전정질환에서 유전학 연구의 최신 지견

최재환

부산대학교 의과대학 신경과학교실, 양산부산대학교병원 신경과

Update on Genetic Study of Vestibular Disorder

Jae-Hwan Choi

Department of Neurology, Pusan National University School of Medicine, Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

• Received Jun 1, 2021
• Revised Jun 5, 2021
• Accepted Jun 7, 2021

• Corresponding Author:
Jae-Hwan Choi
Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea
Tel: +82-55-360-2122
Fax: +82-55-360-2152
E-mail: rachelbolan@hanmail.net
ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-4120-9228>

• Copyright © 2021 by
The Korean Balance Society.
All rights reserved.

• This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The wide availability of next-generation sequencing has enabled a rapid progress in the discovery of genetic variants associated with many disorders. However, the contribution of genetic factors in vestibular disorders is largely unknown due to the low prevalence of familial disorders and the clinical diversity. A detailed clinical characterization of patients and a choice of proper genetic tests are required to identify the genetic contribution in vestibular disorders. In this review, we will introduce a genetic approach for vestibular disorders and update the evidences to support the genetic contribution in vestibular disorders.

Res Vestib Sci 2021;20(2):37-44

Keywords: Genetic studies; Vestibular disorder; Next generation sequencing; Gene expression profiling

서론

2000년대 초 차세대 염기서열분석(next-generation sequencing, NGS)이 등장한 이래로 의학 분야에서 유전학 연구의 발전이 가속화되고 있다. 많은 질환에서 유전자 진단이 용이해졌고, 더 나아가 치료제 개발에 대한 연구도 활발히 진행되고 있지만, 전정질환에서의 유전학 연구는 상대적으로 미진한 상태이다. 그 원인으로 복잡한 유전자 검사 방법이나 고비용 등이 있겠지만 가장 큰 원인은 비

교적 발병빈도가 높은 흔한 질환(common disease)이 많아 유전인자 외의 여러 요인들이 병인에 관여할 수 있다는 점이다[1]. 즉 어지럼을 일으키는 전정질환에는 소뇌실조(cerebellar ataxia)나 비증후군성 난청(nonsyndromic hearing loss)과 같이 특정 유전자의 결함으로 발생하는 단일유전자질환(monogenic disease)이 상대적으로 적은 반면, 우리가 진료실에서 흔히 접하는 양성돌발체위현기증이나 메니에르병, 전정편두통 등은 다수의 유전자와 환경적 요인이 복합적으로 작용하는 다유전자질환(polygenic disease)일

가능성이 높아 유전인자의 기여도가 작을 수 있다. 뿐만 아니라 같은 질환 내에서도 발현되는 임상증상이 다양하기 때문에 유전자 검사를 위한 균일한 환자군의 모집이 어렵다는 점 역시 유전학 연구의 큰 걸림돌이 되고 있다. 하지만 메니에르병이나 전정편두통에서 가족력을 보이는 경우가 많고, 다양한 원인 유전자들이 지속적으로 발표되고 있기 때문에 전정계 질환의 학문적 발전을 위해서는 유전학 연구가 반드시 필요하다[1,2]. 이 글에서는 어지럼을 일으키는 질환에서 유전학 연구를 위한 학문적 접근방법과 최신 지견에 대해 살펴보고자 한다.

전정질환에서 유전학적 접근방법

NGS가 상용화되면서 유전자 검사를 쉽게 시행할 수 있지만 NGS가 질환의 유전적 요인을 모두 규명해주는 못한다. 실제로 단일유전자질환이라 하더라도 NGS를 이용한 분자유전학적 진단율은 평균 25% 정도이다[3]. 또한 원인 유전자가 명확하지 않은 경우에는 NGS가 큰 도움이 되지 않을 수 있다. 따라서 질환의 유전적 요인을 규명하기 위해서는 원인 유전자의 유무, 유전적 영향력(heritability)과 환경적 요인 등을 파악하여 적절한 분석법을 선택하여야 한다. 즉 소뇌실조나 비증후군성 난청과 같은 단일유전자질환이나 가족력이 있는 메니에르병 또는 전정편두통에서는 NGS 분석법이 유용하다. 반면에 산발성 메니에르병이나 전정편두통, 양성돌발체위현기증 등과 같이 비교적 발병빈도가 높고 원인 유전자가 명확하지 않은 질환들에서는 특정 단일염기다형성(single nucleotide poly-

