОА4 С. Poulton и соавт. [13] описали голландскую инбредную семью, в которой 2 брата имели сочетанную симптоматику обеих форм и гомозиготность по мутации *PNKP* p.Thr424Glyfs*49. Та же мутация в гомозиготном состоянии была найдена при фенотипе «микроцефалия, эпилепсия задержка развития» без признаков АОА [12] и гетерозиготном — в одной из португальских семей с АОА4 [4]. При обоих фенотипах снижено содержание белка *PNKP*.

Как и другие вызывающие АОА гены, *PNKP* кодирует один из белков репарации ДНК [12, 14–16]. В отличие от А-Т при АОА4 пока нет данных об иммунодефиците и предрасположенности к онкологической патологии.

Обнаружение новых АОА продолжается. В 2017 г. у больной 47 лет из инбредной индийской семьи методом NGS была выделена поздняя форма, вызванная мутацией гена *XRCC1* в гомозиготном состоянии [17]; краткая характеристика приведена в **таблице**. Гены *XRCC1* и *PNKP* функционально взаимосвязаны.

Приведенные данные демонстрируют высокую информативность NGS, хотя метод имеет ограничения. Примером является другое наше наблюдение. У сестер 13 и 2,5 лет из инбредной азербайджанской семьи клиническая картина (в том числе высокие уровни α -фетопротеина и иммуноглобулинов) указывала на А-Т, однако панельное NGS, проведенное в лаборатории «Геномед», не выявило никаких диагностически значимых изменений. Это может быть связано с типом мутаций *ATM* (значимую долю составляют крупные перестройки, не выявляемые при NGS) или существованием еще не открытых генокопий. В научно-исследовательском поиске новых генетических форм ведущая роль также принадлежит методам NGS.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
2. van de Warrenburg BP, Schouten MI, de Bot ST, Vermeer S, Meijer R, Pennings M, Gilissen C, Willemsen MA, Scheffer H, Kamsteeg EJ. Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-disease associations and unanticipated rare disorders. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:1460-1466. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.42>
3. Hadjivassiliou M, Martindale J, Shanmugarajah P, Grünewald RA, Sarrigiannis PG, Beauchamp N, Garrard K, Warburton R, Sanders DS, Friend D, Duty S, Taylor J, Hoggard N. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:301-309. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314863>
4. Bras J, Alonso I, Barbot C, Costa MM, Darwent L, Orme T, Sequeiros J, Hardy J, Coutinho P, Guerreiro R. Mutations in PNKP cause recessive ataxia with oculomotor apraxia type 4. *Am J Hum Genet.* 2015;96:474-479. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.01.005>
5. Руденская Г.Е., Куркина М.В., Захарова Е.Ю. Атаксии с окуломоторной апраксией: клинико-генетические характеристики и ДНК-диагностика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(10):58-63. [Rudenskaia GE, Kurkina MV, Zakharova EIu. Ataxias with oculomotor apraxia: clinical and genetic characteristics and DNA diagnostics. *Zh Nevrol i Psikiatr im. S.S. Korsakova.* 2012;112(10):58-63. (In Russ.)].
6. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, Barbot C, Guimaraes J, Alonso I, Silveira I, Sequeiros J, Marques Neves J, Serrano P, Silva MC. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol.* 2013;70(6):746-755. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1707>
7. Paucar M, Malmgren H, Taylor M, Reynolds JJ, Svenningsson P, Press R, Nordgren A. Expanding the ataxia with oculomotor apraxia type 4 phenotype. *Neurol Genet.* 2016;2(1):49. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000049>
8. Tzoulis C, Sztromwasser P, Johansson S, Gjerde IO, Knappskog P, Bindoff LA. PNKP mutations identified by whole-exome sequencing in a Norwegian patient with sporadic ataxia and edema. *Cerebellum.* 2017;16(1):272-275. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0784-y>
9. Pedrosa JL, Rocha CR, Macedo-Souza LI, De Mario V, Marques W Jr, Barsottini OG, Bulle Oliveira AS, Menck CF, Kok F. Mutation in PNKP presenting initially as axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurol Genet.* 2015;1(4):30. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000030>
10. Schiess N, Zee DS, Siddiqui KA, Szolics M, El-Hattab AW. Novel PNKP mutation in siblings with ataxia-oculomotor apraxia type 4. *J Neurogenet.* 2017;31(1-2):23-25. <https://doi.org/10.1080/01677063.2017.1322079>
11. Eye Movement Disorders Information Center — www.neurocular.com; русскоязычный Информационный центр по глазодвигательным нарушениям — www.neurocular.ru
12. Shen J, Gilmore EC, Marshall CA, Haddadin M, Reynolds JJ, Eyaid W, Bodell A, Barry B, Gleason D, Allen K, Ganesh VS, Chang BS, Grix A, Hill RS, Topcu M, Caldecott KW, Barkovich AJ, Walsh CA. Mutations in PNKP cause microcephaly, seizures and defects in DNA repair. *Nat Genet.* 2010;42(3):245-249. <https://doi.org/10.1038/ng.526>
13. Poulton C, Oegema R, Heijtsman D, Hoogeboom J, Schot R, Stroink H, Willemsen MA, Verheijen FW, van de Spek P, Kremer A, Mancini GM. Progressive cerebellar atrophy and polyneuropathy: expanding the spectrum of PNKP mutations. *Neurogenetics.* 2013;14(1):43-51. <https://doi.org/10.1007/s10048-012-0351-8>
14. Dumitrache L, McKinnon PJ. Polynucleotide kinase-phosphatase (PNKP) mutations and neurologic disease. *Mech Ageing Dev.* 2017;161(Pt A):121-129. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.04.009>
15. Jiang B, Glover JN, Weinfeld M. Neurological disorders associated with DNA strand-break processing enzymes. *Mech Ageing Dev.* 2017;161(Pt A):130-140. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.07.009>
16. Ross CA, Truant R. DNA repair: a unifying mechanism in neurodegeneration. *Nature.* 2017;541:34-35. <https://doi.org/10.1038/nature21107>
17. Hoch NC, Hanzlikova H, Rulten SL, Tétreault M, Komulainen E, Ju L, Hornyak P, Zeng Z, Gittens W, Rey SA, Staras K, Mancini GM, McKinnon PJ, Wang ZQ, Wagner JD; Care4Rare Canada Consortium, Yoon G, Caldecott KW. XRCC1 mutation is associated with PARP1 hyperactivation and cerebellar ataxia. *Nature.* 2017;541(7635):87-91. <https://doi.org/10.1038/nature20790>