# 浙江省科学技术奖公示内容

自然科学奖

**成果名称：**发作性运动障碍的致病机制与干预策略

**提名等级：**一等奖

**代表性论文专著目录：**

1. Chen WJ, Lin Yu, Xiong ZQ, Wei W, Ni W, Tan GH, Guo SL, He J, Chen YF, Zhang QJ, Li HF, Lin Yi, Murong SX, Xu J, Wang N\*, Wu ZY\*. Exome sequencing identifies truncating mutations in the PRRT2 gene that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Nature Genetics 2011; 43(12): 1252-1255.
2. Tan GH, Liu YY, Wang Lu, Li K, Zhang ZQ, Li HF, Zhang ZF, Li Y, Li D, Wu MY, Yu CL, Long JJ, Chen RC, Li LX, Yin LP, Liu JW, Cheng XW, Shen Q, Shu YS, Sakimura K, Liao LJ, Wu ZY, Xiong ZQ\*. PRRT2 deficiency induces paroxysmal kinesigenic dyskinesia by regulating synaptic transmission in cerebellum. Cell Research 2018; 28(1): 90-110.
3. Li HF, Chen YL, Zhuang L, Chen DF, Ke HZ, Luo WJ, Liu GL, Wu SN, Zhou WH, Xiong ZQ\*, Wu ZY\*. TMEM151A variants cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Cell Discovery 2021;7(1):83.
4. Lu B, Lou SS, Xu RS, Kong DL, Wu RJ, Zhang J, Zhuang L, Wu XM, He JY, Wu ZY, Xiong ZQ\*. Cerebellar spreading depolarization mediates paroxysmal movement disorder. Cell Reports 2021; 36(12):109743.
5. Chen YL, Chen DF, Li HF\*, Wu ZY\*. Features differ between paroxysmal kinesigenic dyskinesia patients with PRRT2 and TMEM151A variants. Mov Disord. 2022; 37(3): 608-613.
6. Li HF, Chen WJ, Ni W, Wang KY, Liu GL, Wang N, Xiong ZQ, Xu J, Wu ZY\*. PRRT2 mutation correlated with phenotype of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and drug response. Neurology 2013; 80(16):1534-1535.
7. Li HF, Ni W, Xiong ZQ, Xu JF, Wu ZY\*. PRRT2 c.649dupC mutation derived from de novo in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. CNS Neuroscience & Therapeutics 2013; 19(1): 61-65.
8. Chen YL, Chen DF, Ke HZ, Zhao SY, Li HF\*, Wu ZY\*. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia caused by 16p11.2 microdeletion and related clinical features. Neurology-Genetics 2022; 8(2): e659.

**主要知识产权和标准规范目录：**

1. 熊志奇等，作用于前脑兴奋性神经元的PRRT2及其上调剂的应用，专利授权号：ZL 2023 1 1118635.7，授权公告日：2024.6.4
2. 熊志奇等，一种运动障碍动物的建立方法及其用途，专利授权号：ZL 2017 1 0495086.3，授权公告日：2022.2.15
3. 熊志奇等，一种非人灵长类动物神经疾病动物模型的建立方法及其用途，专利授权号：ZL 2016 1 0905336.1，授权公告日：2021.8.13
4. 吴志英，王柠. 中华医学会神经病学分会神经遗传学组, 中国医师协会神经内科医师分会神经遗传学组. 中国发作性运动诱发性运动障碍诊治指南[J]，中华神经科杂志, 2022, 55(1): 9-14

**主要完成人：**吴志英，熊志奇，陈万金，李宏福，陈玉兰

**主要完成单位：**浙江大学医学院附属第二医院，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心，福建医科大学附属第一医院

**提名者：**浙江大学

**提名意见：**发作性运动诱发性运动障碍（paroxysmal kinesigenic dyskinesia，PKD）是临床上最常见的发作性运动障碍，严重影响患者的学习、工作和身心健康。由于缺乏特异性诊断标志物，其诊疗面临诸多挑战，致病机制的阐明亦成为领域内的瓶颈问题。本成果围绕这些瓶颈问题和临床挑战，历经20年，完成了从遗传病因解析到致病机制探究、再到精准诊疗临床转化的系列原创性及国际引领性工作。

在遗传病因解析上，本成果率先发现了PKD的首个致病基因PRRT2，使之成为诊断PKD的金标准，该发现不仅填补了领域内空白，解决了长期困扰研究者的难题，也为发作性运动障碍的致病机制阐明和精准诊疗研究奠定了坚实的基础。在此基础上，本成果还发现并报道了PKD的第二个致病基因TMEM151A。目前PRRT2和TMEM151A已被在线人类孟德尔遗传（OMIM）数据库收录，将家族性PKD患者的确诊率提高到90%以上。