morphism, SNP)을 이용한 유전체 연관분석(genome association study)을 통해 후보 유전자를 발굴할 수 있다(Fig. 1). 어지럼을 일으키는 질환 중에는 산발성으로 발생하는 질환이 많기 때문에 NGS보다는 연관분석이 더 유용할 수 있다. 하지만 연관분석을 통해 발굴한 후보 유전자의 경우 이들 질환에 미치는 영향력(odds ratio)이 2-3 이하로 작은 것이 대부분이기 때문에, 일정 수준의 검정력(statistical power)을 가지고 발굴하기 위해서는 연구대상자의 수를 증가시켜야 한다는 단점이 있다.

이외 마이크로어레이(microarray) 기법이나 RNA sequencing을 이용한 유전자 발현 프로파일링(gene expression profiling)을 통해 질환의 병인에 관여하는 유전자를 규명할 수 있다. 이는 질환군과 대조군 사이에 여러 유전자들의 RNA 발현 차이를 분석하고, 생물정보학적 분석(bioinformatics analysis)을 통해 이들 유전자들이 유기적으로 작동하는 생물학적 네트워크(biological network)를 밝혀냄으로써 질환의 병인을 규명하는 연구방법이다(Fig. 2). 이미 암이나 자가면역질환 연구에 널리 사용되고 있으며, 지금까지 발표된 유전자 발현 연구들의 데이터는 National Center for Biotechnology Information의 Gene Expression Omnibus나 European Bioinformatics Institute의 ArrayExpress와 같은 공공 데이터베이스에 표준화된 포맷으로 저장되어 있다[4,5]. 연관분석과는 달리 적은 수의 환자를 대상으로도 시행할 수 있으며, 공공 데이터베이스를 활용할 경우 실험을 직접 시행하지 않더라도 가설을 검증할 수 있다는 장점이 있다. 최근에는 메니에르병이나 전정편두통, 전정신경염에서도 유전자 발현 분석 연구가 발표되고

Fig. 1. Application of genetic study for vestibular disorders according to allele frequencies and effect sizes. CANVAS, cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome; BPPV, benign paroxysmal positional vertigo; PPPD, persistent postural-perceptual dizziness; SNP, single nucleotide polymorphism.

Fig. 2. Gene expression profiling. (A) Volcano plot of differentially expressed genes (DEGs) between disease (test) and control groups. Yellow and blue points represent up-regulated and down-regulated DEGs, respectively. The x-axis shows the fold changes in gene expression between two groups, and the y-axis shows the statistical significance of the differences. (B) Results of a hierarchical clustering analysis of up-regulated and down-regulated DEGs in disease group compared to control groups. Each group includes nine individuals and each column represents one individual's sample. Yellow and blue colors indicate high and low relative expression, respectively.

있어 전정계 질환의 병인 분석에 널리 사용할 수 있는 유전자 연구방법이다[6-9].

전정질환에서 유전학 연구의 최근 동향(Table 1)

1. Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Vestibular Areflexia Syndrome (CANVAS)

소뇌실조, 양측 전정병증과 체성감각 소실을 특징으로 하는 CANVAS는 대부분 60세 이상의 고령에서 산발적으로 발생하지만, 일부에서는 형제자매에서도 이환되어 있어 상염색체 열성유전(autosomal recessive)의 가능성이 제시되었다. 최근에 가족성 CANVAS에서 NGS와 repeat-primed polymerase chain reaction (RP-PCR)을 통해 *RFC1* 유전자의 2번 인트론에 AAGGG pentanucleotide 이대립인자성 (biallelic) 반복 확장(repeat expansion)이 발표되었다(Fig. 3) [10]. 같은 연구에서 산발성 소뇌실조 환자들의 22%에서 AAGGG 반복 확장을 확인하였고, 체성감각 소실이나 양측 전정병증이 동반되어 있을 경우 검출률이 높아졌다(Table 1). 하지