在致病机制研究上，本成果基于PRRT2基因的发现，揭示了PRRT2突变导致PKD等发作性运动障碍的病理机制，率先发现小脑是参与发作性运动障碍发生的关键脑区，证实了PRRT2突变会导致小脑皮层对“去极化扩布”易感，从而提出发作性运动障碍的“小脑去极化扩布”假说，为发作性疾病的研究提供了新理论和新范式。

在精准诊疗临床转化上，本成果基于PRRT2基因的发现，结合临床数据，开展了系统规范的临床治疗研究，发现并报道了小剂量（50mg/d）卡马西平具有显著疗效，可有效控制95%以上携带PRRT2突变患者的运动障碍，已成为治疗PKD的首选方案。该研究结果首次提出了低剂量精准干预新模式，不仅为发作性运动障碍的精准治疗提供了科学依据和循证支持，也对其它发作性疾病如癫痫、偏头痛等常见病的治疗提供了启示。基于本成果发布的首个《中国发作性运动诱发性运动障碍诊治指南》对疾病的临床识别、精准诊断和药物治疗均提出了规范化建议，对临床实践具有实质性的指导意义。

系列成果陆续发表在*Nature Genetics、Cell Research、Cell Discovery、Cell Reports、Neurology、Movement Disorders*等国际主流期刊，授权发明专利3项。相关成果入选了“2021年度中国神经科学重大进展”及“国家自然科学基金委员会医学科学部十五周年科学基金资助优秀成果”，彰显了该成果在学术创新和临床转化等方面的突出贡献。鉴于此，本成果在发作性运动障碍的致病基因解析、致病机制研究及干预策略临床转化方面均取得了系列标志性成果，达到国际领先水平。提名该成果为浙江省自然科学奖一等奖。

浙江省科学技术奖公示信息表（单位提名）

提名奖项：（填自然科学奖、技术发明奖、科学技术进步奖）

|  |  |
| --- | --- |
| 成果名称 | 发作性运动障碍的致病机制与干预策略 |
| 提名等级 | 一等奖 |
| 提名书相关内容 | **代表性论文专著目录：**1. Chen WJ, Lin Yu, Xiong ZQ, Wei W, Ni W, Tan GH, Guo SL, He J, Chen YF, Zhang QJ, Li HF, Lin Yi, Murong SX, Xu J, Wang N\*, Wu ZY\*. Exome sequencing identifies truncating mutations in the PRRT2 gene that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Nature Genetics 2011; 43(12): 1252-1255.
2. Tan GH, Liu YY, Wang Lu, Li K, Zhang ZQ, Li HF, Zhang ZF, Li Y, Li D, Wu MY, Yu CL, Long JJ, Chen RC, Li LX, Yin LP, Liu JW, Cheng XW, Shen Q, Shu YS, Sakimura K, Liao LJ, Wu ZY, Xiong ZQ\*. PRRT2 deficiency induces paroxysmal kinesigenic dyskinesia by regulating synaptic transmission in cerebellum. Cell Research 2018; 28(1): 90-110.
3. Li HF, Chen YL, Zhuang L, Chen DF, Ke HZ, Luo WJ, Liu GL, Wu SN, Zhou WH, Xiong ZQ\*, Wu ZY\*. TMEM151A variants cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Cell Discovery 2021;7(1):83.
4. Lu B, Lou SS, Xu RS, Kong DL, Wu RJ, Zhang J, Zhuang L, Wu XM, He JY, Wu ZY, Xiong ZQ\*. Cerebellar spreading depolarization mediates paroxysmal movement disorder. Cell Reports 2021; 36(12):109743.
5. Chen YL, Chen DF, Li HF\*, Wu ZY\*. Features differ between paroxysmal kinesigenic dyskinesia patients with PRRT2 and TMEM151A variants. Mov Disord. 2022; 37(3): 608-613.
6. Li HF, Chen WJ, Ni W, Wang KY, Liu GL, Wang N, Xiong ZQ, Xu J, Wu ZY\*. PRRT2 mutation correlated with phenotype of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and drug response. Neurology 2013; 80(16):1534-1535.
7. Li HF, Ni W, Xiong ZQ, Xu JF, Wu ZY\*. PRRT2 c.649dupC mutation derived from de novo in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. CNS Neuroscience & Therapeutics 2013; 19(1): 61-65.
8. Chen YL, Chen DF, Ke HZ, Zhao SY, Li HF\*, Wu ZY\*. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia caused by 16p11.2 microdeletion and related clinical features. Neurology-Genetics 2022; 8(2): e659.