만 AAGGG 반복 확장은 주로 유럽인 환자에서 검출되고 있으며, 비유럽인을 대상으로 한 연구에서는 검출률이 낮게 나오고 있다[11-16]. 특히 아시아인에서는 가족성 CANVAS의 12%에서만 검출되었고, 산발성인 경우에는 8.5%로 더 낮았다[15]. 또한 일본인 CANVAS에서는 AAGGG가 아닌 ACAGG 반복 확장이 검출되었고, 이는 아시아-태평양 지역의 CANVAS 환자에서도 확인되고 있기 때문에 CANVAS에서 *RFC1* 유전자 변이는 인종 간에 다른 분포를 보이고 있음을 시사한다[15,17]. CANVAS 외 특발성 감각신경병증(idiopathic sensory neuropathy)의 약 34%에서 AAGGG 반복 확장이 검출되었지만, 특발성 소뇌실조증(idiopathic cerebellar ataxia)이나 다계통위축증(multiple system atrophy)에서는 1% 미만에서 검출되었다[16,18].

RFC1 유전자 변이가 어떤 기전으로 CANVAS 발병에 기여하는지는 아직 알려져 있지 않다. 하지만 *RFC1* 유전자가 DNA 복제나 복구에 중요한 역할을 하는 replication factor C의 large subunit을 부호화하는 점으로 미루어 볼 때, *RFC1* 유전자의 pentanucleotide 반복 시 DNA 합성에 영향을 줄 것으로 예상된다[10]. 이에 대해 향후 추가 연

Fig. 3. Biallelic expansion of a mutated AAGGG repeated unit in intron 2 of *RFC1* causing cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome and late-onset ataxia. (A) Repeat-primed polymerase chain reaction (PCR) targeting the mutated AAGGG repeated unit. The representative plots from a patient carrying the AAGGG repeat expansion and one non-carrier are shown. (B) Sanger sequencing of long-range PCR reactions confirms the AAAAG to AAGGG nucleotide change of the repeated unit in patients. Adapted from the article of Cortese et al. [10] according to the Creative Commons License.

구가 필요한 상황이다.

2. 전정신경염

말초전정병증의 원인 질환 중 하나인 전정신경염(vestibular neuritis)은 전정신경절에 잠복해있는 바이러스의 재 활성화로 발생하는 것으로 알려져 있다. 바이러스 감염설을 뒷받침하는 동물 모델이나 부검 결과가 과거에 다수 발표되었으며, 최근에는 전장유전체 연관분석(genome-wide association study, GWAS)에서 단순포진 바이러스 1형의 재 활성화와 관련된 *NR3C2* 유전자의 SNP (rs186544372)가 전정신경염 환자에서 유의하게 검출되었다[19].

그럼에도 불구하고 전정신경염 환자의 혈청이나 뇌척수액 등에서는 어떤 바이러스 검체도 검출되고 있지 않아 혈관 폐색이나 자가면역반응과 같은 다른 가설들도 제기되고 있다[20]. 더구나 마이크로어레이 기법을 이용한 유전자 발현 프로파일링에서도 전정신경염 급성기에 호중구(neutrophil)를 활성화시키는 유전자들의 발현이 증가되어 있었고, 혈청 호중구-림프구 비율(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 역시 정상군에 비해 높게 관찰되었다[6]. 대개 바이러스 감염에서는 림프구(lymphocyte)가 증가되면서 NLR 수치가 낮아지기 때문에, 위 연구결과는 전정신경염

의 바이러스 감염설과 일치하지 않는다. 호중구의 활성화는 여러 자가면역질환이나 혈관성 질환들에서 관찰되기 때문에 전정신경염 역시 호중구 매개 반응으로 인한 면역반응일 가능성을 생각할 수 있다.

3. 전정편두통

전정편두통(vestibular migraine)은 유병률이 전체 인구의 1%를 차지할 정도로 흔한 전정질환 중의 하나이며, 최근 국제두통질환분류 제3판에도 진단기준이 포함되었다. 대부분 산발적으로 발생하지만 상염색체 우성유전 양상의 가족성 전정편두통이 보고되었고, 편두통 아형인 편마비 편두통에서는 여러 원인 유전자들이 알려져 있어, 전정편두통의 발병에도 유전인자가 관여함을 시사한다. 지금까지 연관분석(linkage analysis)을 통해 5q35, 9q13-q22, 11q, 22q12 등의 염색체 부위가 전정편두통과 관련 있을 것으로 밝혀졌으나, 원인 유전자 검출에는 실패했다[21-24]. 하지만 최근에 한국인 전정편두통 가계를 대상으로 한 NGS 연구에서 *TRPM7*이라는 유전자의 정지돌연변이(nonsense mutation)가 발견되었다[25]. *TRPM7*은 transient receptor potential (TRP) 양이온 채널 중의 하나이며, 특히 세포 내 Ca^{2+} 과 Mg^{2+} 농도를 조절하여 신경세포의 흥분성을 유지

Table 1. Genetic studies reported in vestibular disorders since 2016

Study design	Methods	Gene or locus	Gene function or main results	Reference
Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome Familial	Multi-step PCR	<i>RFC1</i>	Biallelic intronic AAGGG or ACAGG repeat expansion Involved in DNA repair	[10-18]
Vestibular neuritis Case-control	Association study (GWAS)	<i>NR3C2</i> , <i>ANKRD30A</i> , <i>MED30</i>	Involved in viral process	[19]
Case-control	Gene expression profiling	<i>LMX1A</i> , <i>SLC30A8</i> <i>CLEC12A</i> , <i>SLC2A3</i> , <i>MGAM</i> , <i>SLCO4C1</i> , <i>CLEC4D</i> , et al.	Involved in insulin metabolism Up-regulation of genes associated with neutrophil-mediated immune response in vestibular neuritis	[19] [6]
Vestibular migraine Familial	Linkage analysis	9q13-q22	Chromosome locus associated with vestibular migraine	[22]
Familial	NGS	<i>TRPM7</i>	Alteration in intracellular Ca^{2+} and Mg^{2+} homeostasis	[25]
Case-control	Association study	5- <i>HTR6</i>	Release of substrate P and calcitonin gene-related peptides	[30]
Case-control	Gene expression profiling	<i>RPS14</i> , <i>RPL17</i> , <i>RPS27A</i> , <i>RPS21</i> , <i>FAU</i> , <i>RPL23</i> , <i>RPL35</i> , et al.	Down-regulation of genes related to the ribosome pathway	[7]
Menière's disease Familial	NGS	<i>FAM136A</i> , <i>DTNA</i> , <i>PRKCB</i> , <i>DPT</i> , <i>SEMA3D</i>	Involved in the formation of inner ear structures	[1]
Case-control	NGS	<i>GJB2</i> , <i>USH1G</i> , <i>SLC26A4</i> , <i>ESRRB</i> , <i>CLDN14</i> , <i>MARVELD2</i>	Excess of rare variants in hearing loss genes	[31]
Case-control	NGS	<i>NTN4</i>	Enrichment of damaging missense variants in genes related with axonal guidance signaling	[32]
Case-control	NGS	<i>FAM136A</i> , <i>DTNA</i> , <i>DPT</i> , <i>PTPN22</i> , <i>NFKB1</i> , <i>CXCL10</i> , <i>TLR2</i> , <i>MTHFR</i> , <i>SLC44A2</i> , <i>NOS3</i> , <i>NOTCH2</i>	Multiple genetic predispositions in the development of Menière's disease	[33]
Case-control	NGS	<i>OTOG</i>	Burden of rare variants in <i>OTOG</i> gene in familial Menière's disease	[34]
Case-control	Gene expression profiling	<i>GSTM1</i> , <i>TMEM176A</i> , <i>TMEM176B</i> <i>SLC4A1</i> , <i>SLC4A10</i>	Up-regulation of immune-related genes Down-regulation of genes related to ion homeostasis	[8] [8]
Case-control	Gene expression profiling	<i>IL-1β</i> , <i>CCL3</i> , <i>CCL22</i> , <i>CXCL1</i>	Significant differences of cytokine/chemokines between Menière's disease and vestibular migraine	[9]
BPPV Familial	Linkage analysis	Chromosome 15	Chromosome locus associated with BPPV	[35]
Case-control	Association study	<i>LOXLI</i>	Involved in the dysfunction of elastogenesis	[36]
Case-control	Association study	<i>CACNA1A</i>	Association between calcium channel function and the development of BPPV	[37]
Familial PPPD	NGS	<i>PCDHGA10</i>	Involved in otoconia formation	[38]
Case-control	Association study	<i>DRD2</i>	Reduction in the number of dopamine receptor D2 molecules in the brain	[39]

PCR, polymerase chain reaction; GWAS, genome-wide association study; NGS, next generation sequencing; BPPV, benign paroxysmal positional vertigo; PPPD, persistent postural-perceptual dizziness.