**主要知识产权和标准规范目录：**1. 熊志奇等，作用于前脑兴奋性神经元的PRRT2及其上调剂的应用，专利授权号：ZL 2023 1 1118635.7，授权公告日：2024.6.4
2. 熊志奇等，一种运动障碍动物的建立方法及其用途，专利授权号：ZL 2017 1 0495086.3，授权公告日：2022.2.15
3. 熊志奇等，一种非人灵长类动物神经疾病动物模型的建立方法及其用途，专利授权号：ZL 2016 1 0905336.1，授权公告日：2021.8.13
4. 吴志英，王柠. 中华医学会神经病学分会神经遗传学组, 中国医师协会神经内科医师分会神经遗传学组. 中国发作性运动诱发性运动障碍诊治指南[J]，中华神经科杂志, 2022, 55(1): 9-14
 |
| 主要完成人 | 吴志英，排名1，教授/主任医师，浙江大学医学院附属第二医院熊志奇，排名2，高级研究员，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心陈万金，排名3，主任医师，福建医科大学附属第一医院李宏福，排名4，副主任医师，浙江大学医学院附属第二医院陈玉兰，排名5，主治医师，浙江大学医学院附属第二医院 |
| 主要完成单位 | 1.单位名称：浙江大学医学院附属第二医院2.单位名称：中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心3.单位名称：福建医科大学附属第一医院 |
| 提名单位 | 浙江大学 |
| 提名意见 | 发作性运动诱发性运动障碍（paroxysmal kinesigenic dyskinesia，PKD）是临床上最常见的发作性运动障碍，严重影响患者的学习、工作和身心健康。由于缺乏特异性诊断标志物，其诊疗面临诸多挑战，致病机制的阐明亦成为领域内的瓶颈问题。本成果围绕这些瓶颈问题和临床挑战，历经20年，完成了从遗传病因解析到致病机制探究、再到精准诊疗临床转化的系列原创性及国际引领性工作。在遗传病因解析上，本成果率先发现了PKD的首个致病基因PRRT2，使之成为诊断PKD的金标准，该发现不仅填补了领域内空白，解决了长期困扰研究者的难题，也为发作性运动障碍的致病机制阐明和精准诊疗研究奠定了坚实的基础。在此基础上，本成果还发现并报道了PKD的第二个致病基因TMEM151A。目前PRRT2和TMEM151A已被在线人类孟德尔遗传（OMIM）数据库收录，将家族性PKD患者的确诊率提高到90%以上。在致病机制研究上，本成果基于PRRT2基因的发现，揭示了PRRT2突变导致PKD等发作性运动障碍的病理机制，率先发现小脑是参与发作性运动障碍发生的关键脑区，证实了PRRT2突变会导致小脑皮层对“去极化扩布”易感，从而提出发作性运动障碍的“小脑去极化扩布”假说，为发作性疾病的研究提供了新理论和新范式。在精准诊疗临床转化上，本成果基于PRRT2基因的发现，结合临床数据，开展了系统规范的临床治疗研究，发现并报道了小剂量（50mg/d）卡马西平具有显著疗效，可有效控制95%以上携带PRRT2突变患者的运动障碍，已成为治疗PKD的首选方案。该研究结果首次提出了低剂量精准干预新模式，不仅为发作性运动障碍的精准治疗提供了科学依据和循证支持，也对其它发作性疾病如癫痫、偏头痛等常见病的治疗提供了启示。基于本成果发布的首个《中国发作性运动诱发性运动障碍诊治指南》对疾病的临床识别、精准诊断和药物治疗均提出了规范化建议，对临床实践具有实质性的指导意义。系列成果陆续发表在*Nature Genetics、Cell Research、Cell Discovery、Cell Reports、Neurology、Movement Disorders*等国际主流期刊，授权发明专利3项。相关成果入选了“2021年度中国神经科学重大进展”及“国家自然科学基金委员会医学科学部十五周年科学基金资助优秀成果”，彰显了该成果在学术创新和临床转化等方面的突出贡献。鉴于此，本成果在发作性运动障碍的致病基因解析、致病机制研究及干预策略临床转化方面均取得了系列标志性成果，达到国际领先水平。提名该成果为浙江省自然科学奖一等奖。 |