하는 역할을 하고 있다. 하지만 정지돌연변이로 인해 TRPM7 채널의 C말단에 위치하고 있는 kinase domain이 결핍되면, TRPM7 채널의 기능 이상으로 세포 내 Ca^{2+} 과 Mg^{2+} 이온농도상성에 변화가 생기게 되고 흥분성 신경전달 물질인 글루타메이트(glutamate)의 분비가 증가하여 전정 편두통 증상이 발생할 수 있다. 실제로 TRPM7 kinase domain이 결핍된 쥐에서 신경세포의 흥분성이 증가되어 경련, 떨림 증상과 함께 빛이나 소리에 민감한 반응을 보였다[26]. 또한 TRPM7 외에도 TRPA1, TRPV1, TRPV4, TRPM8과 같은 다른 TRP채널들도 편두통과 연관이 있는 것으로 알려져 있다[27-29].

일부 전정편두통 환자에서 과호흡 시 하향안진이 관찰되며, 대부분 두진후 하향안진(perverted head-shaking down-beat nystagmus)이나 중추성 체위안진(central positional nystagmus)이 동반되어 소뇌기능 이상이 제기되고 있다[7]. 이러한 환자들을 대상으로 한 유전자 발현 프로파일링에서 리보솜 경로(ribosome pathway)와 연관된 유전자들의 발현이 감소되어 있어, 전정편두통의 병인으로 리보솜 기능이 제시되었다[7]. 이외 연관연구에서 편두통 발병과 연관이 있는 것으로 알려져 있는 5-hydroxytryptamine (5-HT) 수용체 중 6번 아형(5-HT₆)에 대한 SNP (rs770963777)가 전정편두통과 관련이 있었다[30].

4. 메니에르병

메니에르병(Menière's disease)은 전정질환 중 유전적 인자에 대한 연구가 가장 활발히 이루어지고 있는 분야이다(Table 1). 이는 메니에르병의 병인이 명확하게 알려져 있지 않고, 환자의 약 10%에서 상염색체 우성유전 양상의 가족력을 보이기 때문이다. 과거에는 비교적 빈도가 높은(>5%) SNP를 이용하여 연관분석을 시행하였지만, 최근에는 유전자 패널을 이용한 NGS로 1% 미만의 희귀변이(rare variant)를 검출하는 연구가 주로 시행되고 있다. 이는 희귀변이일수록 유전인자의 영향(effect size)이 커서 실제 병적 변이일 가능성이 높기 때문이다. 또한 메니에르병과 같은 복합질환의 발생에 있어서 common disease-common variants 가설보다는 common disease-multiple rare variants 가설이 좀 더 받아 들여지고 있는 추세이다. 즉 특정 인구집단에서 유전자 변이의 빈도가 5% 이상인 흔한 변이보다는 1% 이하인 희귀변이가 다수가 복합질환의 발생에 더 관여할 수 있다는 것이다. 이와 같은 가설 하에 면역체계와

연관된 유전자나 난청 유전자, 그리고 axon guidance signaling pathway에 관여하는 유전자의 희귀변이 축적(rare variant burden)이 메니에르병 발병에 원인이 될 수 있다[31-34].

NGS 연구뿐만 아니라 유전자 발현 프로파일링을 통한 메니에르병의 병인 연구도 최근에 발표되고 있다. RNA sequencing을 이용한 연구에서는 *TMEM176B*이나 *GSTM1*과 같이 면역반응에 관여하는 유전자의 발현이 메니에르병 환자들에서 높게 검출되었다[8]. 뿐만 아니라 유전자 발현 분석을 통해 IL-1 β , CCL3, CCL22, CXCL1과 같은 사이토카인이 메니에르병과 전정편두통을 감별하는 데 도움이 되었다[9].

5. 양성돌발체위현기증

말초전정병증 중 가장 흔한 원인인 양성돌발체위현기증(benign paroxysmal positional vertigo)은 대부분 산발적으로 발생하지만, 드물게 가족력을 보이는 경우도 있다. 상염색체 우성유전을 보인 가계에서 연관분석(linkage analysis)을 통해 15번 염색체가 양성돌발체위현기증의 발병과 관련 있음을 보고하였다[35]. 이후 NGS를 이용한 연구에서 15번 염색체에 위치하고 있는 *LOXLI* 유전자의 SNP (rs1078967) 빈도가 정상대조군과 유의한 차이를 보였다[36]. *LOXLI* 유전자는 결합조직 중의 하나인 엘라스틴 생성(elastogenesis)에 중요한 역할을 하며, 박탈증후군(exfoliation syndrome)과 연관이 있다. 따라서 *LOXLI* 유전자의 변이로 인해 결합조직의 구성에 이상이 발생하면, 타원낭(utricle) 내 이석(otoconia)의 점착력(adherence)이 떨어져 양성돌발체위현기증이 발생할 수 있다. 이 밖에 간헐성 실조증 유전자인 *CACNA1A*의 SNP (rs2074880) 역시 양성돌발체위현기증의 발병과 관련이 있었다[37]. 최근에는 가족성 양성돌발체위현기증 환자들을 대상으로 한 NGS 연구에서 *PCDHGA10* 유전자의 특정변이(c.2477dup, rs113784532)가 양성돌발체위현기증 환자들에게 공통적으로 관찰되었다[38]. 이 유전자는 신경세포 부착분자인 protocadherin의 γ -subfamily에 속하며, 전정기관 내 유모세포와 상피세포에 존재한다. 따라서 *PCDHGA10* 유전자에 변이가 발생하면, 유모세포와 상피세포에서 이석 형성에 필요한 단백질의 합성 장애로 인해 양성돌발체위현기증이 발생할 수 있다.

6. 지속체위지각어지럼

최근에 발표된 연관분석에서 *DRD2* 유전자의 SNP (rs1800497)가 지속체위지각어지럼(persistent postural perceptual dizziness)과 관련 있었다[39]. 이는 성격분석 연구에서 신경증(neuroticism)이 지속체위지각어지럼과 관련이 있었고, 해당 SNP가 신경증과 연관된 유전인자이기 때문이다. 지속체위지각어지럼 환자군에서 A1 allele의 빈도가 높게 관찰되었는데, 이는 선조체(striate body)내 *DRD2* 농도의 감소를 반영하며 이로 인해 신경증 및 지속체위지각어지럼 증상이 발병할 수 있다.

결 론

분자유전학의 비약적인 발전으로 의학연구에서 유전학적 접근이 용이해졌지만, 전정질환에서는 아직 체계적인 연구가 시행되지 못하고 있다. 그 결과 다른 질환들에 비해 알려진 원인 유전자도 적고, 유전자 데이터베이스 구축 역시 미미한 상황이다. 하지만 국내 각 지역마다 해당 분야의 전문가들이 분포되어 있기 때문에 환자 모집을 위한 연구 네트워크를 잘 구성하고, NGS나 유전자 발현 프로파일링과 같은 유전자 검사를 적절히 이용한다면 전정질환의 발병기전 및 원인 규명에 큰 도움이 될 것이다.

중심 단어: 유전학 연구, 전정질환, 차세대 염기서열분석, 유전자 발현 분석

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자는 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

감사의 글(ACKNOWLEDGMENTS)

본 연구는 한국연구재단의 2018년도 이공학 개인기초연구지원사업(후속연구지원)의 지원에 의하여 수행되었습니다(과제고유번호 2018RID1A1A09081786).

REFERENCES

1. Roman-Naranjo P, Gallego-Martinez A, Lopez Escamez JA. Genetics of vestibular syndromes. *Curr Opin Neurol* 2018;31: 105-10.
2. Gallego-Martinez A, Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. Genetic contribution to vestibular diseases. *J Neurol* 2018; 265(Suppl 1):29-34.
3. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med* 2013;369:1502-11.
4. Smith A, Farrah K. Gene expression profiling tests for breast cancer: a rapid qualitative review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 [cited Jun 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545134/>.
5. Perez-Sanchez C, Barbarroja N, Messineo S, Ruiz-Limon P, Rodriguez-Ariza A, Jimenez-Gomez Y, et al. Gene profiling reveals specific molecular pathways in the pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular disease in antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome with lupus. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1441-9.
6. Oh EH, Rhee JK, Shin JH, Cho JW, Kim DS, Park JY, et al. Neutrophil-mediated immune response as a possible mechanism of acute unilateral vestibulopathy. *J Vestib Res* 2020;30: 363-74.
7. Oh EH, Shin JH, Cho JW, Choi SY, Choi KD, Rhee JK, et al. Episodic vestibular syndrome with hyperventilation-induced downbeat nystagmus. *Cerebellum* 2020 Oct 21 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1007/s12311-020-01204-9>.
8. Sun Y, Zhang D, Sun G, Lv Y, Li Y, Li X, et al. RNA-sequencing study of peripheral blood mononuclear cells in sporadic Ménière's disease patients: possible contribution of immunologic dysfunction to the development of this disorder. *Clin Exp Immunol* 2018;192:33-45.
9. Flook M, Frejo L, Gallego-Martinez A, Martin-Sanz E, Rossi-Izquierdo M, Amor-Dorado JC, et al. Differential proinflammatory signature in vestibular migraine and Meniere disease. *Front Immunol* 2019;10:1229.
10. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovcova J, Tariq H, Yau WY, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in *RFC1* is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet* 2019; 51:649-58.
11. Rafehi H, Szmulewicz DJ, Bennett MF, Sobreira NLM, Pope K, Smith KR, et al. Bioinformatics-based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in *RFC1* causes CANVAS. *Am J Hum Genet* 2019;105:151-65.
12. Gisatulin M, Dobricic V, Zühlke C, Hellenbroich Y, Tadic V, Münchau A, et al. Clinical spectrum of the pentanucleotide repeat expansion in the *RFC1* gene in ataxia syndromes. *Neurology* 2020;95:e2912-23.
13. Akçimen F, Ross JP, Bourassa CV, Liao C, Rochefort D, Gama MTD, et al. Investigation of the *RFC1* repeat expansion in a canadian and a brazilian ataxia cohort: identification of novel conformations. *Front Genet* 2019;10:1219.
14. Aboud Syriani D, Wong D, Andani S, De Gusmao CM, Mao Y, Sanyoua M, et al. Prevalence of *RFC1*-mediated spinocerebellar ataxia in a North American ataxia cohort. *Neurol Genet*

- 2020;6:e440.
15. Tsuchiya M, Nan H, Koh K, Ichinose Y, Gao L, Shimozone K, et al. RFC1 repeat expansion in Japanese patients with late-onset cerebellar ataxia. *J Hum Genet* 2020;65:1143-7.
16. Wan L, Chen Z, Wan N, Liu M, Xue J, Chen H, et al. Biallelic intronic AAGGG expansion of RFC1 is related to multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2020;88:1132-43.
17. Scriba CK, Beecroft SJ, Clayton JS, Cortese A, Sullivan R, Yau WY, et al. A novel RFC1 repeat motif (ACAGG) in two Asia-Pacific CANVAS families. *Brain* 2020;143:2904-10.
18. Currò R, Salvalaggio A, Tozza S, Gemelli C, Dominik N, Galassi Deforie V, et al. RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. *Brain* 2021 May 9 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awab072>.
19. Rujescu D, Hartmann AM, Giegling I, Konte B, Herling M, Himmelein S, et al. Genome-wide association study in vestibular neuritis: involvement of the host factor for HSV-1 replication. *Front Neurol* 2018;9:591.
20. Greco A, Macri GF, Gallo A, Fusconi M, De Virgilio A, Pagliuca G, et al. Is vestibular neuritis an immune related vestibular neuropathy inducing vertigo? *J Immunol Res* 2014; 2014:459048.
21. Bahmad F Jr, DePalma SR, Merchant SN, Bezerra RL, Oliveira CA, Seidman CE, et al. Locus for familial migrainous vertigo disease maps to chromosome 5q35. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:670-6.
22. Peddareddygar LR, Kramer PD, Hanna PA, Levenstien MA, Grewal RP. Genetic analysis of a large family with migraine, vertigo, and motion sickness. *Can J Neurol Sci* 2019;46:512-7.
23. Lee H, Jen JC, Cha YH, Nelson SF, Baloh RW. Phenotypic and genetic analysis of a large family with migraine-associated vertigo. *Headache* 2008;48:1460-7.
24. Lee H, Jen JC, Wang H, Chen Z, Mamsa H, Sabatti C, et al. A genome-wide linkage scan of familial benign recurrent vertigo: linkage to 22q12 with evidence of heterogeneity. *Hum Mol Genet* 2006;15:251-8.
25. Oh EH, Shin JH, Cho JW, Choi SY, Choi KD, Choi JH. *TRPM7* as a candidate gene for vestibular migraine. *Front Neurol* 2020;11:595042.
26. Ryazanova LV, Rondon LJ, Zierler S, Hu Z, Galli J, Yamaguchi TP, et al. *TRPM7* is essential for Mg(2+) homeostasis in mammals. *Nat Commun* 2010;1:109.
27. Carreño O, Corominas R, Fernández-Morales J, Camiña M, Sobrido MJ, Fernández-Fernández JM, et al. SNP variants within the vanilloid TRPV1 and TRPV3 receptor genes are associated with migraine in the Spanish population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012;159B:94-103.
28. Key FM, Abdul-Aziz MA, Mundry R, Peter BM, Sekar A, D'Amato M, et al. Human local adaptation of the *TRPM8* cold receptor along a latitudinal cline. *PLoS Genet* 2018;14: e1007298.
29. Chen SP, Fuh JL, Chung MY, Lin YC, Liao YC, Wang YF, et al. Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for migraine in Han Chinese resided in Taiwan. *Cephalalgia* 2018;38:466-75.
30. Wu X, Qiu F, Wang Z, Liu B, Qi X. Correlation of 5-HTR6 gene polymorphism with vestibular migraine. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23042.
31. Gallego-Martinez A, Requena T, Roman-Naranjo P, Lopez-Escamez JA. Excess of rare missense variants in hearing loss genes in sporadic meniere disease. *Front Genet* 2019;10:76.
32. Gallego-Martinez A, Requena T, Roman-Naranjo P, May P, Lopez-Escamez JA. Enrichment of damaging missense variants in genes related with axonal guidance signalling in sporadic Meniere's disease. *J Med Genet* 2020;57:82-8.
33. Oh EH, Shin JH, Kim HS, Cho JW, Choi SY, Choi KD, et al. Rare variants of putative candidate genes associated with sporadic Meniere's disease in East Asian population. *Front Neurol* 2020;10:1424.
34. Roman-Naranjo P, Gallego-Martinez A, Soto-Varela A, Aran I, Moleon MDC, Espinosa-Sanchez JM, et al. Burden of rare variants in the *OTOG* gene in familial Meniere's disease. *Ear Hear* 2020;41:1598-605.
35. Gizzi MS, Peddareddygar LR, Grewal RP. A familial form of benign paroxysmal positional vertigo maps to chromosome 15. *Int J Neurosci* 2015;125:593-6.
36. Deng M, Liu C, Jiang W, Wang F, Zhou J, Wang D, et al. A novel genetic variant associated with benign paroxysmal positional vertigo within the *LOXL1*. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:e1469.
37. Pan R, Qi X, Wang F, Chong Y, Li X, Chen Q. Correlations of calcium voltage-gated channel subunit alpha1A (*CACNA1A*) gene polymorphisms with benign paroxysmal positional vertigo. *Med Sci Monit*. 2019 Feb 2;25:946-51.
38. Xu Y, Zhang Y, Lopez IA, Hilbers J, Griswold AJ, Ishiyama A, et al. Identification of a genetic variant underlying familial cases of recurrent benign paroxysmal positional vertigo. *PLoS One* 2021;16:e0251386.
39. Cui L, Yan Z, Gong L, Tang J, Kong M, Sun F, et al. Association between dopamine receptor D2 Taq IA gene polymorphism and persistent postural-perceptual dizziness. *J Vestib Res* 2019;29:131-6.